

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_080

Pembrolizumab (Keytruda) i
kombinasjon med lenvatinib
(Lenvima) til behandling av
voksne pasienter med avansert
eller tilbakevendende
endometriekarsinom (EC), som
har sykdomsprogresjon under
eller etter tidligere behandling
med platinabasert kjemoterapi
og som ikke er kandidater for
kurativ kirurgi eller stråling.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-07-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV KEYTRUDA I KOMBINASJON MED LENVIMA

Hva er Keytruda og Lenvima?

Legemiddelverket har vurdert behandling med legemidlene Keytruda + Lenvima til pasienter med livmorkreft, også kalt endometriekreft. Livmorkreft oppstår når celler i livmoren begynner å dele seg og vokse uten hemning. Keytruda er et legemiddel som inneholder virkestoffet pembrolizumab og kan hjelpe immunsystemet til å bekjempe kreft i kroppen. Lenvima er også et kreftlegemiddel, men inneholder virkestoffet lenvatinib. Lenvima kan forsterke effekten av Keytruda. Keytruda gis som infusjon på sykehuset hver 3. uke, mens Lenvima kommer i tablettform og skal tas daglig.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er livmorkreft? Du kan lese om livmorkreft på [her](#)

Hvor alvorlig er sykdommen?

Langtkommen livmorkreft er en alvorlig sykdom og gjør at pasientene lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med resten av Norges befolkning. Dersom livmorkreft oppdages tidlig, er sannsynlighet stor for at den helbredes. Pasienter med livmorkreft som har spredt seg har en dårligere prognose.

Hvem kan få behandling med Keytruda og Lenvima?

Voksne med langtkommen livmorkreft eller tilbakefall av livmorkreft som er tidligere behandlet med platinabasert cellegift. I tillegg skal kreften ha spredt seg på en slik måte at den ikke kan fjernes ved kirurgi eller behandles med strålebehandling. Norske klinikere tror at rundt 140 pasienter vil være aktuelle for behandling med Keytruda + Lenvima per år i Norge.

Hvilken nytte har Keytruda og Lenvima?

Pasientene som kan bli behandlet med Keytruda + Lenvima får i dag som regel cellegift. Cellegift ødelegger kreftcellene, men også friske celler i kroppen, og den gir flere bivirkninger. Det er ikke vist at pasienter lever lengre ved slik behandling, selv om tilbakefall av kreften blir forsinket. Keytruda + Lenvima kan være et nytt behandlingsalternativ for disse pasientene og kan gi dem ekstra levetid. Pasientene bør følges opp for både tilbakefall og bivirkninger som kan oppstå, også under den nye behandlingen.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen av behandling med Keytruda + Lenvima for de aktuelle pasientene er undersøkt i en klinisk studie. I studien fikk pasientene enten Keytruda sammen med Lenvima eller cellegift (kjemoterapi) (doksorubicin eller paklitaxel etter legens valg). Studien varte i ca. 2 år og i den tiden opplevde færre pasienter tilbakefall av kreften når de ble behandlet med Keytruda og Lenvima. I tillegg levde pasientene lengre sammenlignet med pasientene som fikk kjemoterapi. Legemiddelfirmaet MSD har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Keytruda + Lenvima påvirker sykdommen og livskvalitet til de aktuelle pasientene. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet MSD har laget. Studien viser at Keytruda + Lenvima øker overlevelse og fører til færre tilbakefall av livmorkreften i det

tidsrommet som er studert. Legemiddelverket mener at det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Keytruda + Lenvima vil ha for norske pasienter over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiene har noen svakheter:

- Sammenligningsalternativet i studien er enkeltbehandling med paklitaksel eller doksorubicin, mens de fleste norske pasientene mottar kombinasjonsbehandling. Det kan føre til at nytten av Keytruda + Lenvima er større i beregningsmodellen enn hva den egentlig er i virkeligheten.

Legemiddelverket har fått hjelp fra kliniske eksperter i Norge og har vurdert at studiepopulasjonen er lik nok som den norske pasientpopulasjonen og at sammenligningsalternativet kan aksepteres.

Hva koster Keytruda og Lenvima?

Med offentlige priser på Keytruda + Lenvima koster en måned med kombinasjonsbehandlingen om lag 140 000 kroner (uten merverdiavgift) for en pasient. Dersom pasienten behandles i ett år, koster kombinasjonsbehandlingen nesten 1 million kroner. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos kreftspesialist og annen behandling i helsevesenet, men de er nok på samme nivå som hos pasienter som får cellegift i dag.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Keytruda + Lenvima lever lengre og at flere pasienter får utsatt tilbakefall av livmorkreften som gir bedre livskvalitet. Effekten er god i studieperioden, men vi vet foreløpig lite om effekten og bivirkninger over lang tid.

For å kunne vurdere nytten og kostnaden ved bruk av kombinasjonsbehandling med Keytruda + Lenvima må vi beregne hvor mye større kostnaden blir i forhold til dagens behandling med cellegift, og også hvor mye bedre effekt behandlingen gir. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på og som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. En pasient som får behandling med Keytruda + Lenvima kan regne med å få 1,72 «gode leveår» til sammenligning med dagens behandling på 1 godt leveår. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Keytruda + Lenvima, vil være rundt 1,4 millioner NOK.

Hvem avgjør om Keytruda og Lenvima skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av legemidler som finansieres av sykehusene, er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter den endelige beslutningen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Dette er en hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med legemiddelet Lenvima (lenvatinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda + Lenvima i henhold til bestilling ID2021_080 *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling, og godkjente preparatomtalene.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. MSD representerer også legemiddelfirma Esai som markedsfører Lenvima.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere platinaholdig kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Kliniske eksperter anslår at 120-160 pasienter faller innenfor denne indikasjonen og kan være aktuelle for behandling med Keytruda + Lenvima årlig i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at avansert eller tilbakevendende endometriekreft for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

De aktuelle pasientene behandles ifølge handlingsprogram for gynekologisk kreft med kombinasjonsbehandling eller enkeltstoffbehandling med platinabaserte regimer. Det er imidlertid ingen etablert klinisk standard for behandling. Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaxel er som regel førstevalget, men enkeltstoffbehandling kan også være aktuell. Det er usikkert om enkeltstoffbehandling har tilsvarende eller mindre effekt en kombinasjonsbehandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på KEYNOTE-775 -studien, der Keytruda i kombinasjon med Lenvima er sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaxel, etter legens valg, videre kalt TPC). TPC-behandlingen gitt i komparatorarmen reflekterer ikke andrelinjesbehandling av alle pasienter denne metodevurderingen handler om, men etter konsultasjon med kliniske eksperter og en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon har Legemiddelverket konkludert med at TPC kan brukes som komparator i denne helseøkonomiske analysen.

I studien ble det inkludert 827 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft som hadde progrediert etter en eller to platinabaserte behandlinger (så lenge én var gitt neoadjuvant eller adjuvant). Studiens pasientpopulasjon er generelt representativ for den forventede norske pasientpopulasjonen.

Studien visste bedring i OS (totaloverlevelse), PFS (progresjonsfri overlevelse) og ORR (objektiv responsrate). Median OS var 18,3 måneder for pasienter som fikk Keytruda + Lenvima og 11,4 måneder for pasienter som fikk TPC. Median PFS var henholdsvis 7,2 og 3,8 måneder.

Sikkerheten av Keytruda + Lenvima i aktuell pasientpopulasjon er også undersøkt i KEYNOTE-775. Frekvensen av de fleste bivirkningene var høyest i komparatorarmen og ingen nye bivirkninger ble observert ved bruk av kombinasjonen i denne indikasjonen. Ettersom det er kort erfaring med kombinasjonen Keytruda + Lenvima i klinisk praksis, er det anbefalt tett oppfølging og monitorering under behandlingstiden.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det kan ikke utelukkes at pasientene i komparatorarmen i studien er noe underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis. Det kan føre til at mereffekten av kombinasjonsbehandlingen er noe overestimert i analysen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i MSD sin basecase analyse, bortsett fra følgende:

- For OS velger Legemiddelverket fullparametrisering. Det benyttes loglogistisk i begge behandlingsarmer.
- For nyttevekter er tid-til-død tilnærmingen endret til progresjonsbaserte nyttevekter innhentet fra Keynote-775. Det inkluderes nyttetap knyttet til bivirkninger i hovedanalysen.
- Relativ doseintensitet av TPC er endret fra 125 % og 150 % til 100 % for paklitaksel og doksorubicin.
- For å ta hensyn til svinn er det endret fra delte hetteglass til hele hetteglass i modellen.
- Legemiddelprisene er oppdatert med gjeldende pakninger fra gjeldene LIS-avtale og refusjonspriser der det er relevant.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Keytruda og Lenvima	TPC	Differanse
Totale kostnader	1 330 830	180 613	1 150 217
Totale QALYs	1,80	1,00	0,80
Totale leveår	2,65	1,48	1,18
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 444 283		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	976 212		

TPC – doksorubicin eller paklitaksel, etter legens valg

Merkostnad for Keytruda + Lenvima sammenliknet med kjemoterapi gitt som dagens standardbehandling ved å bruke legemiddelets maksimal AUP uten mva. er:

Ca. 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.).

Ca. 1 million NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.).

Det foreligger prisrabatter/LIS-priser for Keytruda, Lenvima og andre legemidler som inngår i analysen. Merkostnad for Keytruda + Lenvima sammenliknet med kjemoterapi gitt som dagens standardbehandling ved bruk av rabatterte priser er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

██████████ NOK per vunnet leveår med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

I scenario- og sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for resultatene:

- Framskrivning av totaloverlevelse
- Legemiddelkostnadene for Keytruda + Lenvima
- Doseintensitet brukt i beregningene
- Fjerne maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder for Keytruda

MSD sin basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2. Resultater fra MSD sin basecase analyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient, diskonterte tall.

	Keytruda og Lenvima	Kjemoterapi (TPC)	Differanse
Totale kostnader	1 327 790	190 259	1 137 532
Totale QALYs	2,58	1,30	1,28
Totale leveår	3,57	1,84	1,73
Merkostnad per vunnet QALY			888 685
Merkostnad per vunnet leveår			657 332

TPC – doksorubicin eller paklitaxel, etter legens valg

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda + Lenvima (pembrolizumab + lenvatinib) vil ha en årlig budsjettkonsekvens på 200 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene ██████████ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenkla.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i tråd med markedsført indikasjon og bestilling fra Bestillerforum vurdert behandling med Keytruda + Lenvima til voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 1,4 millioner NOK, basert på maks AUP uten mva.

KEYNOTE-775 studien er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. OS og PFS data fra studien hadde en tilstrekkelig modenhet til å brukes i en helseøkonomisk analyse. Likevel var valg av mest plausibel OS-framskrivningskurve vanskelig på grunn av mangel på langtidsoverlevelsedata for den aktuelle pasientpopulasjonen. Resultater fra en ekstern enarmet fase Ib/ II studie av Keytruda + Lenvima med noe lengre oppfølgingstid hos en lignende pasientpopulasjon støtter kurvevalget i Legemiddelverkets hovedanalyse. Alternativ klinisk plausibel OS-framskrivningskurve vises i sensitivitetsanalyser.

Den største usikkerheten i denne analysen er knyttet til forutsetningen om tilsvarende effekt og sikkerhet av komparatorarmen i KEYNOTE-775-studien og dagens standardbehandling som ligger til grunn for Legemiddelverkets analyser. I norsk klinisk praksis antas det at aktuell pasientpopulasjon hovedsakelig vil motta kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel, mens pasientene i komparatorarmen i KEYNOTE-775 fikk enkeltstoffbehandling med enten doksorubicin eller paklitaksel. Etter konsultasjon med kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at komparator fra KEYNOTE-775 er relevant nok for norske forhold. De kliniske ekspertene vurderer at enkeltstoffbehandling har mindre effekt en kombinasjonsbehandling som er førstevalget for aktuell pasientpopulasjon i dag. I tillegg fikk de fleste pasientene i studien doksorubicin, noe som er mindre brukt i Norge og som er knyttet til flere bivirkninger. EMA har også uttrykt at det er en antydning til en dårligere effekt av doksorubicin i KEYNOTE-775 sammenlignet med paklitaksel, men dataene var for mangelfulle til å konkludere. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at effektestimaterne til komparatorarmen i studien kan være noe undervurdert sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Dette medfører en viss usikkerhet i overførbarheten av disse effektestimaterne. Dersom effektestimaterne i komparatorarmen er underestimert i forhold til norsk klinisk praksis vil kostnaden per QALY som er beregnet i denne metodevurderingen også være underestimert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV KEYTRUDA I KOMBINASJON MED LENVIMA	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1. BAKGRUNN	14
1.1. PROBLEMSTILLING	14
1.2. ENDOMETRIEKREFT.....	14
1.2.1. <i>Pasientgrunnlag</i>	16
1.3. ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
1.4. BEHANDLING AV AVANSERT ENDOMETRIEKREFT (2. LINJE KOMBINASJONS-BEHANDLING).....	17
1.4.1. <i>Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib</i>	17
1.4.2. <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	18
1.4.3. <i>Komparator</i>	19
2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1. OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	20
2.1.1. KEYNOTE-775	21
2.1.2. KEYNOTE-146.....	22
2.2. STUDIER SOM PÅGÅR	22
3. PICO.....	24
3.1. PASIENTPOPULASJON	24
3.2. INTERVENSJON	26
3.3. KOMPARATOR	30
3.4. UTFALLSMÅL	31
3.4.1. EFFEKT	31
3.4.2. BIVIRKNINGER	43
3.4.3. HELSENYTTE/HELSETAP	46
4. ØKONOMISK ANALYSE	50
4.1. MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	50
4.1.1. <i>Analyseperspektiv</i>	51
4.1.2. <i>Kostnader (input data)</i>	51
4.2. RESULTATER.....	56
4.2.1. <i>Firmaets base caseanalyse</i>	56

4.2.2.	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	56
4.2.3.	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	57
4.2.4.	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	59
5.	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	60
5.1.	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	60
5.2.	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	62
5.3.	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	62
6.	OPPSUMMERING	64
	REFERANSER.....	66
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
	APPENDIKS 2: DOSERING AV LENVATINIB	73
	APPENDIKS 3: PLOTT, FIGURER OG TABELLER FOR AIC/BIC VERDIER FOR OS OG PFS	76
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	84

LOGG

Bestilling:	<i>ID2021080: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling (oppdatert 09-03-2022).</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD (representerer også Eisai)
Preparat:	Keytruda og Lenvima
Virkestoff:	Pembrolizumab og Lenvatinib
Indikasjon:	Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib er indisert til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.
ATC-nr:	L01XC18, L01EX08
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	15-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-06-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-12-2021
Klinikere kontaktet for første gang	14-03-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-02-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-02-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	10-03-2022
Rapport ferdigstilt:	08-07-2022
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 17 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 194 dager.

Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi Solveig Bryn Mathyn Vervaart
Kliniske eksperter:	Katharina Bischof Jenny Lifjeld
<p>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.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike information criterion
ALAT	Alanine aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT-	Aspartate aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BICR	Blinded Independent Central Review
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
dMMR	Mismatch repair deficient
EC	Endometriekreft
FGF	Fibroblastvekstfaktor
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
LS	Lynch syndrom
MMR	Mismatch reparasjonsgener
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NACT	Neoadjuvant kjemoterapi
ORR	Objective Response Rate
OS	Totaloverlevelse
PD	Helsetilstand for progrediert sykdom
PD-1	Programmert celledød-1
PF	Progresjonsfri helsetilstand
PFS	Progresjonsfri overlevelse
pMMR	Mismatch repair proficient
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTK	Reseptortyrosinkinase
ToT	Behandlingsvarighet
VEGF	Vaskulær endotelvekstfaktor

1. BAKGRUNN

1.1. PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib hos pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling.

MSD har levert inn en kostnad-per-QALY analyse (CUA) hvor pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib sammenlignes mot doksorubicin eller paklitaksel som andrelinje (2L) behandling til voksne pasienter med progrediert, inoperabel endometriekreft som ikke er aktuelle for strålebehandling.

1.2. ENDOMETRIEKREFT

Endometriekreft (EC) er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge med om lag 800 nye tilfeller hvert år (1, 2). Antall nye tilfeller har vært jevnt stigende de siste årene (1, 2). I 2020 var det registrert 764 nye tilfeller av EC i Norge og 91 kvinner døde samme år på grunn av sykdommen (3). Prevalensen per 31.12.2020 var til overkant av 11 000 (3). EC utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft (2). Sykdommen rammer kvinner i aldersgruppen 65 til 69 år, og oppstår sjeldent hos kvinner yngre enn 40 år (4). Det første symptomet er ofte blødninger etter at menstruasjonen har opphørt eller uregelmessige blødninger hos premenopausale kvinner (1, 5). Smerter, eller trykk og press i underlivet, er sene symptomer (4).

De fleste tilfeller av EC er sporadiske med ukjent årsak (1, 2). Risikofaktorer for å utvikle EC er langvarig, økt (endogent/eksogent) og ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling hos postmenopausale kvinner som får tamoxifen (2). Ca. 5 % av EC tilfellene er arvelig betinget, og som regel knyttet til Lynch syndrom (LS) (2). Syndromet er assosiert med økt risiko for kreft; hovedsakelig kolorektal- og endometriekreft (1, 2). LS er en nedarvet tilstand som skyldes en mutasjon i ett av flere DNA mismatch reparasjonsgener (MMR).

MMR-gener koder proteiner som bl.a. reparerer DNA-replikasjonsfeil. Mangel på eller mutasjoner i disse genene fører til akkumulering av mutasjoner, spesielt i DNA-områder kjent som mikrosatellitter. Dette resulterer i mikrosatellitt-ustabilitet (MSI) (6, 7) som kjennetegner dMMR/MSI-H fenotypisk sykdom. Ved lav mutasjonsbyrde, har sykdommen en mikrosatellittstabil (MSS eller MSI-lav/proficient MMR) fenotype (8). dMMR/MSI-H EC er ofte assosiert med Lynch syndrom. Ca. 30 % av primært diagnostisert EC har høyt nivå av MSI (MSI-H) eller dMMR (mangelfull mismatch reparasjonsgener), mens av pasientene med tilbakevendende EC har ca. 85 % pMMR fenotypisk sykdom (6, 9).

Basert på histologi inndeles EC i type I og type II. Type I utgjør 80–90 % av alle EC og er hovedsakelig endometrioid adenokarsinom. Disse er knyttet til østrogenstimulering og endometriehyperplasi (1). Type II utgjør 10–20 % av tilfellene, og består som oftest av serøst papillært adenokarsinom eller klarcellet

adenokarsinom (1, 2). Type II EC (non-endometroide svulster) gir høyere risiko for residiv og metastaser, selv ved tidlig diagnose, og er grunnen til 40 % av dødsfallene ved EC (1). Totalt er 70-80 % av all EC endometrioid, 5-10 % er serøs og ca. 3 % er klarcellet (2). Histologisk kan tumor også graderes som G1 (høyt differensiert), G2 (moderat differensiert) eller G3 (lavt eller udifferensiert) (1). De fleste tumor type I er høyt til moderat differensierte (1).

EC deles også inn i stadier etter bildediagnostikk, funn ved operasjon og patologisk undersøkelse, i henhold til FIGO¹ (2). Ved stadium I og II er tumor begrenset til livmor. Stadium III betyr lokale og/eller regionale tumorspredninger. Når kreftcellene sprer seg videre til bukhulen og via lymfesystemet til andre organer kategoriseres sykdommen som stadium IV (2). Pasienter med stadium III/IV har avansert EC. Stadiene med flere detaljer vises også i figuren under:

FIGO stadium, 2009

Stadium settes etter bildediagnostikk, funn ved operasjon og patologisk undersøkelse, og er i henhold FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Stadium I

Tumor begrenset til corpus uteri

Stadium 1A: Tumor infiltrasjon <50 % av myometriet.

Stadium 1B: Tumor infiltrasjon ≥50 % av myometriet

Stadium II

Tumor infiltrasjon i cervixstroma, men ikke utenfor livmor.

(Infiltrasjon av kun slimhinnen i cervicalkanalen inkluderes i stadium 1A)

Stadium III

Lokal og/eller regional spredning av tumor

Stadium IIIA: Infiltrasjon i uterus serosa og/eller adnex

Stadium IIIB: Infiltrasjon i vagina og/eller parametriet

Stadium IIIC: Metastase til retroperitoneale lymfeknuter i bekkenet (IIIC1) og eller paraaortalt (IIIC2).

Stadium IV

Tumor infiltrerer blære og eller tarmslimhinner og eller fjernmetastaser

Stadium IVA: Infiltrasjon i blære eller tarmslimhinner

Stadium IVB: Fjernmetastaser inkludert intraabdominale metastaser og/eller metastaser til inguinale lymfeknuter

Figur 1. Stadieinndeling av EC etter FIGO (2).

EC gir ofte symptomer som gjør at ca. 75-95 % av tilfellene blir oppdaget i tidlig fase, når kreften er begrenset til livmor (1, 2). Tidlig diagnose gir stor sannsynlighet for helbredelse (1, 5). Tall fra perioden 2016-2020 viser at samlet sett for alle typer og stadier av livmorkreft lever ca. 86 % av kvinnene i 5 år eller mer etter stilt diagnose, mens nær alle kvinner (97 %) med tumor begrenset lokalt til livmor blir helbredet (1). Imidlertid diagnostiseres ca. 9 % av pasientene med regional utbredelse og nesten like mange (10,5 %) med fjernmetastaser (3). Disse pasientene har avansert sykdom med en dårligere 5-års overlevelse som er

¹ The International Federation of Gynecology and Obstetrics

henholdsvis ca. 69 % og 41 % (1, 4). Norske registerdata viser en høyere 5-års overlevelse for kvinner med fjernmetastaser sammenlignet med resten av verden (10).

Selv om EC er som regel diagnostisert tidlig og pasientene har høy totaloverlevelse, får ca. 20 % av pasientene residiv (11). Residiv kommer vanligvis innen 3 år etter avsluttet behandling (12). Pasienter med avansert (stadium III/IV) eller tilbakevendende sykdom har en dårlig prognose. Kliniske studier viser at median totaloverlevelsen for disse pasientene er mindre enn 12 måneder (13).

1.2.1. Pasientgrunnlag

Det diagnostiseres ca. 800 pasienter med EC hvert år. I følge tall fra Kreftregisteret for perioden 2016-2020 ble ca. 20 % av pasientene med EC diagnostisert med regionale eller fjernmetastaser årlig (stadium III/IV)(3). Det må tas hensyn til at ifølge indikasjonordlyden er det kun de pasientene med avansert eller tilbakevendende EC som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi som ikke kan motta kirurgi eller strålebehandling som er aktuelle for denne metodevurderingen. MSD har estimert at om lag 51 pasienter er aktuelle for metoden hvert år. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter. En klinisk ekspert sier at rundt 120 kvinner per år er et rimelig anslag på pasientantallet, mens en annen ekspert anslår mellom 140 og 160 pasienter årlig. Sistnevnte mener det er rimelig å anta at noen av disse pasientene ikke vil være i form til å motta behandling.

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. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til dokumentert nytte enn ved lavere alvorlighet.

Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + lenvatinib vil brukes til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som anses som en alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientenes livskvalitet og tap av leveår. Legemiddelverket har brukt en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs.

1.4. BEHANDLING AV AVANSERT ENDOMETRIEKREFT (2. LINJE KOMBINASJONS-BEHANDLING)

1.4.1. Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib

Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er følgende:

Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib til behandling av avansert eller tilbakevendende EC hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvekstfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. I pre-kliniske studier reduserte lenvatinib tumorassosierte makrofager, økte aktiverte cytotoksiske T-celler og viste større antitumoraktivitet i kombinasjon med et monoklonalt anti-PD-1-antistoff sammenlignet med begge behandlingene alene.

Dosering

Anbefalt dose for lenvatinib er 20 mg oralt én gang daglig, kombinert med pembrolizumab enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Kombinasjonsbehandlingen gis inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Lenvatinib dosen skal justeres ved behov, eventuelt seponeres ved toksisitet. De anbefalte doseendringer av lenvatinib oppgis detaljert i preparatomtalen. Det anbefales ingen dosereduksjon for pembrolizumab.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert for kombinasjonsbehandlingen med lenvatinib og pembrolizumab er hypertensjon, diaré, hypotyreose, kvalme, redusert appetitt, oppkast, fatigue, vekttap, artralgi, proteinuri, forstoppelse, hodepine, urinveisinfeksjon, dysfoni, abdominalsmerter, asteni, palmar-plantar erytrodysesestesisyndrom, stomatitt, anemi, økt lipase, anemi og hypomagnesemi.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalene for Keytruda og Lenvima (14, 15).

1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, faglig oppdatert 2021 (2). Kirurgi, helst minimalt invasiv, er hovedbehandlingsformen av EC. Etter operasjon vurderes pasienten ut ifra stadium og risiko for residiv til hormon- eller strålebehandling, eller kjemoterapi (1). Pasienter med høyere risiko for tilbakefall bør tilbys adjuvant behandling (behandling etter operasjon) (2). Adjuvant strålebehandling er ikke anbefalt som rutine i Norge grunnet manglende dokumentert effekt og høy toksisitet, men kan vurderes i enkelte tilfeller for å motvirke bekkenresidiv; særlig ved stadium II og knapp margin (1, 2). Individuelle vurderinger gjøres også hos pasienter hvor adjuvant kjemoterapi ikke kan administreres. Hormonbehandling kan være aktuell ved hormonreseptorpositive tumorer (2).

Primært inoperable pasienter kan tilbys neoadjuvant kjemoterapi (NACT) (i hovedsak i form av 3 kurer karboplatin AUC5 + paklitaksel 175 mg/m²). Etterfølgende kirurgi, strålebehandling eller videre kjemoterapi avhenger av respons på NACT og på sykdomsbildet. Hormonbehandling kan også vurderes, og palliativ kirurgi kan være aktuell for å redusere plager og symptomer (2).

Behandling ved residiv

Ved residivert EC forsøkes det å inkludere pasienter i kliniske studier. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at per dags dato er det få pasienter som inkluderes i kliniske studier. Den ene kliniske ekspertens anslår at under 10 % av pasientene med residiv inngår i studier. Dersom det ikke er aktuelt eller mulig med inklusjon i studie, behandles pasientene etter retningslinjer. Residivert sykdom kan i enkelte tilfeller fortsatt være aktuell for kirurgi, eller hormonbehandling ved hormonfølsomme tumorer (1). Hvis residiv er lokalisert til skjede eller bekken, kan det gis strålebehandling med kurativ intensjon, mens residiv utenfor bekkenet vil som oftest bli behandlet med kjemoterapi (1, 2).

For 2L behandling med kjemoterapi foreligger ingen etablert klinisk standard for behandling. Litteraturen viser at tumorrespons og lengre tid til progresjon ses også ved bruk av kjemoterapi utover førstelinje, men det er usikker effekt på overlevelse. Kjemoterapi er også assosiert med høyt toksisitet, noe som bør tas hensyn til med tanke på konsekvensene for pasientens livskvalitet (2). Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel er i all hovedsak førstevalget, noe som er også bekreftet av kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket. Doksorubicin sammen med cisplatin eller karboplatin kan gis til pasienter som vil tåle dublett-behandling og har kontraindikasjon for paklitaksel. Enkeltstoffer (doksorubicin, epirubicin, paklitaksel, karboplatin og cisplatin) gis til pasienter med residiv som oppstår mindre enn 6 måneder etter avsluttet primærbehandling, eller til de som ikke tåler kombinasjonsbehandling (2).

Tilgjengelige data i litteraturen om effekten av 2L kjemoterapi hos aktuell pasientgruppe er begrenset og svært usikre. Legemiddelverket har derfor vært i kontakt med kliniske eksperter. En av de kliniske ekspertene beskriver at enkeltstoffbehandling vurderes å være mindre effektivt enn kombinasjonsbehandling i 2L, samt at den er assosiert med mindre bivirkninger. Den andre klinikeren supplerer at doksorubicin vurderes å ha lik effekt som paklitaksel, men understreker at doksorubicin har høyere toksisitet enn paklitaksel.

1.4.3. Komparator

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator i en metodevurdering som hovedregel være det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis legemidlet som vurderes tas i bruk. Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib vil, dersom det innføres, gis til de pasientene som per i dag får 2L behandling med kjemoterapi. Basert på klinikerinnspill anslår Legemiddelverket at det i størst grad vil være kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel som vil fortrenges, og deretter kjemoterapi alene som også gis i enkelte tilfeller. Gitt at det er stor variasjon i norsk klinisk praksis og ingen etablert klinisk standard er dette anslaget usikkert. Etter en vurdering av all dokumentasjon i avsnittene over, samt konsultasjon med kliniske eksperter, har Legemiddelverket bestemt å akseptere TPC (som i den aktuelle studien var enten doksorubicin eller paklitaksel) som en relevant nok komparator for denne analysen.

2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som lå til grunn for søknaden om markedsføringstillatelse (MT) var hovedstudien KEYNOTE-775 og den støttende studien KEYNOTE-146. Studiene KEYNOTE-158 og KEYNOTE-028 var også inkludert for å dokumentere effekten og sikkerheten av kombinasjonen sammenlignet med monoterapiene. Av disse er det kun den pivotale, fase 3 studien, KEYNOTE-775 som ligger til grunn i denne helseøkonomiske analysen. Effektdata fra denne studien (IA1, datakutt 26.10.2020) inngår i den helseøkonomiske modellen, og OS-dataene fra KEYNOTE-146 brukes til validering, som beskrevet i kapittel 3.4.1. MSD har ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å fremskaffe ytterligere dokumentasjon til å vise relativ effekt.

2.1. OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3. Oversikt over relevante, innsendte studier.

	KEYNOTE-775 (NCT03517449) (16)	KEYNOTE-146 (NCT02501096) (17)
Studiedesign	Multisenter, randomisert, åpen, aktiv kontrollert, fase III studie	Multisenter, åpen, to-delt studie; fase Ib (dosefinnende) og fase II forlengelsesstudie
Populasjon	Voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende EC og sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi	Voksne pasienter med metastatisk EC, RCC, NSCLC, HNSCC, UC eller melanoma
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig	Lenvatinib oralt (med eller uten mat) sammen med pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i 3 ukers sykluser
Sammenlikning/kontrollarmen	Doksorubicin 60mg/m ² hver 3. uke eller paklitaxel 80 mg/m ² ukentlig (3 uker på/1 uke av)	Ingen
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS)	Maksimum tolerert dose (MTD) ORR ved uke 24 Dosebegrensende toksisitet (DLT)
Sekundære utfallsmål	Objektiv respons rate (ORR) Helserelatert livskvalitet (HRQoL) Sikkerhet Farmakokinetikk (PK)	Sikkerhet PFS OS DOR, DCR, DSDR, CBR

RCC-nyrecellekarsinom, NSCLC-ikke-småcellet lungekreft, HNSCC-plateepitelkarsinom i hode og nakke, UC-urotelialt karsinom, DOR-behandlingsvarighet, DCR-disease control rate, DSDR-durable stable disease rate, CBR-clinical benefit rate

2.1.1. KEYNOTE-775

KEYNOTE-775 er en randomisert, multisenter, åpen, aktiv kontrollert studie som undersøkte effekten og sikkerheten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib sammenlignet med utprøvers utvalgt behandling, heretter også kalt TPC², hos pasienter med avansert EC. TPC bestod av doksorubicin eller paklitaksel. Pasientene i studien kunne ha mottatt opptil to platinabaserte behandlinger totalt, så lenge én var gitt neoadjuvant eller adjuvant.

Studien ekskluderte pasienter med endometriesarkom, karsinosarkom, eksisterende grad ≥ 3 fistel, ukontrollert blodtrykk ($> 150/90$ mmHg), signifikant kardiovaskulær svekkelse eller hendelse i løpet av de siste 12 månedene, eller pasienter som hadde aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon (14).

Totalt 827 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib (n=411), eller utprøvers valg med doksorubicin (n=306) eller paklitaksel (n=110) (14). Pasientkarakteristika er vist i Tabell 5 (se Kapittel 3.1). Studiedeltakerne ble stratifisert etter MMR status (dMMR eller pMMR) ved å bruke en validert IHC test. pMMR ble ytterligere stratifisert av ECOG³-funksjonstilstand (0 eller 1), geografisk region og tidligere bekkenstråling (14). Studiedesignet vises i Figur 2.



Figur 2. Studiedesign til KEYNOTE-775 (fra innsendt dokumentasjon).

Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte inntil RECIST⁴ v1.1 definert sykdomsprogresjon verifisert av BICR⁵, uakseptabel toksisitet eller for pembrolizumab et maksimum på 24 måneder (14). Totalt 121/411 (29 %) av pembrolizumab og lenvatinib-behandlede pasienter fikk fortsatt studiebehandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon. Dette var tillatt så lenge pasienten ble vurdert av utprøver til å ha oppnådd klinisk nytte og at behandlingen var godt tolerert. Median varighet av behandlingen etter progresjon var 2,8 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 8. uke (14).

² Treatment of Physician's Choice

³ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppgående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppgående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

⁴ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

⁵ Blinded Independent Central Review

Studiens primære effektmål var OS og PFS. OS for alle randomiserte pasienter ble rapportert som tid fra randomisering til død (uavhengig av årsak). PFS ble rapportert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon, definert ved RECIST v1.1 av en uavhengig komité (BICR) eller død, etter hvilket som inntraff først. Ved datakuttet 26.10.2020 var median oppfølgingstid 11,4 måneder (variasjon: 0,3 til 26,9 måneder) (14). Utfyllende informasjon om resultater fra KEYNOTE-775 er oppsummert i Kapittel 3.4.1.

2.1.2. KEYNOTE-146

KEYNOTE-146 er en åpen, multisenter fase Ib/II studie av lenvatinib kombinert med pembrolizumab hos pasienter med utvalgte solide tumor. Studien var to-delt; en dosefinnende fase I studie etterfulgt av en utvidet fase II studie. I fase II ble det inkludert 124 pasienter med EC (alle typer) hvorav 108 av disse var diagnostisert med metastatisk sykdom og hadde tidligere fått systemisk behandling. På datakutt 10.01.2019 var median oppfølgingstid for disse pasientene 18,7 måneder. I EPAR er det referert til ORR resultatene for disse pasientene i KEYNOTE-146 og at de støtter resultatene for kombinasjonen lenvatinib med pembrolizumab fra KEYNOTE-775 (18). Sikkerhetsinformasjon fra KEYNOTE-146 er også inkludert i vurderingene gjort under utstedelse av markedsføringstillatelse. MSD har brukt OS dataene fra KEYNOTE-146 som ekstern kontroll. Dette beskrives nærmere i kapittel 3.4.1.

Median alder i KEYNOTE-146 var 66 år, og omtrent like mange pasienter hadde ECOG status 0 og 1 (49,1 % og 50,9 % tilsvarende). Ved baseline hadde majoriteten av pasientene endometrioid EC (50,9 %) og 32,4 % hadde serøs type. I tillegg hadde de fleste pMMR status (94 ut av 108), mens 11 pasienter hadde MSI-H/dMMR tumor status (18). Ca. 50 % av pasientene var PD-L1 positive, 40 % var negative og 11,1 % hadde ukjent PD-L1 uttrykk(18).

Alle pasienter i studien hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi og alle hadde fått minst en tidligere systemisk behandling for EC; 52,8 % hadde én, 37 % hadde to og 10,2 % hadde tre eller flere tidligere systemiske behandlinger (18).

2.2. STUDIER SOM PÅGÅR

MSD opplyser at det pågår en annen relevant studie med pembrolizumab kombinert med lenvatinib, se tabellen under.

Tabell 4. Oversikt over andre relevante, pågående studier.

Studie <u>NCT03884101</u>	
Studiedesign	Åpen, randomisert, fase III studie
Populasjon	Voksne med avansert eller tilbakevendende EC (estimert n=875)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig
Sammenlikning/ kontrollarmen	Paklitaksel 175mg/m ² og karboplatin 10mg/ml intravenøst (3 uker på/a uke av)
Primære utfallsmål	PFS OS ORR
Sekundære utfallsmål	Livskvalitet Sikkerhet

Estimert avsluttet april 2023.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det er KEYNOTE-775 studien som er grunnlaget for denne helseøkonomiske analysen. KEYNOTE-775 er en randomisert kontrollert studie med litt over 800 pasienter, noe som er et relativt høyt antall og styrker tiltro til studiens resultater. Studien var ikke blindet, men vurderingen av PFS og ORR ble gjort av en uavhengig, blindet undersøkelseskomite. Det vil si at resultatene er vurdert uten kjennskap til gitt behandling. Det åpne studiedesignet hadde ingen betydning for vurdering av OS resultatene.

Pasientkarakteristika var likt fordelt mellom behandlingsarmene, noe som bidrar til å styrke studiens interne validitet. Studiens design tillot formell statistisk testing av utfallsmålene i totalstudiepopulasjonen og pMMR subgruppen, men ikke dMMR subgruppen. Antallet dMMR pasienter i studien var lavt, men dette var likevel kontrollert for ved inklusjon av pasienter i studien slik at andelen samsvarer med forventet prevalens av MMR status i klinisk praksis. Resultater for dMMR-gruppen er også tilgjengelig, men bør tolkes med forsiktighet. Ved sykdomsprogresjon var det opp til hver enkelt utprøver å vurdere videre behandlingsstrategi for pasienten. Crossover var ikke tillatt i henhold til protokollen, men det var mulig for pasienter i komparatorarmen å få pembrolizumab + lenvatinib etter progresjon. Hvilken betydning dette har for studieresultatene vurderes i Kapittel 3.4.1.

KEYNOTE-775 er i hovedsak en godt gjennomført studie med relevant design. Studiens primære endepunkter er OS og PFS. Ved siste datakutt 26.10.2020 var medianoppfølgingstid ca. 11 måneder, og på dette tidspunktet var både median PFS og OS nådd for populasjonen i begge behandlingsarmene. Tilgjengelige OS og PFS data har en tilstrekkelig modenhet og er egnet til bruk i en helseøkonomisk analyse. Det er fordelaktig å ha nyttevekter som kommer direkte fra den kliniske studien, men samtidig er det en svakhet at studien var ublindert da et åpent design kan gi bias ved måling av pasientrapporterte utfallsmål. KEYNOTE-146 og dens relevans i denne metodevurderingen drøftes i Kapittel 3.4.1.

3. PICO⁶

3.1. PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det er forventet at kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib vil bli brukt til behandling av pasienter etter godkjent indikasjon. Det vil si hos voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere platinaholdig kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. En av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med spesifiserer at dette vil være pasienter som progredierer innenfor 6 måneder etter avsluttet platinabasert behandling og som har en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1. Den andre kliniske ekspertene beskriver at enkelte pasienter i norsk klinisk praksis kan ha en høyere ECOG-status enn dette.

Ifølge Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, er gjennomsnittsalderen på diagnosedispunktet av EC 68 år (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra KEYNOTE-775 er vist i Tabell 5. Median alder var 64 år i intervensjonsarmen og 63 år i komparatorarmen. Pasientene i studien veide 70,5 kg, og var 158,2 cm høye i gjennomsnitt. Ca. 1 av 5 pasienter var fra Asia. Fordeling mellom pMMR og dMMR status var lik mellom behandlingsarmene med pMMR status hos ca. 85 % av pasientene som bestemt fra studieprotokollen. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at det er en lik fordeling blant norske pasienter. En av dem påpekte imidlertid at antall pasienter med dMMR status kunne være noe høyere i Norge, men at dette er også usikkert ettersom ikke alle pasienter testes rutinemessig for MMR status per i dag. Videre hadde pasientene i studien en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1. De kliniske ekspertene kontaktet av Legemiddelverket beskriver at pasienter i norsk klinisk praksis som vil være aktuelle for metoden har generelt en lik ECOG funksjonsstatus som pasientene i KEYNOTE-775.

Histologi er en prognostisk faktor for EC. Ved baseline hadde ca. 60 % av pasientene endometrioid EC, 26 % hadde serøs type og 6 % klarcellet karsinom, mens 5 % hadde blandet histologi. Ifølge de kliniske ekspertene konsultert er fordelingen mellom histopatologiske subtypene i studien representativ for norske forhold.

Pasienter i studien hadde fått tidligere behandling for EC; 69 % hadde én, 28 % hadde to og 3 % hadde tre eller flere tidligere systemiske behandlinger. 37 % av pasientene hadde fått bare tidligere neoadjuvant- eller adjuvant behandling (14). Fordeling av tidligere behandlinger mellom armene var lik. I henhold til inklusjonskriterier var det ingen restriksjon med hensyn til tidligere hormonbehandling, men den var likevel sammenlignbar mellom de to behandlingsarmene (9).

⁶ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika i KEYNOTE-775 (16).

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of All the Trial Patients at Baseline.*		
Characteristic	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=411)	Chemotherapy (N=416)
Age		
Median (range) — yr	64 (30–82)	65 (35–86)
<65 yr — no. (%)	206 (50.1)	204 (49.0)
Race — no. (%)†		
White	261 (63.5)	246 (59.1)
Black	17 (4.1)	14 (3.4)
Asian	85 (20.7)	92 (22.1)
Geographic region — no. (%)‡		
Region 1	234 (56.9)	240 (57.7)
Region 2	177 (43.1)	176 (42.3)
MMR status — no. (%)		
pMMR	346 (84.2)	351 (84.4)
dMMR	65 (15.8)	65 (15.6)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	246 (59.9)	241 (57.9)
1	164 (39.9)	175 (42.1)
History of pelvic irradiation — no. (%)		
	174 (42.3)	186 (44.7)
Histologic features at initial diagnosis — no. (%)¶		
Endometrioid carcinoma	243 (59.1)	254 (61.1)
High grade	94 (22.9)	90 (21.6)
Low grade	59 (14.4)	54 (13.0)
Not specified	90 (21.9)	110 (26.4)
Serous carcinoma	103 (25.1)	115 (27.6)
Clear-cell carcinoma	30 (7.3)	17 (4.1)
Mixed features	22 (5.4)	16 (3.8)

* Percentages may not total 100 because of rounding. The term dMMR denotes mismatch repair–deficient, MMR mismatch repair, and pMMR mismatch repair–proficient.

† Race was reported by the patient. Data on race were missing for 36 patients (8.8%) in the lenvatinib–pembrolizumab group and for 44 (10.6%) in the chemotherapy group. Other races or ethnic groups (reported by 12 patients [2.9%] in the lenvatinib–pembrolizumab group and by 20 [4.8%] in the chemotherapy group) included American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and multiple.

‡ Region 1 was defined as Australia, Canada, Europe, Israel, New Zealand, and the United States, and region 2 as the rest of the world.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores are assessed on a 5-point scale, with higher scores indicating greater disability. One patient in the lenvatinib–pembrolizumab group had an ECOG performance-status score of 3 (was enrolled in error).

¶ Information regarding histologic features at diagnosis for categories that included less than 5% of the patients is provided in Table S2.

|| The “not specified” category included endometrioid carcinoma (grade not specified) and endometrioid carcinoma with squamous differentiation.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen er hentet fra KEYNOTE-775, og pasientene har en gjennomsnittsalder på 63,5 år, kroppsvekt på 70,5 kg og kroppsoverflate (BSA) på 1,77 m².

Legemiddelverkets vurdering

Innspill fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med tyder på at studiepopulasjonen i KEYNOTE-775 generelt er representativ for den forventede pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Median alder på 63,5 år ble også vurdert som representativ for aktuell pasientpopulasjon i klinisk praksis. En av de kliniske ekspertene påpeker imidlertid at noen pasienter i studien hadde mottatt strålebehandling tidligere. Dette er ikke standard i norsk klinisk praksis og det kan ikke utelukkes at tidligere gjennomgått strålebehandling (i adjuvant setting) kan endre tumorbiologien og dermed påvirke overførbarehet av studieresultatene til norsk populasjon.

På bakgrunn av studiens inklusjons- og eksklusjonskriterier (se kapittel 2.1.1) bør det også noteres at studiepopulasjonen består av en selektert pasientgruppe. Dette er forholdsvis vanlig praksis ved inklusjon av pasienter i kliniske studier, men medfører en uheldig seleksjon av de friskeste pasientene som svært ofte fører til lavere overførbarehet av resultatene til pasienter i klinisk praksis. En av de kliniske ekspertene trekker også frem dette og mener at enkelte pasienter med en ECOG funksjonsstatus på 2 vil også kunne vurderes som aktuelle for behandling med metoden i norsk klinisk praksis, men at hovedvekten av pasientene vil nok være i ECOG 0-1 gruppen.

Basert på klinikerinnspill, vurderer Legemiddelverket pasientpopulasjonen i studien som tilstrekkelig overførbare til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket ønsker å bemerke at observasjonene over kan gi noe usikkerhet rundt hvor representative resultatene fra de kliniske studiene er for pasienter i norsk klinisk praksis.

3.2. INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + lenvatinib vil bli brukt i samsvar med godkjente preparatomtaler dersom metoden blir innført til bruk i norsk klinisk praksis. Anbefalt dose av pembrolizumab er 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter kombinert med 20 mg lenvatinib oralt én gang daglig. Behandlingen skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved vedvarende og uakseptable toksisiteter (grad 2 eller 3), anbefales det å redusere dosen for lenvatinib i tre trinn (14 mg daglig, 10 mg daglig og 8 mg daglig). For pembrolizumab anbefales det at behandlingen stoppes inntil bedring av bivirkningene og ingen ytterligere dosereduksjoner er anbefalt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I KEYNOTE-775 fikk pasientene i intervensjonsarmen pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet og for pembrolizumab maksimalt 24 måneder (35 behandlingssykluser). Ca. 30 % av pasientene i intervensjonsarmen fikk fortsette med sin behandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon med en median behandlingsvarighet på 2,8 måneder (9). Dette er ikke uvanlig for

pembrolizumab da fortsatt behandling anbefales for klinisk stabile pasienter med første tegn på sykdomsprogresjon inntil den er bekreftet (14).

Median behandlingstid for kombinasjonsbehandlingen var 7,59 måneder (fra 1 dag til 26,8 måneder), mens median behandlingstid for lenvatinib var 6,9 måneder (fra 1 dag til 26,8 måneder) (18). Videre var median doseintensitet av lenvatinib 13,8 mg daglig (fra 3,3 mg til 20 mg) og for pembrolizumab var median antall behandlingssykluser 10 (fra 1 til 35) (16, 18).

På grunn av bivirkninger måtte 69,2 % av pasientene midlertidig seponere sin behandling med lenvatinib eller pembrolizumab og 66,5 % av pasientene fikk en redusert lenvatinibdose. Nesten halvparten av pasientene fikk dosereduksjon av lenvatinib flere enn 2 ganger (16). Omtrent 33 % av pasientene sluttet med behandlingen, hvorav flere pasienter seponerte lenvatinib enn pembrolizumab (30,8 % mot 18,7 %), mens 14 % av pasientene seponerte begge legemidlene (16). Ved datakuttet var fortsatt 30,5 % av pasientene på kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + lenvatinib (9).

Etterfølgende behandling

Ved progresjon var det opp til hver enkelt utprøver å bestemme hvilken etterfølgende behandling som var best egnet for pasientene. En oversikt over etterfølgende behandlinger i studien vises i tabellen under. Den vanligste systemiske etterfølgende behandlingen var kjemoterapi i begge behandlingsarmer.

En liten andel (13 %) av pasientene som ble behandlet med kjemoterapi ble senere behandlet med en immunsjekkpunktshemmer i studien. Legemiddelverket anser det som lite sannsynlig at den relativt lave andelen som ble behandlet med immunterapi i komparatorarmen har vesentlig betydning for OS resultatet.

Tabell 6. Etterfølgende systemiske behandlinger i KEYNOTE-775 (18).

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=411)	TPC (N=416)	Total (N=827)
Started Study Treatment	406 (98.8)	388 (93.3)	794 (96.0)
Discontinued Study Treatment	282 (68.6)	285 (68.5)	567 (68.6)
Received Any Subsequent Systemic Anti-cancer Therapy	115 (28.0)	200 (48.1)	315 (38.1)
Subsequent systemic therapy by type			
Chemotherapy	97 (23.6)	129 (31.0)	226 (27.3)
Hormonal therapy	25 (6.1)	55 (13.2)	80 (9.7)
Other	7 (1.7)	16 (3.8)	23 (2.8)
Any PD1/PD-L1 checkpoint	4 (1.0)	53 (12.7)	57 (6.9)
Targeted therapy	8 (1.9)	12 (2.9)	20 (2.4)
Any VEGF/VEGFR inhibitor	10 (2.4)	46 (11.1)	56 (6.8)
Subsequent lenvatinib and pembrolizumab	3 (0.7)	32 (7.7)	35 (4.2)
Subsequent systemic therapy by lines			
1 subsequent line	6 (1.5)	13 (3.1)	19 (2.3)
2 subsequent lines	85 (20.7)	152 (36.5)	237 (28.7)
>=3 subsequent lines	58 (14.1)	85 (20.4)	143 (17.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific anti-cancer treatment.

A subject with multiple anti-cancer treatments within a therapy category is counted a single time for that category.

TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Ved tidspunktet for datakuttet var det færre pasienter i intervensjonsarmen (28 %) som mottok etterfølgende behandling sammenlignet med komparatorarmen (48 %), selv om omtrent like mange pasienter sluttet med behandlingen i hver studiearm. I EPAR refereres til ytterligere data som viste at blant pasientene som sluttet med behandlingen på grunn av bivirkninger var etterfølgende behandlinger administrert sjeldnere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen (23,3 % mot 39,4 %). En slik forskjell var ikke påvist blant pasientene som sluttet på behandling ved progresjon; omtrent halvparten fikk etterfølgende behandling i hver behandlingsarm i dette tilfelle (18).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen mottar pasientene 200 mg pembrolizumab intravenøst hver tredje uke og 20 mg lenvatinib daglig, i samsvar med preparatomtalen og KEYNOTE-775. En del pasienter sto fortsatt på behandling ved studiens datakutt, og tid til behandlingsslutt (ToT) ble parametrisert, se Kapittel 3.4.1 for beskrivelse. For pembrolizumab er det lagt inn 91 % relativ doseintensitet, kalkulert etter median antall behandlingssykluser faktisk mottatt (10) i forhold til median antall planlagte behandlingssykluser (11). Dosereduksjoner av lenvatinib er kalkulert direkte etter dosereduksjonene observert i KEYNOTE-775, se Tabell 30 i Appendiks 2.

Etterfølgende behandling

I modellen har MSD inkludert etterfølgende behandling som er administrert hos mer enn 5 % i en av behandlingsarmene fra KEYNOTE-775, presentert i Tabell 7. Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling etter behandling med pembrolizumab + lenvatinib og TPC er henholdsvis 28 % og 48 %. Det er antatt at resterende pasienter ikke mottar noen aktiv behandling. I studien kunne noen pasienter motta flere behandlingalternativer, så fordelingen av de ulike terapiene er over 100 %.

Tabell 7. Andelen behandlingsregimer antatt mottatt i de to behandlingsarmene i modellen.

Etterfølgende behandling	Pembrolizumab og lenvatinib	TPC (doksorubicin eller paklitaksel)
Kjemoterapi	84%	65%
<i>Type kjemoterapi</i>		
Doksorubicin		33,63 %
Paklitaksel		40,71 %
Karboplatin		36,28 %
Cisplatin		14,60 %
Gemcitabine		22,12 %
Pembrolizumab og Lenvatinib	3 %	16 %
PD1	1 %	11 %
Bevacizumab	6 %	9 %
Hormonbehandling*	22 %	28 %

PD1 – Programmert celledød-1 protein, består av legemiddelet pembrolizumab i modellen.

* Hormonbehandling består av Letrozole, Megestrol, Provera and Aromasin; hver med en andel på 25%

MSD har utført en scenarioanalyse som justerer for behandlingseffekten av etterfølgende behandling med PD-1/PD-L1 og VEGF/VEGFR-hemmere. Dette er ikke vurdert og vil ikke bli presentert fordi den største andelen fikk kjemoterapi, dessuten har EMA også vurdert at disse terapiene sannsynligvis ikke hadde vesentlig innvirkning på OS (18).

Legemiddelverkets vurdering

I KEYNOTE-775 fikk pasientene pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke. I preparatomtalen er også doseringsregimet på 400 mg hver 6. uke et aktuelt alternativ for pasienter med EC. Det er forventet en lik nytte/risiko-profil for de to ulike doseringsregimene (18). Legemiddelverket har vært i kontakt med norske kliniske eksperter som sier at det vil være aktuelt å følge doseringen fra KEYNOTE-775 i klinisk praksis. Legemiddelverket godtar derfor at pembrolizumab doseringen på 200 mg hver tredje uke i modellen. Maksimal behandlingsvarighet med pembrolizumab var satt til 2 år i KEYNOTE-775 og i innsendt modell. I den godkjente preparatomtalen er det imidlertid ikke nevnt noen anbefaling om en maksimal behandlingsvarighet. Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet angir at det forventes at maksimal behandlingsslengde fra KEYNOTE-775 også vil gjelde i klinisk praksis. Legemiddelverket godtar derfor behandlingsstopp av pembrolizumab etter 2 år i modellen.

Når det gjelder etterfølgende behandling anslår de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med at om lag 80 % av pasientene får mer enn to linjer og at det er rimelig å anta at majoriteten av pasientene som progredierer mottar kjemoterapi eller hormonbehandling med f.eks. aromatasehemmer. De kliniske ekspertene sier i tillegg at dersom pembrolizumab + lenvatinib blir innført, vil pasientene trolig få tilsvarende etterfølgende behandling som pasientene mottar i dagens kliniske praksis. Selv om det er noe diskrepans mellom typer etterfølgende behandling i studien og i norsk klinisk praksis, velger Legemiddelverket å beholde MSD sin basecase, dvs. studiedata fra KEYNOTE-775, for konsistens med effektdata og etterfølgende behandling rapportert i studien. Vi presenterer et scenario der 80 % av pasientene mottar etterfølgende behandling i begge behandlingsarmene, der ingen mottar PD-1/PD-L1 eller VEGF/VEGFR-hemmere for å vise hva slags innvirkning dette har for resultatet i analysen (Kapittel 4.2.3).

3.3. KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Basert på innspill fra kliniske eksperter antas det at aktuell pasientpopulasjon hovedsakelig vil motta kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel, selv om det ikke er angitt en etablert klinisk standard for 2L behandling med kjemoterapi i Handlingsprogrammet. Kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket trekker også fram andre antracykliner og taxaner brukt alene eller i kombinasjoner som aktuelle behandlingsoalternativer.

Iht preparatomtalen for doksorubicin er anbefalt dosering 60-75 mg/m² administrert intravenøst hver tredje uke (19). Paklitaksel har ikke godkjent indikasjon for EC, men er inkludert i Handlingsprogrammet. For paklitaksel er anbefalt dosering for andre indikasjoner 175 mg/m² administrert intravenøst, gitt over 3 timer, med 3 ukers mellomrom mellom hver kur (20). Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, får pasienter med EC i norsk klinisk praksis paklitaksel 80 mg/m² ukentlig, som i studien KEYNOTE-775.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i komparatorarmen i KEYNOTE-775 fikk behandling med legens valg av behandling (TPC). TPC besto av enten doksorubicin 60 mg/m² hver 3. uke, eller paklitaksel 80 mg/m² ukentlig (3 uker på behandling, 1 uke av) gitt som intravenøs infusjon til henholdsvis 74,5 % og 25,5 % av pasientene i komparatorarmen. Behandling med TPC ble gitt inntil sykdomsprogresjon, og inntil en total kumulativ livslang dose av 500-550 mg/m² ble nådd hos doksorubicin behandlede pasienter. Mindre enn 5 % av pasientene i komparatorarmen fortsatte med behandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon med en median behandlingsvarighet på 1,7 måneder (9).

Pasientene fikk 5 kurer med doksorubicin (median, variasjon 1-27) og 6 kurer med paklitaksel (median, variasjon: 1-10) (16, 18). Median behandlingsvarighet totalt var 3,43 måneder (15). Dosereduksjoner hos 12,9 % av pasientene skyldes bivirkninger uavhengig av årsak. Henholdsvis 27,1 % og 8 % av pasientene seponerte midlertidig eller permanent sin behandling med TPC (16, 18). Ved datakuttet 26.10.2020 sto fortsatt 10 pasienter (2,6 %) på behandling med TPC (9). Etterfølgende behandlinger for TPC behandlede pasienter omtales i kapittel 3.2.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen mottar pasientene på doksorubicin 60 mg/m² hver tredje uke og pasientene på paklitaksel 80 mg/m² i tre uker på og en uke av. Varighet for infusjon av TPC er satt til 1 time, iht. KEYNOTE-775.

Legemiddelverkets vurdering

I KEYNOTE-775 fikk pasientene i komparatorarmen enkeltstoffbehandling, mens aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis hovedsakelig behandles med kombinasjonsterapi med karboplatin og paklitaksel. Basert på klinikerinnspill, godtar Legemiddelverket komparatoren i studien som representativ nok for norske forhold i denne metodevurderingen (se Kapittel 1.4.3). Under samtalene med norske kliniske eksperter viser det seg at doksorubicin er mindre brukt enn paklitaksel i norsk klinisk praksis. Dette med forbehold at erfaringer i de lokale sykehus fra de kliniske ekspertene som ble konsulert kan overføres til nasjonalt nivå. I KEYNOTE-775 fikk hovedandelen av pasientene behandling med doksorubicin. Når dette forholdet endres i modellen, ser Legemiddelverket at det har lite å si for resultatet. EMA påpekte under utstedelsen av markedsføringstillatelsen at effektresultatene hos pasientene behandlet med doksorubicin viste seg å

være noe dårligere enn hos dem som fikk paklitaksel. Ettersom antall pasienter i studien som fikk paklitaksel var såpass lav, kunne det ikke trekkes noen tydelig konklusjon (18).

Legemiddelverket har akseptert komparatorarmen i KEYNOTE-775 som representativ nok for norsk klinisk praksis i denne metodevurderingen, men det kan ikke utelukkes at effekten av behandlingen i komparatorarmen i KEYNOTE-775 kan være lavere/er noe undervurdert sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette vil i så fall kunne bety at helsegevinsten av behandling med kombinasjonen pembrolizumab + lenvatinib i KEYNOTE-775 er overestimert sammenlignet med det som forventes i den norske kliniske praksis. Dersom dette er tilfellet, vil kostnad-per-QALY være underestimert.

Legemiddelverket godtar modellert dosering siden det følger doseringen fra KEYNOTE-775, og innspill fra klinikere tilsier at det er samsvar med klinisk praksis.

3.4. UTFALLSMÅL

3.4.1. EFFEKT

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på den pivotale fase III studien KEYNOTE-775, og er oppsummert i Tabell 8. Ved datakuttet 26.10.2020 for den primære IA1 analysen var median oppfølgingstid 11,4 måneder (0,3 til 26,9 måneder) for den totale studiepopulasjonen (15). På dette tidspunktet var både median PFS og median OS nådd i begge behandlingsarmene.

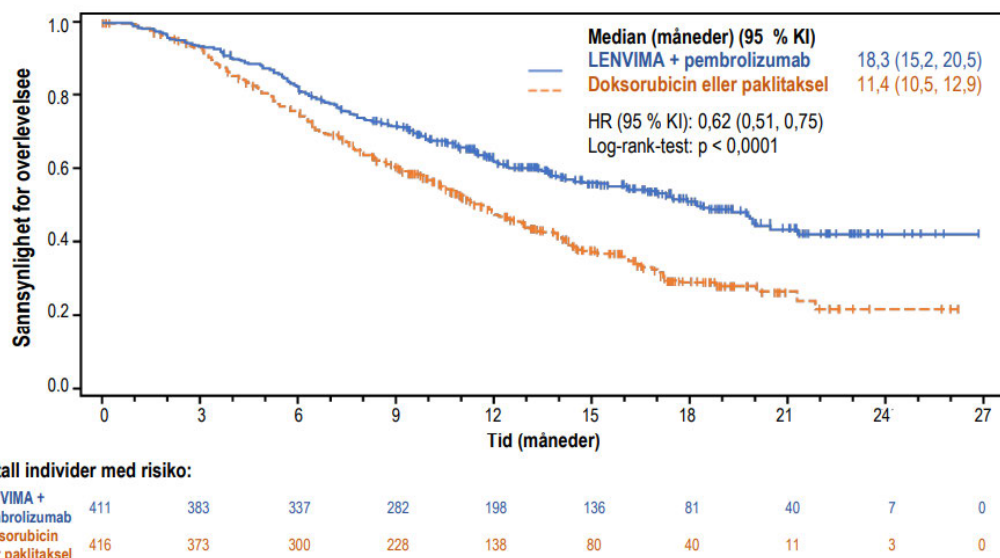
Tabell 8. Effektresultater fra KEYNOTE-775 ved datakuttet 26.10.2020 (15).

Endepunkt	Pembrolizumab og lenvatinib N=411	Doksorubicin eller paklitaksel N=416
Totaloverlevelse (OS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	188 (46 %)	245 (59 %)
Median i måneder (95 % KI)	18,3 (15,2, 20,5)	11,4 (10,5, 12,9)
Risikoforhold ^a (95 %KI)		0,62 (0,51, 0,75)
p-verdi ^b		< 0,0001
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Risikoforhold ^a (95 %KI)		0,56 (0,47, 0,66)
p-verdi ^b		< 0,0001
Objektiv responsrate		
ORR ^c (95 % KI)	32 % (27, 37)	15 % (11, 18)
Komplett respons	7 %	3 %
Partiell respons	25 %	12 %
p-verdi ^d		< 0,0001
Responsvarighet		
Median i måneder ^e (intervall)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
^a Basert på den stratifiserte Cox-regresjonsmodellen		
^b Énsidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test		
^c Respons: Beste objektive respons som bekreftet komplett eller partiell respons		
^d Basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter ECOG-ytelsesstatus, geografisk region og historie med bekkenstråling.		
^e Basert Kaplan-Meier-estimering		

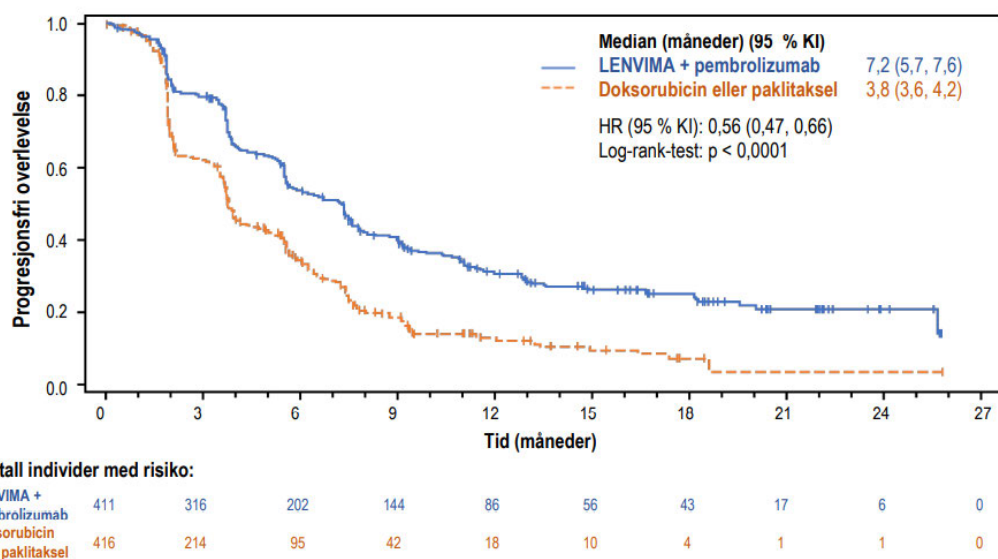
Færre dødsfall var rapportert i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (46 % mot 59 %), og median overlevelse var ca. 7 måneder lengre for pasienter i intervensjonsarmen (18,3 mot 11,4 måneder). I Figur 3 vises Kaplan-Meier (KM)-kurver for totaloverlevelse. Det er en overlapp mellom OS kurvene i starten, men etter 3 måneder er det tydelig at de skiller lag og det er en statistisk signifikant gevinst i OS for pasienter som får kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og lenvatinib (HR 0,62, $p < 0,0001$).

Median PFS var 7,2 måneder i intervensjonsarmen og 3,8 måneder i komparatorarmen, og hasard ratio for sykdomsprogresjon eller død var 0,56 ($p < 0,0001$). I Figur 4 ser vi at PFS kurver holder seg også godt adskilt gjennom studietiden. Ved datakuttet 26.10.2020 var 24,6 % av pasientene i intervensjonsarmen mot 8,4 % av pasientene i komparatorarmen progresjonsfrie (9).

Objektiv responsrate (ORR) var dobbel så høy i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (32 % mot 15 %, $p < 0,0001$), og en høyere andel pasienter (7 % mot 3 %) oppnådde komplett respons i samme studiearm. Varigheten av respons var lengre i intervensjonsarmen (14,4 måneder mot 5,7 måneder i komparatorarmen) (se Tabell 8).



Figur 3. Totaloverlevelse (OS) fra KEYNOTE-775 (15)



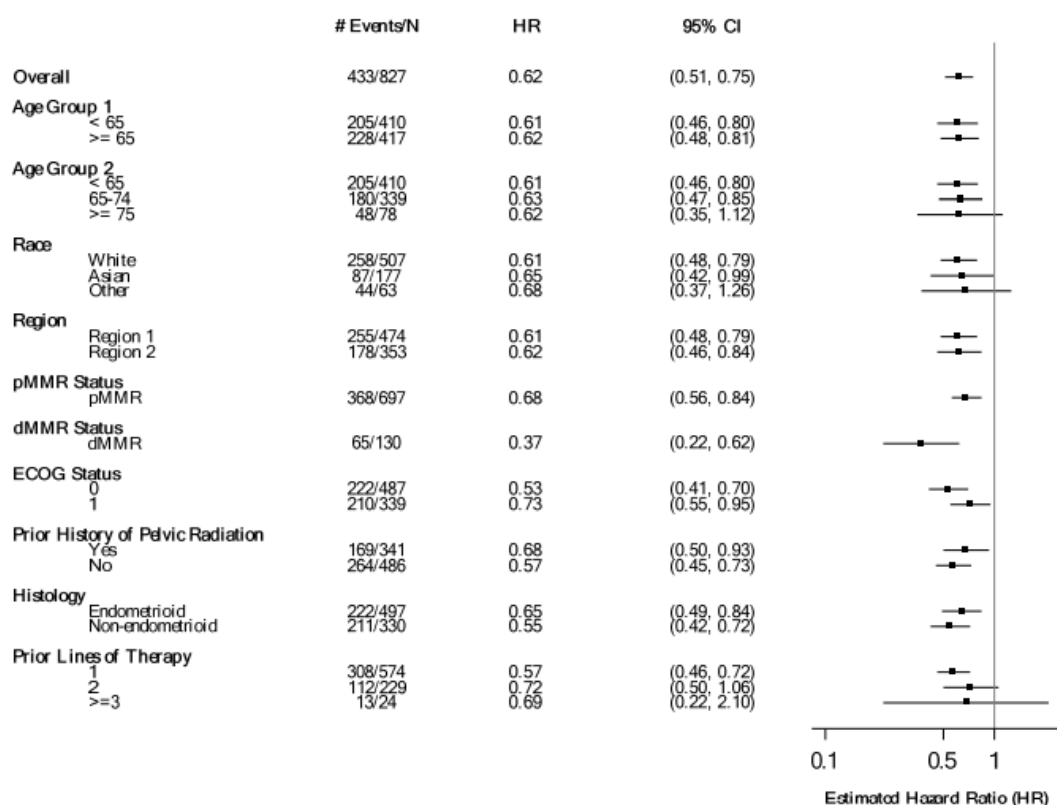
Figur 4. Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra KEYNOTE-775 (15).

Subgruppeanalyser

Effektresultater fra MMR-undergruppene stemte overens med studieresultatene for totalpopulasjonen. For pMMR-pasienter (n = 697) var OS HR 0,68 (95 % konfidensintervall (KI): 0,56, 0,84, p = 0,0001); median OS på 17,4 måneder for lenvatinib og pembrolizumab mot 12 måneder for kjemoterapi. For dMMR-pasienter (n = 130) var OS HR var 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,62) og median OS ble ikke nådd for

lenvatinib og pembrolizumab mot 8,6 måneder for kjemoterapi. Det bør noteres at det var ingen formell hypotesetesting for dMMR-status.

Se figuren under for øvrige analyser av subgrupper i KEYNOTE-775. Subgruppeanalyser viste generelt konsistente PFS- og OS-resultater med resultatene i hele studiepopulasjonen (9) .



Figur 5. Balansediagram med effektestimater på totaloverlevelse (OS) i subgrupper i KEYNOTE-775-studien. Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world. pMMR: Proficient mismatch repair, dMMR: Deficient mismatch repair, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (fra innsendt dokumentasjon).

Innsendt helseøkonomisk modell

Innsendt modell er basert på PFS, OS og ToT (behandlingsvarighet) data fra KEYNOTE-775 ved datakuttet 26.10.20, som var en planlagt interim-analyse (IA1). PFS-, OS- og ToT-dataene parametriseres og framskrives utover oppfølgingstiden i KEYNOTE-775, og brukes i den helseøkonomiske modellen som beskrevet i kapittel 4.1.

I sin basecase har MSD anvendt følgende metoder for å modellere og framskrive effektdata:

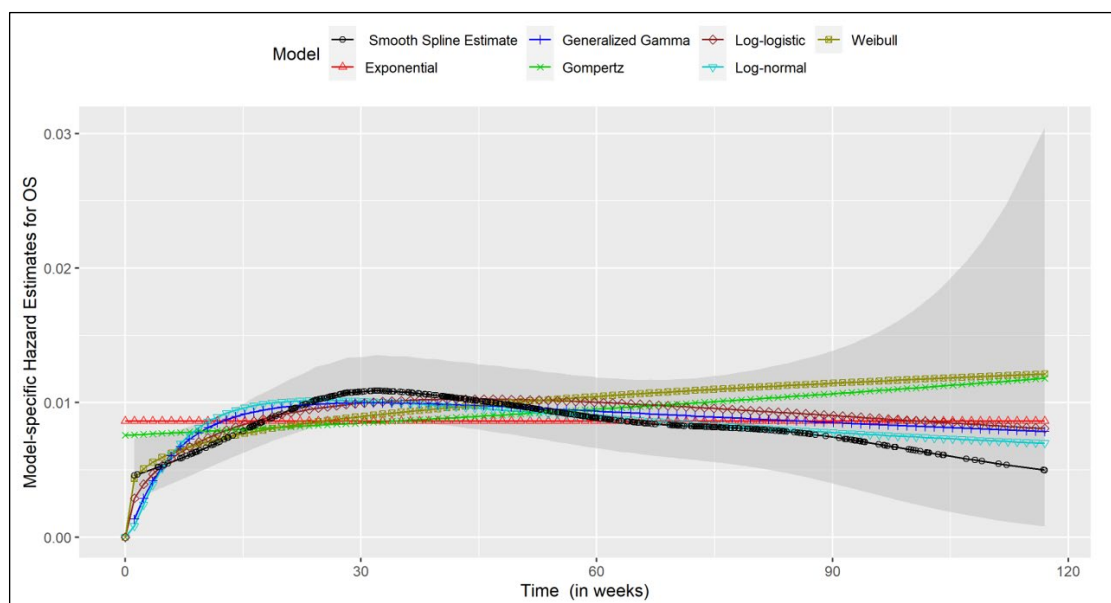
- OS: KM-data fra KEYNOTE-775 direkte de 26 første ukene, deretter med parametrisert loglogistisk hale (for begge behandlingsarmer).
- PFS: KM-data fra KEYNOTE-775 direkte de 10 første ukene, deretter med parametrisert loglogistisk hale (for begge behandlingsarmer).
- ToT: Fullparametrisert generalisert gamma tilpasset data fra KEYNOTE-775, uavhengig av behandlingsarm.

I modellen er det også mulig å velge OS og PFS overlevelseskurver for komparatorarmen som stammer fra hasard ratios mot intervensjonsarmen. Disse kan brukes til å undersøke virkningen av behandlingsbytte og andre komparatorer som ikke var inkludert i KEYNOTE-775.

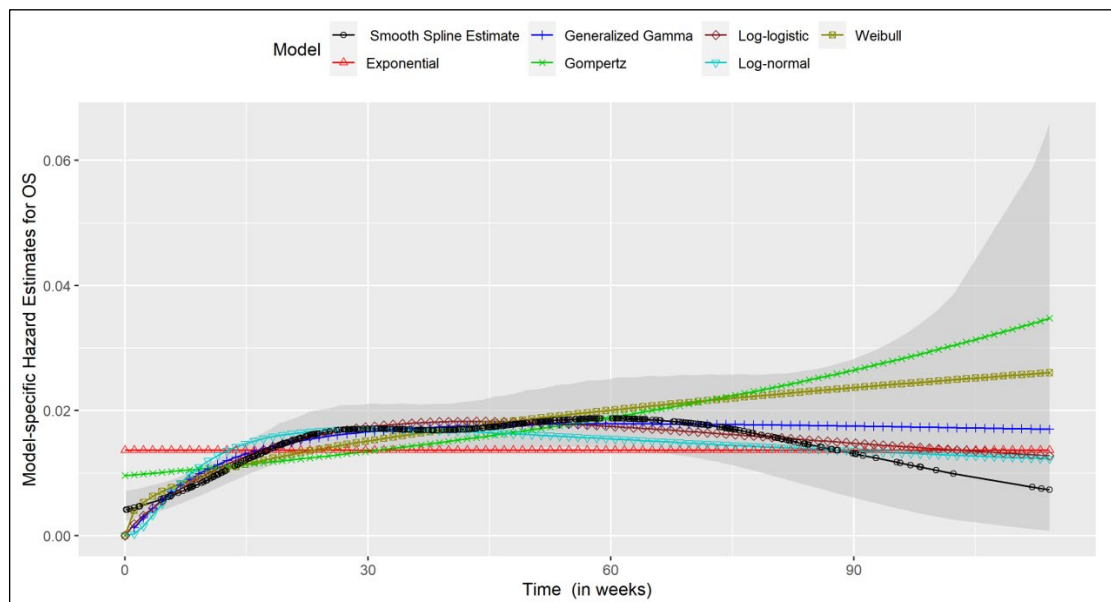
Framskrivning av OS

MSD har sett på proporsjonaliteten av hasardene via log-kumulativt hasardplott og plott av Schoenfeld residualer (Figur 18, tilgjengelig i Appendiks 3). Ettersom de diagnostiske plottene tydet på at PH-antagelse ikke var oppfylt, valgte MSD å tilpasse parametriske funksjoner separat til hver behandlingsarm.

Fullparametriske modeller, så vel som todelte modeller ble vurdert av MSD. Seks parametriske funksjoner ble tilpasset KM-dataene, nemlig Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma. Statistiske kriterier (AIC og BIC) for de testede parametriske funksjonene er tilgjengelige i Appendiks 3. Glattede hasardplott med fullparametrisering er vist i figurene under og brukes av MSD til å argumentere for at fullparametriserte modeller ikke er tilstrekkelige for å fange den komplekse hasarden, hverken for intervensjons- eller komparatorarmen. MSD foreslo derfor at OS kunne modelleres på en todelte måte.



Figur 6. Glattede hasardplott for totaloverlevelse (OS) ved å anta smooth spline for ulike parametriske distribusjoner brukt for ekstrapolering i gruppen behandlet med pembrolizumab + lenvatinib. Feltene med skygge illustrerer 95 % konfidensintervall for smooth spline estimatene.

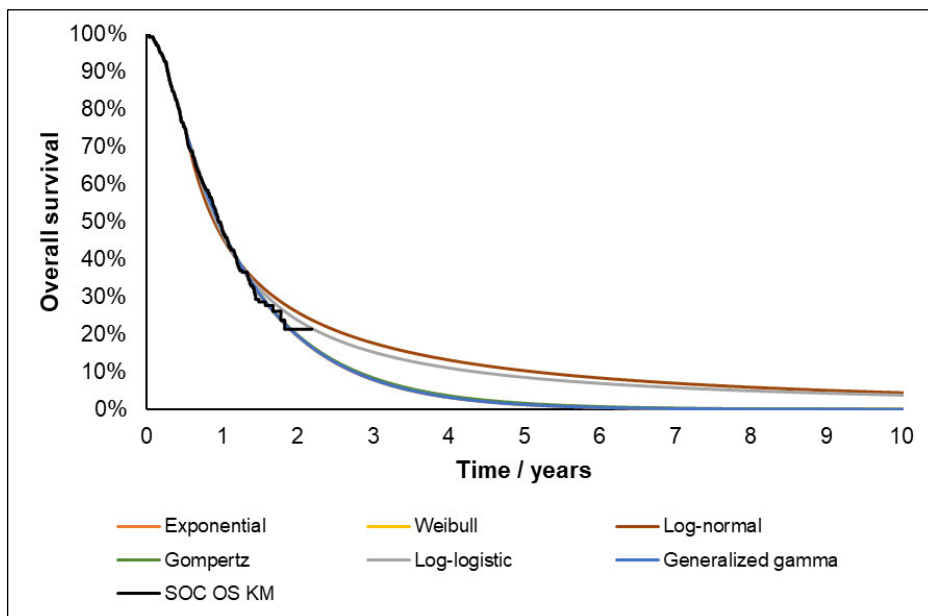


Figur 7. Glattede hasardplott for totaloverlevelse (OS) ved å anta smooth spline for ulike parametriserte distribusjoner brukt for ekstrapolering i gruppen behandlet med TPC. Feltene med skygge illustrerer 95 % konfidensintervall for smooth spline estimatene.

MSD valgte å framskrive med loglogistisk funksjon fra knutepunktet (26 uker) i begge armer, og viste til glattede hasardplottene og NICE sitt DSU-teknisk dokument 21 (21). MSD mente at deres utvalgte framskrivningskurver hadde en god visuell og statistisk tilpassing til KM-dataene, og en bedre visuell tilpassing til det glattede hasardestimatet enn de fullparametriserte framskrivningskurvene. Valg av 26-ukers tidspunktet som knutepunkt er basert på observerte endringer i hasarden og Chow-testmønsteret for intervensjonsarmen (Figur 19, tilgjengelig i Appendiks 3). Antallet pasienter som var igjen i datasettet ved dette tidspunktet var tilstrekkelig for å tillate parametrisering i begge armer (337 av 411 pasienter i intervensjonsarmen og 300 av 416 i komparatorarmen).

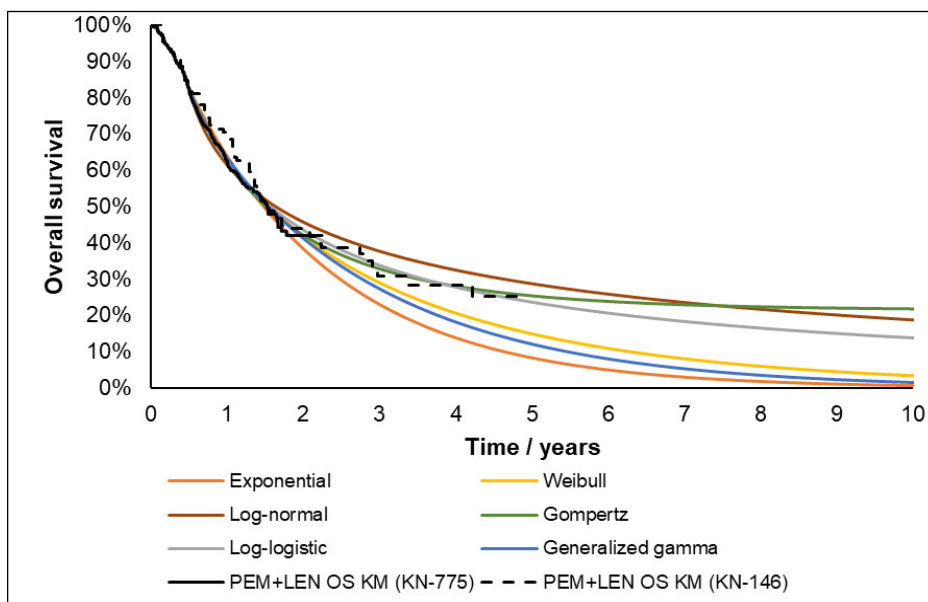
Legemiddelverket etterspurte en detaljert beskrivelse på hvorvidt den ekstrapolerte halen av OS var klinisk og biologisk plausibel. MSD oppga at de presenterte de ulike todelte OS-kurvene til 4 europeiske kliniske eksperter. Todelt loglogistisk parametrisering fra uke 26 gir ifølge MSD sine kliniske eksperter en 5-års overlevelsesestimat for pasienter i komparatorarmen som stemmer overens med det som ses i den kliniske hverdagen (se Figur 8). De kliniske ekspertene mente at eksponentiell, Weibull og generalisert gamma representerer også plausible OS-framskrivninger, men loglogistisk var den mest optimistiske av alle.

Når det gjelder intervensjonsarmen mente de samme kliniske ekspertene at framskrivning med Gompertz gir et rimelig øvre estimat for OS, mens Weibull og generalisert gamma er fine alternativer for et nedre estimat på OS (se Figur 9). MSD har ikke oppgitt om de også har vist fullparametriserte framskrivningskurver til sine kliniske eksperter.



Figur 8. Tilpasning av todelt parametriske modeller til TPC OS KM-data fra 26 uker (fra innsendt dokumentasjon). MSD valgte loglogistisk funksjon som sin basecase.

MSD valgte todelt loglogistisk parametrisering for pembrolizumab og lenvatinib for å være konsekvent i forhold til komparatorarmen, også etter anbefalingene i NICE sitt DSU-teknisk dokument 14 (22).



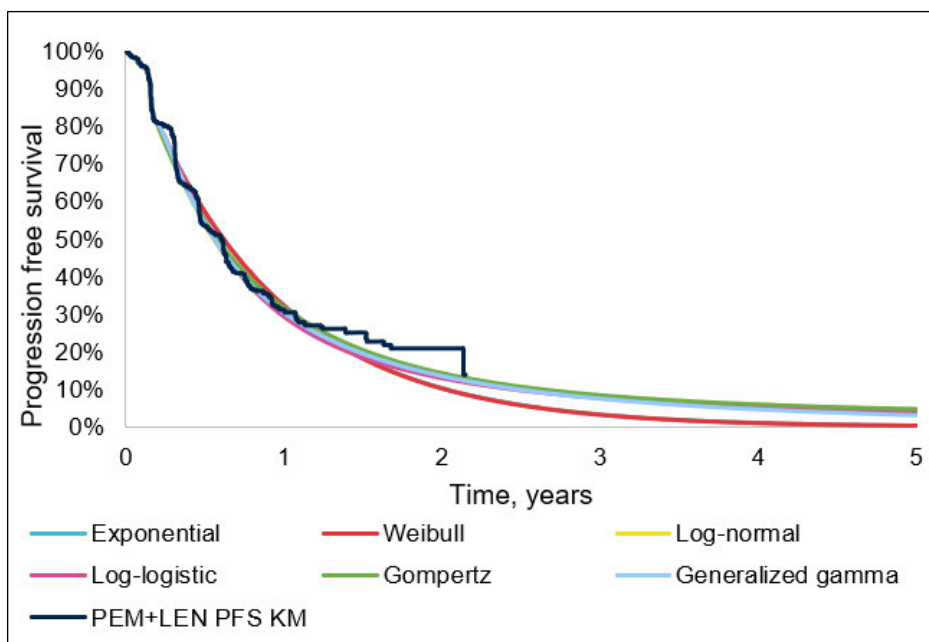
Figur 9. Tilpasning av todelt parametriske modeller til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib OS KM-data fra 26 uker (fra innsendt dokumentasjon). MSD valgte loglogistisk funksjon som sin basecase.

Modellresultatene av intervensjonsarmen ble validert mot OS-data fra KEYNOTE-146. Disse vises også over i Figur 9, og ble brukt av MSD til å ytterligere støtte sitt valg av todelt modellering med loglogistisk funksjon.

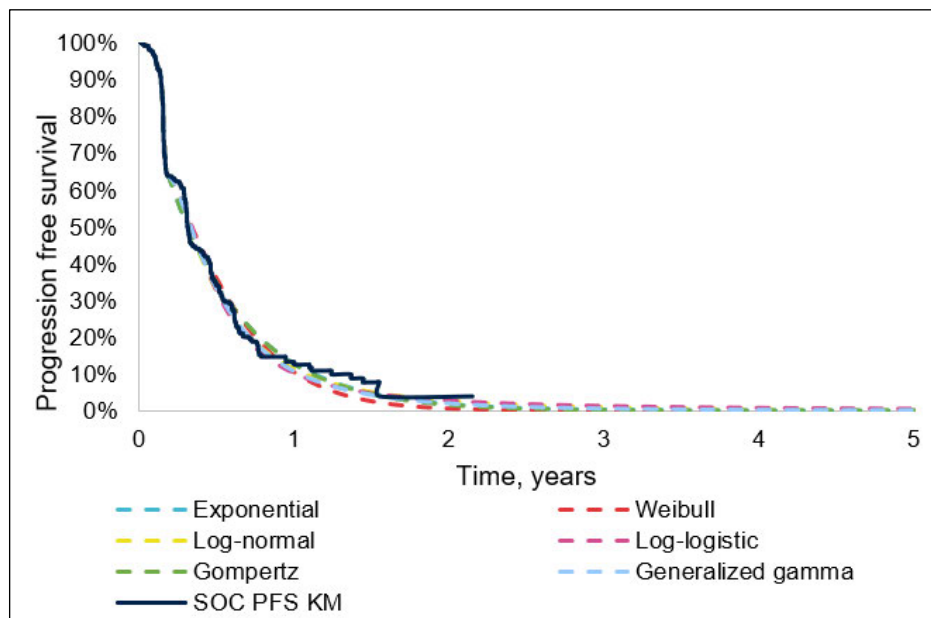
Framskrivning av PFS

I likhet med OS vurderte MSD diagnostiske plott og tester for PH-modellering og konkluderte med at PH-antagelsen for PFS var heller ikke oppfylt (se Figur 20 i Appendiks 3). Følgelig ble parametriske funksjoner tilpasset individuelt til hver arm. MSD valgte å tilpasse en todelt modell i hver behandlingsarm, slik at KM-data kunne brukes direkte i modellen i inntil 10 uker etterfulgt av en parametriske hale. I KEYNOTE-775 ble den første radiologiske tumorresponsvurderingen utført rundt dette tidspunktet, noe som førte til endringer i stigningstallet for hasarden. MSD viste videre til Chow-testresultatene (Figur 21 i Appendiks 3) for å støtte sitt valg av knutepunkt i modelleringen. Utfra Chow-testmønsteret ble uke 37 også vurdert som et mulig knutepunkt, og finnes som valg i modellen.

MSD vurderte visuell og statistisk tilpassing av seks parametriske funksjoner til KM-data samt klinisk plausibilitet, og valgte loglogistisk funksjon til begge armer (Figur 10 & Figur 11). Som ved modelleringen av OS, støttet MSD sitt valg av todelt modellering fram for fullparametrisering på en bedre tilpassing av hasardfunksjonene av de ulike todelt modellene til det glattede hasardplottet av de observerte PFS-dataene. Det er uklart om MSD har vist kun todelt PFS-kurver eller om de også har vist fullparametriserte framskrivningskurver til sine kliniske eksperter.



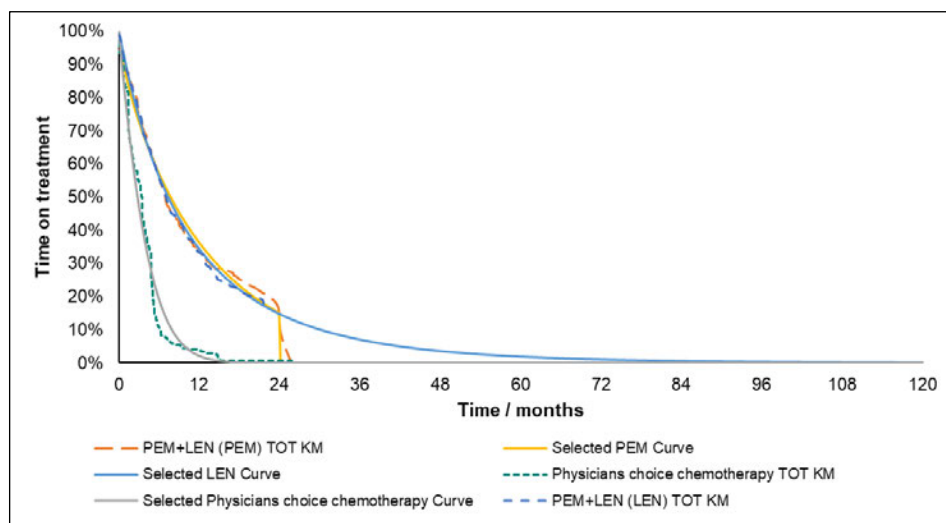
Figur 10. Tilpasning av todelt parametriske modeller til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib PFS KM-data fra 10 uker (fra innsendt dokumentasjon). MSD valgte loglogistisk funksjon som sin basecase.



Figur 11. Tilpasning av todelte parametriske modeller til TPC PFS KM-data fra 10 uker (fra innsendt dokumentasjon). MSD valgte loglogistisk funksjon som sin basecase.

Framskrivning av behandlingsvarighet (ToT)

Behandlingsavbrudd (TTD) inkorporeres i modellen ved å framskrive ToT-data fra studien og bruke disse til å beregne andelen pasienter som står på behandling på hvert tidspunkt. MSD tilpasset ulike parametriske funksjoner (Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma) til KM-dataene, og ut ifra AIC og BIC verdiene samt visuell tilpassing, valgte de fullparametrisering med generalisert gamma funksjon i begge armer. ToT for pembrolizumab og lenvatinib ble modellert separat (Figur 12) og det er lagt inn en stoppregel etter 2 år for pembrolizumab.



Figur 12. Visuell passform av de utvalgte parametriske funksjonene tilpasset ToT-dataene fra KEYNOTE-775 (fra innsendt dokumentasjon). MSD valgte generalisert gamma som sin basecase.

MSD modellerte også ToT for paklitaxel og doksorubicin uavhengig fra hverandre og inkluderte en behandlingsstopp for doksorubicin når den totale kumulative livslange dosen av 500-550 mg/m² nås. Disse stoppreglene lar seg justere i modellen. I modellen er det også mulig å modellere ToT ved å bruke PFS som en proxy for behandlingsvarighet.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

KEYNOTE-775 viser statistisk og klinisk signifikante gevinster i både PFS og OS for pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib sammenlignet med 2L kjemoterapi. På tidspunktet for datakuttet 26.10.2020, var 46 % av pasientene i intervensjonsarmen døde. EMA forventer en oppdatering av resultater på OS i slutten av 2022 for å ytterligere støtte langtidseffekt (9). Legemiddelverket anser modenheten av studiens mest sentrale endepunkter (PFS og OS) som tilstrekkelig for en helseøkonomisk analyse, men det er usikkerhet knyttet spesielt til langtidsoverlevelsen

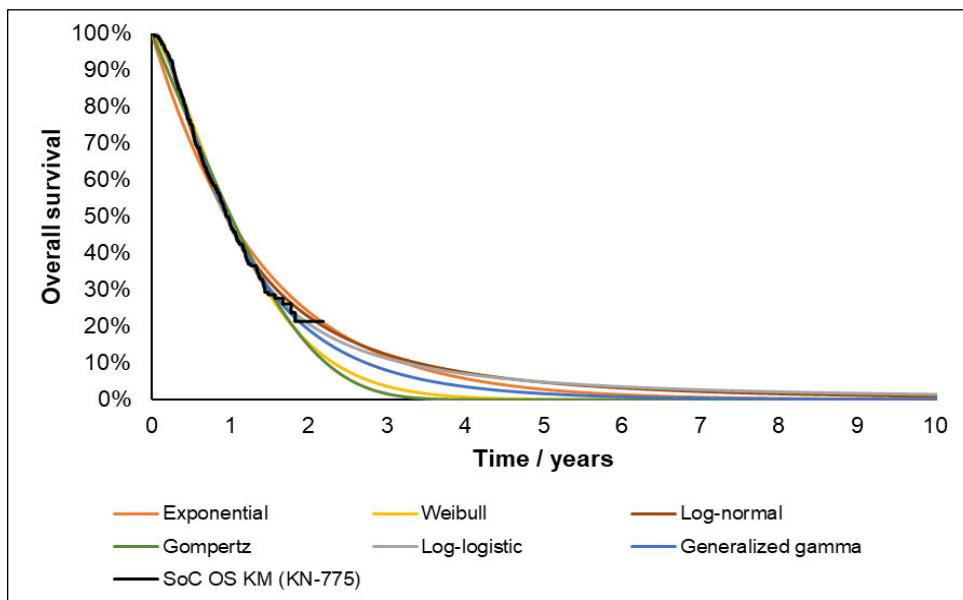
Legemiddelverkets vurdering av innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte beskrivelsen av parametriseringen er tilstrekkelig. Det er vist til statistisk og visuell tilpassing per behandlingsarm. Legemiddelverket etterspurte imidlertid ytterligere dokumentasjon knyttet til framskrivningen av PFS og OS og vurdering av klinisk plausibilitet.

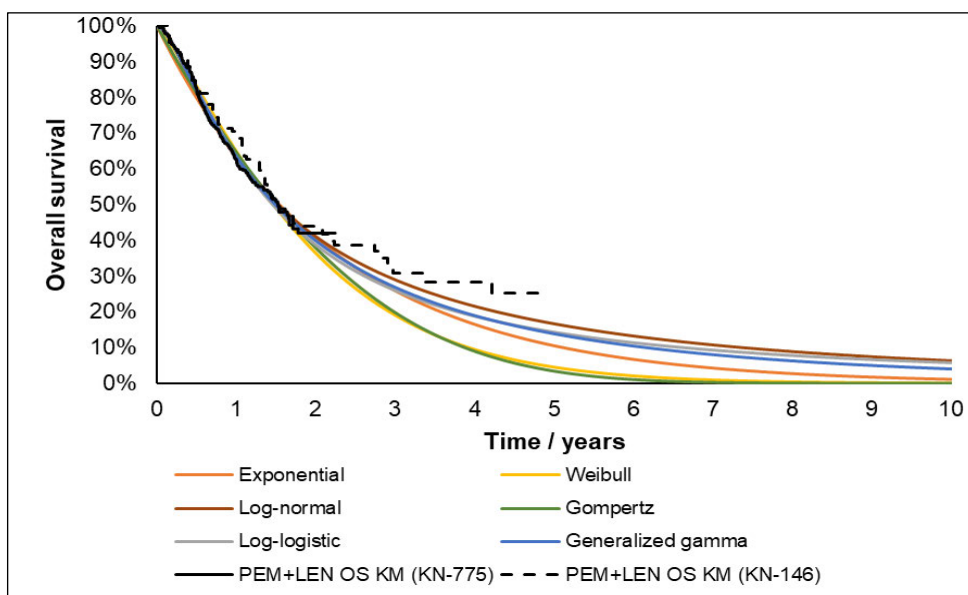
Framskrivning av OS

I modellen er det mulig å velge fullparametriserte kurver eller todelt med uke 26 eller uke 52 som knutepunkter i framskrivningen av OS-dataene. I sin basecase velger MSD å bruke KM-data frem til uke 26, etterfulgt av en parametrisk hale (todelt modell). MSD mener at det er mer hensiktsmessig å tilpasse en todelt modell enn å tilpasse fullparametrisk modell på grunn av endringer i hasardtrenden rundt dette tidspunktet.

Legemiddelverket er enig i at en endring i trenden kan observeres, men dette alene begrunner ikke den todelt tilnærmingen. Visuell inspeksjon av det glattede hasardestimatet indikerer at hasarden i begge studiearmene først øker, for deretter å avta. Av de innsendte parametriserte modellene tillater kun lognormal, log-logistisk og generalisert gamma modellene en hasardfunksjon som først øker, for deretter å avta. Latimer skriver at fullparametrisering foretrekkes og at datapunkter ikke bør ekskluderes med mindre det er demonstrert at visse datapunkter er feilaktige «outliers» (23). Legemiddelverket mener at fullparametriserte modeller kan brukes til å modellere OS-data fra KEYNOTE-775, se Figur 13 og Figur 14. Ved fullparametrisering brukes alle studiedata til å estimere parameterne til overlevelsesmodellene, noe som generelt er en fordel.



Figur 13. Tilpasning av fullparametriserte modeller til TPC OS fra KEYNOTE-775 (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 14. Tilpasning av fullparametriserte modeller til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib OS fra KEYNOTE-775 (fra innsendt dokumentasjon).

For å ytterligere støtte sitt valg av todelt modellering for OS, har MSD brukt en annen studie av pembrolizumab + lenvatinib i tilsvarende pasientpopulasjon, KEYNOTE-146- studien, som ekstern kilde til validering av intervensjonsarmen. Basert på en visuell inspeksjon kan det se ut til at den todelt tilnærmingen gir et overlevelsesestimert som passer bedre med dataene fra KEYNOTE-146, sammenlignet med den fullparametriserte tilnærmingen. Legemiddelverket ser også at todelt modellering i denne saken

fører til høyere overlevelse over tid, noe som ser ut til å overestimere OS for både intervensjon- og komparatorarmen.

Det er positivt at MSD har brukt eksterne kilder til å validere den kliniske plausibiliteten av ekstrapoleringen av intervensjonsarmen. Pasientpopulasjonen i KEYNOTE-146 er ganske lik pasientpopulasjonen i hovedstudien KEYNOTE-775, både med tanke på alder, ECOG funksjonsstatus, forekomst av MMR status og histologisk subtype. Det påpekes imidlertid at flere pasienter i KEYNOTE-146 hadde fått mer enn to tidligere systemiske behandlinger sammenlignet med KEYNOTE-775, og at det er samtidig ukjent hvor mange av disse som hadde fått bare tidligere neoadjuvant- eller adjuvant behandling. Legemiddelverket mener at dataene fra KEYNOTE-146 ikke kan brukes direkte til å validere ekstrapoleringen av OS siden de kommer fra en ekstern studie uten kontrollarm hvor pasientene kan ha ukjente prognostiske karakteristika med en annen innvirkning på mortalitet i forhold til KEYNOTE-775. Det rapporteres at median oppfølgingstid i studien var 18,7 måneder. KM-kurven for OS viser store platåer etter 2 år, trolig som følge av at det er få pasienter igjen under observasjon. Legemiddelverket mener likevel at KM-data fra KEYNOTE-146 kan brukes for å se på relativ trend av framskrivningen av OS-data for intervensjonen.

Basert på argumentene over, velger Legemiddelverket fullparametriserte modeller for begge behandlingsarmer. Av de fullparametriserte modellene viser lognormal og loglogistisk funksjon best og nærmest lik matematisk tilpassing for intervensjonsarmen, mens loglogistisk har best matematisk tilpassing for komparatorarmen (basert på AIC og BIC verdier).

Den ekstrapolerte delen av en overlevelsesh funksjon skal også være klinisk og biologisk plausibel (ekstern validitet). Legemiddelverket har dessverre ikke funnet noen langtidsestimater for kjemoterapi-armen, og det er vanskelig for klinikere å komme med data. En klinisk ekspert oppgir at erfaringsmessig er det unntaksvis pasienter som lever 5 og 10 år etter 2L behandling. En annen klinisk ekspert anslår at ca. 8 % av de aktuelle pasientene lever 5 år etter å ha mottatt dagens behandling. Både lognormal og loglogistisk funksjon fører til ganske like OS estimater etter 5 og 10 år, dvs. at begge kan være klinisk plausible. Når man samtidig ser på KM-data fra KEYNOTE-146, følger OS-kurven parametrisert med lognormal funksjon bedre den relative trenden av OS-dataene fra KEYNOTE-146 enn OS-kurven parametrisert med loglogistisk. Legemiddelverket velger derfor lognormal modell for begge behandlingsarmer i sin hovedanalyse framfor loglogistisk modell. Loglogistisk vil bli utforsket i en scenarionalyse (se Kapittel 4.2.3).

Framskrivning av PFS

Legemiddelverket er enig i at PH-antagelsen ikke holder og støtter uavhengig modellering av de to armene. MSD har ikke sendt inn plott av glattet hasardfunksjon for PFS ved fullparametrisering og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert og brukt formen på denne i valg av parametriseringsfunksjon og framskrivning. For PFS velger MSD todelt modellering i likhet med OS, men med uke 10 som knutepunkt. Lognormal og loglogistisk funksjonene gir best og nærmest lik statistisk passform for intervensjonsarmen, mens for komparatorarmen er det tydelig at loglogistisk funksjon har lavest AIC og BIC verdier. Legemiddelverket aksepterer bruken av KM-data fram til første tumorresponskontroll ved uke 10 og deretter parametriserte kurver. Dette er i tråd med Legemiddelverkets praksis i tilsvarende saker. I tillegg har valg av modellering av PFS lite å si for resultatene i analysen.

Framskrivning av ToT

Legemiddelverket aksepterer parametrisering av ToT da visuell inspeksjon tilsier at modellert behandlingsvarighet passer godt med behandlingsvarigheten fra KEYNOTE-775 (Figur 12). Modellert median behandlingsvarighet for komparatorarmen er likevel noen uker kortere enn i studien. MSD har prøvd å justere for dette ved å øke relativ doseintensitet for TPC i modellen, se Kapittel 4 for nærmere beskrivelse.

Oppsummering

Legemiddelverket aksepterer effektdata for PFS og OS fra KEYNOTE-775 som tilstrekkelig som et utgangspunkt for denne helseøkonomiske vurderingen. Legemiddelverket godtar modellering av PFS og ToT som foreslått av MSD. PFS modelleres dermed likt for begge behandlingsarmene ved å bruke KM-data frem til uke 10, deretter loglogistisk funksjon tilpasset dataene fra 10 uker og fremover. For ToT brukes det fullparametrisering med generalisert gamma funksjon i begge behandlingsarmer. Legemiddelverket endrer fra todelt modellering av OS med loglogistisk modell til fullparametrisert lognormal modellering i begge behandlingsarmene.

3.4.2. BIVIRKNINGER

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger fra KEYNOTE-775 er oppsummert i Tabell 9. Andelen pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger uavhengig av årsak var lik mellom armene (99,8 % i intervensjonsarmen mot 99,5 % i komparatorarmen). Median eksponeringstid for kombinasjonsbehandling var 7,59 måneder og 3,43 måneder for TPC. Hos pasientene i intervensjonsarmen var den vanligste bivirkningen hypertensjon (64 % av pasientene), mens i komparatorarmen fikk de fleste pasientene anemi (48,7 %). Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble observert hos 89 % av pasientene som mottok pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib og hos 73 % av pasientene som fikk behandling med TPC.

Tall fra studien viser videre at en relativ lik andel av pasientene i intervensjonsarmen opplevde behandlingsrelaterte bivirkninger sammenlignet med komparatorarmen (97,3 % mot 93,8 %), men at flere pasienter måtte avbryte eller avslutte behandlingen sin i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen på grunn av disse bivirkningene (henholdsvis 69,2 % mot 27,1 %, og 26,6 % mot 5,7 %) (18).

Av pasientene i intervensjonsarmen avsluttet 14 % med studiebehandlingen (pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib). Omtrent 2 ut av 3 pasienter sluttet med lenvatinib (30,8 %) mens 18,7 % av pasientene seponerte pembrolizumab (18). Hypertensjon, diaré, oppkast og proteinuri var grunnen for seponering av lenvatinib hos ≥ 5 % av pasientene i intervensjonsarmen, men for pembrolizumab var dette diaré. Den eneste bivirkningsrelaterte grunnen for seponering av begge legemidlene var tarmobstruksjon (insidens ≥ 1 %) (18).

Tabell 9. Bivirkninger uavhengig av årsak som oppsto hos $\geq 25\%$ av de behandlede pasientene ved datakuttet 26.10.2020 i KEYNOTE-775 (16).

Table 3. Adverse Events of Any Cause with an Incidence of 25% or More among All the Patients in Either Treatment Group, According to Preferred Term.				
Event	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N = 406)		Chemotherapy (N = 388)	
	Any Grade	Grade $\geq 3^*$	Any Grade	Grade $\geq 3^*$
Any adverse event	405 (99.8)	361 (88.9)	386 (99.5)	282 (72.7)
Hypertension [†]	260 (64.0)	154 (37.9)	20 (5.2)	9 (2.3)
Hypothyroidism ^{†‡}	233 (57.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	0
Diarrhea	220 (54.2)	31 (7.6)	78 (20.1)	8 (2.1)
Nausea	201 (49.5)	14 (3.4)	179 (46.1)	5 (1.3)
Decreased appetite	182 (44.8)	32 (7.9)	82 (21.1)	2 (0.5)
Vomiting	149 (36.7)	11 (2.7)	81 (20.9)	9 (2.3)
Weight decrease	138 (34.0)	42 (10.3)	22 (5.7)	1 (0.3)
Fatigue	134 (33.0)	21 (5.2)	107 (27.6)	12 (3.1)
Arthralgia	124 (30.5)	7 (1.7)	31 (8.0)	0
Proteinuria [†]	117 (28.8)	22 (5.4)	11 (2.8)	1 (0.3)
Anemia	106 (26.1)	25 (6.2)	189 (48.7)	57 (14.7)
Constipation	105 (25.9)	3 (0.7)	96 (24.7)	2 (0.5)
Urinary tract infection	104 (25.6)	16 (3.9)	39 (10.1)	4 (1.0)
Neutropenia	30 (7.4)	7 (1.7)	131 (33.8)	100 (25.8)
Alopecia	22 (5.4)	0	120 (30.9)	2 (0.5)

* Among the patients who received lenvatinib plus pembrolizumab, 5.7% died owing to grade 5 adverse events (gastrointestinal disorder in 1.2% of the patients, cardiac disorder in 0.5%, general disorder in 1.5%, infection in 0.7%, decreased appetite in 0.2%, and neoplasms, nervous system disorder, psychiatric disorder, renal disorder, reproductive disorder, or respiratory disorder in 0.2% each). Among the patients who received chemotherapy, 4.9% died owing to grade 5 adverse events (cardiac disorder in 1.0%, general disorder in 1.3%, infection in 1.5%, subdural hematoma in 0.3%, and respiratory disorder in 0.8%).

[†] This event was a clinically significant adverse event with lenvatinib therapy (Table S14).

[‡] This event was an adverse event of interest with pembrolizumab therapy (Table S13).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår alle behandlingsrelaterte bivirkninger av grad ≥ 3 med en insidens $\geq 3\%$ i minst en av behandlingsarmene. Frekvensen og varigheten av hver enkelt bivirkning samt antall episoder per pasient er basert på KEYNOTE-775, og presenteres i tabellen under. Varigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger ble antatt å være lik mellom behandlingsarmene. Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) og kostnader knyttet til bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 3.4.3 og 4.1.2).

Tabell 10. Bivirkninger av grad 3 eller høyere med en insidens ≥ 3 % som er inkludert i modellen, basert på innsendt dokumentasjon fra MSD.

Bivirkninger	Antall pasienter med minst en eller flere bivirkninger		Antall episoder per pasient i gjennomsnitt (SD)	Varighet av behandlingsrelaterte bivirkninger i dager i gjennomsnitt (SD)
	Pembrolizumab og lenvatinib	Doksorubicin eller paklitaksel		
Økt ALAT	13 (3%)	2 (1%)	1,1 (0,3)	64,3 (74,9)
Anemi	8 (2%)	43 (11%)	1,2 (0,7)	97,4 (113)
Økt ASAT	13 (3%)	2 (1%)	1 (0,2)	57 (77,5)
Asteni	17 (4%)	9 (2%)	1 (0,2)	129,8 (128,5)
Nedsatt appetitt	24 (6%)	0 (0%)	1 (0)	96,9 (109,5)
Diaré	25 (6%)	3 (1%)	1,1 (0,5)	36,7 (86,2)
Fatigue	1 (0%)	21 (5%)	1,2 (0,7)	143,7 (167,1)
Hypertensjon	146 (36%)	1 (0%)	1,3 (1)	120,9 (175,4)
Leukopeni	0 (0%)	27 (7%)	1,4 (0,8)	18,1 (40,3)
Økt lipase	18 (4%)	1 (0%)	1,2 (0,5)	73,7 (131,8)
Redusert lymfocytall	3 (1%)	13 (3%)	1,1 (0,4)	102,4 (101,4)
Neutropeni	4 (1%)	95 (24%)	1,4 (0,8)	16,2 (33,8)
Redusert leukocytall	7 (2%)	82 (21%)	1,8 (1,6)	20,9 (56)
Proteinuri	18 (4%)	0 (0%)	1 (0)	223,2 (213,7)
Vekttap	24 (6%)	0 (0%)	1 (0)	248,5 (162,9)
Redusert antall hvite blodceller	4 (1%)	40 (10%)	1,6 (1,3)	29,6 (66)

ALAT-Alanine aminotransferase, ASAT-Aspartate aminotransferase, SD-standardfeil

I modellen er det i tillegg mulig å modellere med alle uønskede hendelser/bivirkninger av grad ≥ 3 med en insidens ≥ 3 % i minst en av behandlingsarmene.

Legemiddelverkets vurdering

Selv om pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib demonstrerte en dårligere sikkerhetsprofil sammenlignet med TPC i KEYNOTE-775, viser EMA til en eksponeringsjustert insidensanalyse hvor frekvensen av de fleste bivirkningene var lavere i intervensjonsarmen sammenlignet med TPC (9). Ingen nye bivirkninger ble observert ved bruk av kombinasjonen i denne indikasjonen (18). Sikkerheten ved bruk av pembrolizumab er etter hvert godt kjent og erfaringene i klinisk praksis gode, men for kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib er det ikke særlig lang erfaring med. Kombinasjonsbehandlinger er ofte forbundet med høyere forekomst av bivirkninger, spesielt for behandlinger med overlappende toksisitet. Slik behandling krever derfor tett oppfølging og monitorering. Inklusjon av bivirkninger av grad 3 og høyere i den helseøkonomiske modellen er i tråd med Legemiddelverkets praksis. Legemiddelverket godtar bivirkningsmodelleringen.

3.4.3. HELSENYTTE/HELSETAP

Innsendt dokumentasjon

I KEYNOTE-775 ble data for helserelatert livskvalitet samlet inn med EQ-5D-5L. For pasienter i begge studiearmene ble spørreskjema for EQ-5D registrert ved baseline og deretter hver tredje uke så lenge pasientene fortsatt stod på behandling.

EQ-5D-5L er konvertert til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al. (24). Analysene av EQ-5D dataene var basert på det fullstendige datasettet (FAS) og alle respondentene som inngikk i analysen måtte ha fullført minst ett EQ-5D-5L-skjema. FAS populasjonen bestod av 752 pasienter og ble brukt for samtlige nyttevektstilnæringer.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen tilgjengeliggjør ulike metoder å modellere helserelatert livskvalitet på:

1. «Tid-til-død»
2. Knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen
3. Knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen og behandlingsspesifikke

MSD har undersøkt hvordan ulike forklarende variabler (på/ av behandling, progresjonsstatus, bivirkninger og relasjonen til pasientenes tid til død) har påvirket nyttevektene samlet inn fra KEYNOTE-775 gjennom ulike lineære «mixed effects» regresjonsmodeller. De hevder at denne tilnærmingen er bedre egnet enn å ha gjennomsnittsverdier av helse nytte fordi regresjonsmodellen klarer å fange opp variasjoner i livskvalitet over tid. Slik har de kommet fram til de tre metodene nevnt over.

Legemiddelverket vil beskrive metode 1 og 2, men ikke metode 3, siden det ikke er vist forskjeller i livskvalitet for pembrolizumab + lenvatinib versus TPC (18). Generelt er det problematisk å godta behandlingsspesifikke nyttevekter når de er samlet inn i en åpen studie.

Tid-til-død

Tid-til-død tilnærmingen er benyttet i MSD sin basecase og er ment å gjenspeile nedgangen i pasientenes livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden. Denne tilnærmingen er utviklet av Hatswell et al. (25). Tabell 11 viser de gjennomsnittlige nyttevektene ved ulike tid-til-døden-kategorier, anvendt i MSDs basecase. Det er inkludert fem kategorier tid-til-død (<30, 30-90, 90-180, 180-360, ≥360 dager til død). Ved tid-til-død tilnærmingen avhenger nyttevektene kun av totaloverlevelse (OS) og skiller ikke mellom mulige helsetilstander pasienten i realiteten oppholder seg i. I denne tilnærmingen benyttes det flere helsetilstander som potensielt kan gi bedre prediksjon av pasientenes livskvalitet. Samtidig baseres tid-til-død-nyttevektene på et vesentlig mindre utvalg siden i overkant av 3 000 spørreskjemaer ble sensurert på grunn av manglende data på tidspunkt for død. For tid-til-død tilnærmingen er det ikke mulig å ta hensyn til nytte tap knyttet til bivirkninger i innsendt analyse.

Tabell 11. Oversikt over gjennomsnittlige tid-til-død-nyttevekter som benyttes i MSD sin basecase

Tid-til-død-kategori	Nyttevekt	Antall skjemaer som inngår i analysesettet	Antall pasienter som besvarte minst ett spørreskjema
<30 dager	0.439	N=72	n=62
30-89 dager	0.596	N=357	n=178
90-179 dager	0.671	N=672	n=238
180-269 dager	0.669	N=548	n=198
270-359 dager	0.738	N=375	n=130
≥360 dager	0.744	N=2123	n=328

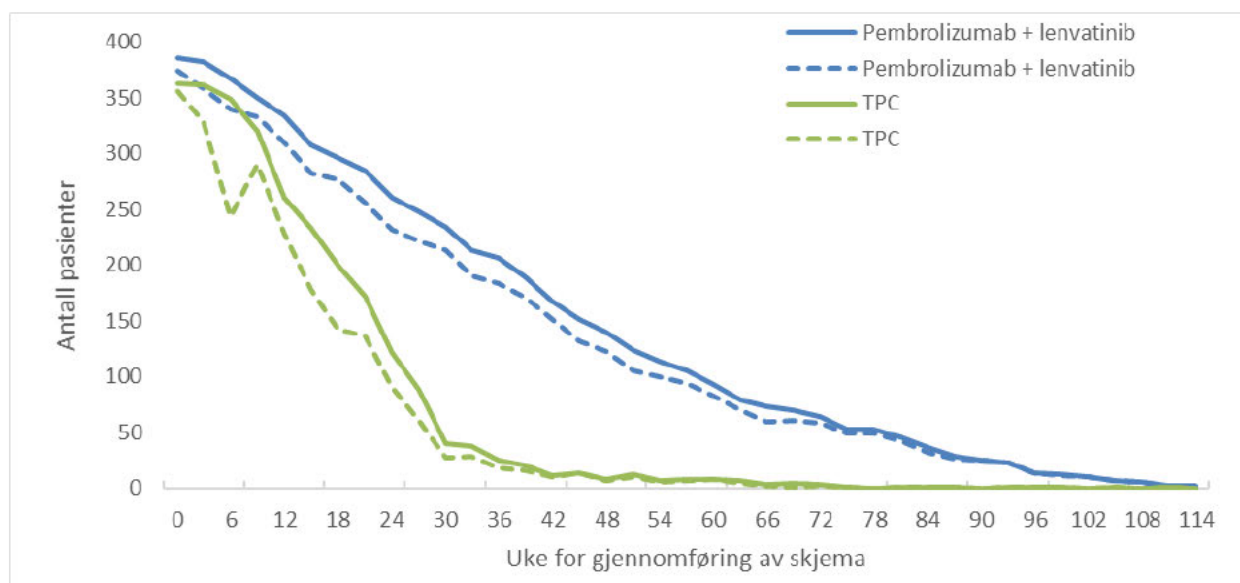
Nyttevekter knyttet til helsetilstandene

Resultatene fra modell 2 er presentert i Tabell 12. Det samme datasettet som tilnærmingen beskrevet over (KEYNOTE-775) ligger til grunn. Denne tilnærmingen er basert på flere både skjemaer og antall pasienter som har besvart minst ett spørreskjema.

Tabell 12. Nyttvekter knyttet til helsetilstandene basert på modell 2 fra KEYNOTE-775.

Helsetilstand	Nyttevekt	Antall skjemaer som inngår i analysesettet	Antall pasienter som besvarte minst ett spørreskjema
Progresjonsfri	0,718	N=5876	n=752
Progrediert	0,663	N=1322	n=359

MSD har levert inn dokumentasjon på hvor mange pasienter som har fylt ut spørreskjema ved hvert tidspunkt i studien, se Figur 15. Forventede svar basert på gjenværende populasjon i studien var relativt konsistente per syklus for utfylling av spørreskjema.



Figur 15. Antall pasienter som gjennomførte EQ-5D-spørreskjema ved hvert planlagte målingstidspunkt i KN426. De heltrukne linjene er antall forventede svar basert på gjenværende populasjon, og de stiplede linjene er antall pasienter som gjennomførte spørreskjema på de respektive måletidspunktene.

Nyttetap knyttet til bivirkninger

Nyttetap knyttet til bivirkningene i innsendt modell er vist i Tabell 13. Bivirkninger av grad 3 eller høyere uavhengig av forekomst i både intervensjons- og komparatorarmen er inkludert. Samlet nyttetap blir kalkulert etter frekvensen av bivirkninger i behandlingsarmene, gjennomsnittlig bivirkningsvarighet og nyttetapet. Nyttetap knyttet til bivirkninger er ikke inkludert i MSDs basecase siden det ikke er mulig ved bruk av tid-til-død tilnærmingen.

Tabell 13. Nyttetap knytta til bivirkninger (grad 3/ 4) i innsendt modell. Kilde: KEYNOTE-775

Bivirkninger	Gjennomsnittlig nyttetap
Økt ALAT	-0,006
Anemi	-0,009
Økt ASAT	-0,005
Asteni	-0,012
Nedsatt appetitt	-0,009
Diaré	-0,003
Fatigue	-0,013
Hypertensjon	-0,011
Leukopeni	-0,002
Økt lipase	-0,007
Redusert lymfocytall	-0,009
Neutropeni	-0,001
Redusert leukocytall	-0,002
Proteinuri	-0,02
Vekttap	-0,022
Redusert antall hvite blodceller	-0,003

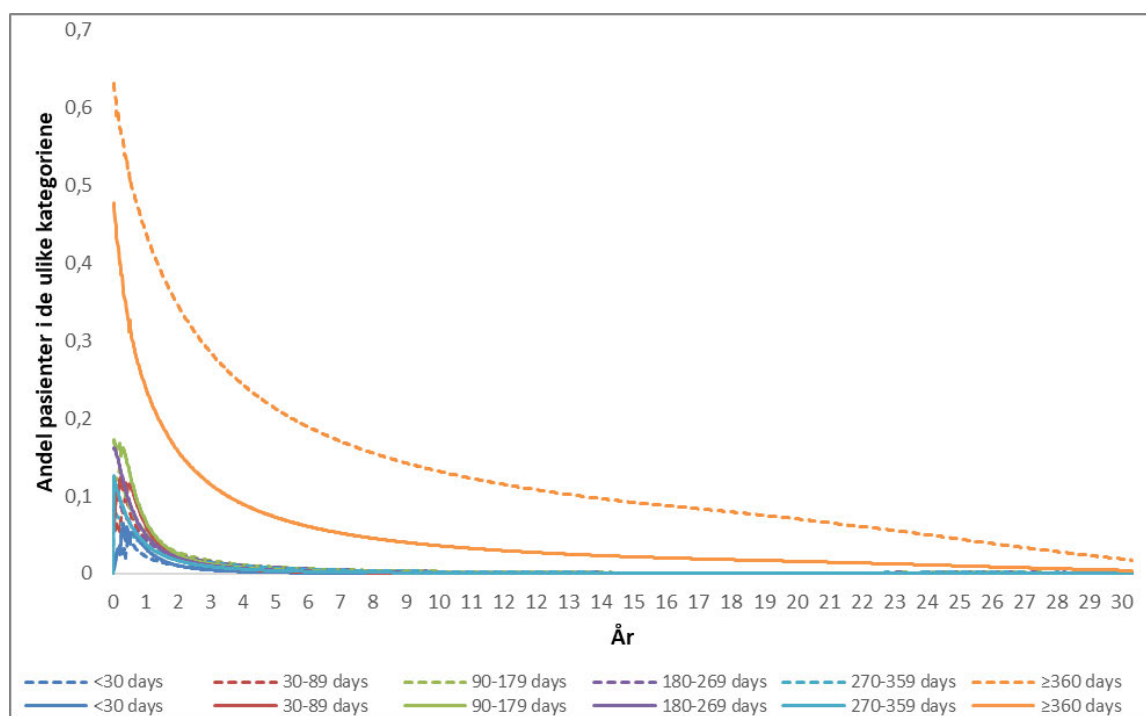
ALAT-Alanine aminotransferase, ASAT-Aspartate aminotransferase,

Nyttevektene er aldersjustert etter Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (26).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket benytter som standard nytteverdier knyttet til sykdomsstadiene som inngår i den helseøkonomiske modellen i kostnad per QALY-analyser, selv om denne tilnærmingen også kan ha sine svakheter. Samtidig mener vi at å basere nyttevektene på gjenværende levetid forutsetter at det gjøres en del antagelser som er krevende å validere og som ikke nødvendigvis er plausible. Dersom man bruker samme nyttevekter i begge armene blir resultatet at pasienter i intervensjonsarmen starter med høyere helsenytte enn i komparatorarmen fordi intervensjonen påvirker forventet overlevelse. Samtidig forutsetter denne modelleringen at sykdomsforløpet det siste året, altså hos alle i gruppen ≥ 360 dager fra døden, er tilnærmet likt for alle pasienter. Dette gjelder for alle tid-til-død-gruppene, hvor det antas at det ikke er noen sammenheng mellom progresjon og klinisk forverring av tilstanden, og nytten hos pasientene. Figur 16 viser andelen pasienter som er fordelt i de ulike kategoriene for tid til død over tid i modellen. Over tid er den største andelen i begge behandlingsarmene i kategorien ≥ 360 dager fra døden. Til sammenligning er de fleste pasientene som er i live over tid i modellen i den progredierte helsetilstanden. Dette fører til at modellen predikerer en bedre helsenytte enn den som er vist i studien hvis man sammenligner med helsenytten hos progrediert tilstand. Legemiddelverket mener at dette er problematisk og lite plausibelt, og velger derfor å bruke nyttevekter knyttet til helsetilstand i sin

hovedanalyse. Antall respondenter som fullførte spørreskjemaer var også vesentlig lavere med «tid-til-død»-tilnærmingen sammenlignet med de andre nyttevektstilnærmingene. Dette kan gi dårligere prediksjon pga. et lavere utvalg, spesielt i de gruppene som er nærmest døden, der antall pasienter som har fullført EQ-5D-spørreskjema i utgangspunktet er lavt (Tabell 11). For helsetilstand tilnærmingen manglet det 62 spørreskjemaer, mens det for tid-til-død tilnærmingen manglet 3 216 spørreskjemaer.



Figur 16. Andel pasienter i de ulike kategoriene for tid-til-død i innsendt modell. Stiplede linjer illustrer behandling med pembrolizumab og lenvatinib, mens heltrukne linjer illustrerer behandling med TPC.

MSD har brukt britiske tariffer i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, samt relevant måleverktøy for helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket mener det er en styrke at det er benyttet nytteverdier som er direkte innhentet fra hovedstudien KEYNOTE-775 i den helseøkonomiske analysen, samt at nyttetapet ved bivirkninger også er hentet direkte fra KEYNOTE-775. Det er en svakhet at studien var en åpen studie, som betyr at både helsepersonell og pasientene visste hvilken behandling pasientene fikk. Dersom en pasient er klar over at de mottar intervensjonen og ikke komparatoren i en studie og visa versa, kan dette føre til at de henholdsvis over- og underestimerer livskvaliteten når de fyller inn spørreskjemaet. Siden det er de samme nyttevektene som brukes uavhengig av hvilken behandling pasientene mottar i modellen, er dette ikke så problematisk i denne saken. Legemiddelverket mener nyttetapet knyttet til bivirkninger bør være inkludert i analysen fordi det i intervensjonen oppstår en del bivirkninger som har annen frekvens enn i komparatorarmen.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsdataene, men endrer fra tid-til-død tilnærmingen til helsetilstand tilnærmingen og velger å inkludere nyttetap knyttet til bivirkninger i analysen.

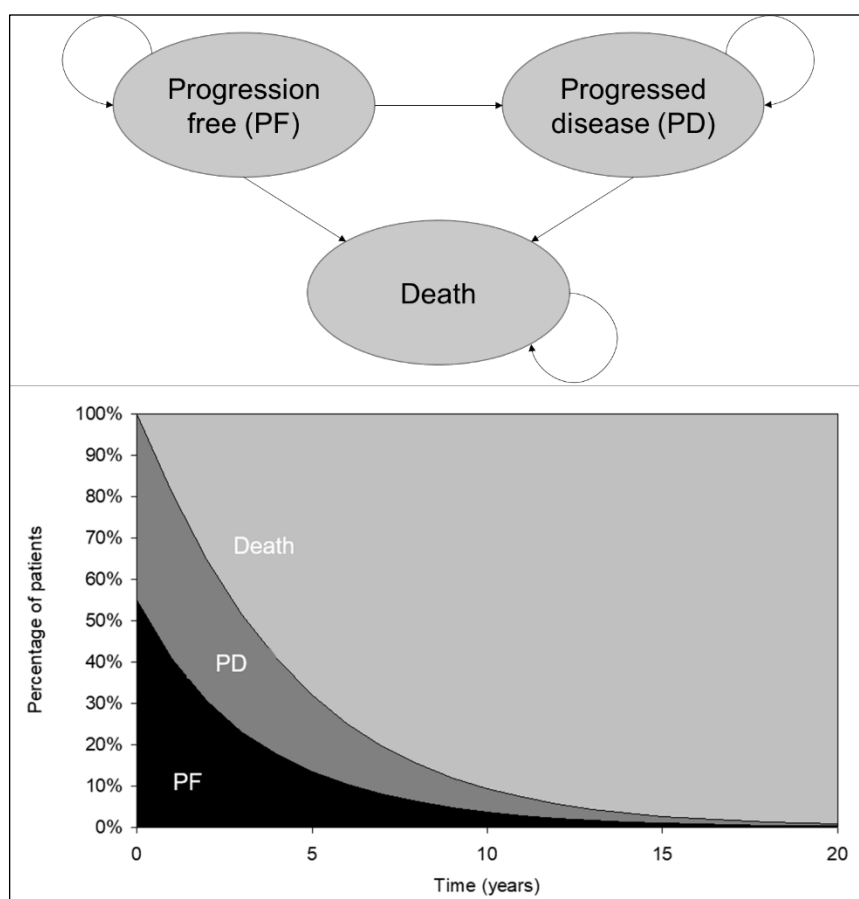
4. ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab og lenvatinib med legens valg av kjemoterapi (TPC).

4.1. MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Innsendt helseøkonomisk modell er en areal-under-kurven-modell (partitioned survival model; PSM). Modellen består av de tre gjensidige ekskluderende helsetilstandene progresjonsfri (PF), progrediert sykdom (PD) og død, vist i Figur 17.



Figur 17. Modellstruktur

Alle pasientene med EC starter i helsetilstanden PF hvor de enten mottar pembrolizumab + lenvatinib eller TPC ved modellstart. De forblir i denne tilstanden inntil sykdomsprogresjon eller død basert på overlevelseskurvene (PFS og OS) fra KEYNOTE-775. Pasientene kan bevege seg til død, som er en absorberende tilstand, fra PF eller PD, men de kan ikke bevege seg fra PD til PF. Sykluslengde er 1 uke og det er ikke anvendt halvsykluskorreksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte PSM-modellen er en veletablert måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi. Modellen er tilstrekkelig transparent og tillater undersøkelse av effekten av forutsetninger og parametere som inngår. Siden sykluslengden er relativt kort, godtas det at halvsyklus-korreksjon ikke er anvendt.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1. Analyseperspektiv

Analysen har et utvidet helsetjenesteperspektiv og MSD har en tidshorisont på 25 år i sin hovedanalyse. Kostnader, helsenytt og leveår er diskontert med en rate på 4 % årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Både perspektivet og anvendelse av diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering og helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket godtar MSD sitt analyseperspektiv.

4.1.2. Kostnader (input data)**Direkte kostnader****Innsendt dokumentasjon**Legemiddelkostnader

Alle legemiddelpriser i analysen er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (27), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks AUP) uten merverdiavgift (mva.), Tabell 14. Legemiddelverket har endret noe på leverandører og pakninger fra MSD sin innsendte analyse for å få samsvar med avtalene til Sykehusinnkjøp, samt anvendt refusjonspriser for legemidler der det foreligger, disse er markert med fet skrift i tabellen.

Tabell 14. Legemiddelpriser (NOK maks AUP uten mva.) for legemidlene som inngår i modellen.

Virkestoff (Handelsnavn)	Legemiddelform	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (AUP uten mva.)
Pembrolizumab (Keytryda)	Konsentrat til infusjonsvæske	25 mg/ml	Hetteglass 1x4 ml	31 012
Lenvatinib (Lenvima)	Kapsel, hard	10 mg	30 stk	16 560
		4 mg	30 stk	16 560
Paklitaxel (Paclitaxel Fresenius Kabi)	Konsentrat til infusjonsvæske	6 mg/ ml	Hetteglass 1x5 ml	1 046
			Hetteglass 1x16,7 ml	3 427
			Hetteglass 1x50 ml	10 202
Doksorubicin (Doxorubicin Accord)	Konsentrat til infusjonsvæske	2 mg/ ml	Hetteglass 5 ml	116
			Hetteglass 25 ml	464
			Hetteglass 100 ml	1 770
Karboplatin (Karboplatin Fresenius Kabi)	Konsentrat til infusjonsvæske	10 mg/ ml	Hetteglass 1x60 ml	2 978
			Hetteglass 1x45 ml	2 241
			Hetteglass 1x15 ml	766
			Hetteglass 1x5 ml	275
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Konsentrat til infusjonsvæske	1 mg/ ml	Hetteglass 50 ml	197
			Hetteglass 100 ml	337
Gemcitabine (GemKabi)	Konsentrat til infusjonsvæske	38 mg/ ml	Hetteglass 1x5.26 ml	310
			Hetteglass 1x26.3 ml	1 427
			Hetteglass 1x52.6 ml	2 825
Bevacizumab (Alymsys)	Konsentrat til infusjonsvæske	25 mg/ ml	Hetteglass 1x4 ml	2 879
			Hetteglass 1x16 ml	10 757
Letrozole (Letrozol Accord)	Tablett, filmdrasjert	2,5 mg	Blisterpakning 100 stk	*880
			Blisterpakning 30 stk	*299
Megestrol (Megace)	Tablett	160 mg	Beholder av glass 30 stk	*317
Medroksyprogesteron (Provera)	Tablett	10 mg	Blisterpakning 40 stk	*101
Eksemestan (Aromasin)	Tablett, drasjert	25 mg	Blisterpakning 100 stk	*1 222

*Refusjonspris

For behandling med TPC er det antatt at 25,5 % av pasientene mottar paklitaxel og 74,5 % av pasientene mottar doksorubicin, som observert i KEYNOTE-775. Behandlingskostnader per administrasjon er kalkulert etter doseringene beskrevet i kapittel 3.2 og 3.3 for henholdsvis pembrolizumab + lenvatinib og TPC. Relativ doseintensitet er kalkulert etter median antall behandlingssykluser mottatt i KEYNOTE-775 dividert på median behandlingssykluser i modellen. For TPC er antall hetteglass nødvendig per infusjon beregnet basert på gjennomsnittlig BSA hentet fra KEYNOTE-775. MSD har lagt til grunn i sin analyse at hetteglassene deles. Behandlingsvarighet er beskrevet i kapittel 3.4.1. Kostnad per syklus per pasient som inngår i modellen vises i tabellen under.

Tabell 15. Legemiddelkostnader per ukentlige modellerte syklus for intervensjon og komparator.

Virkestoff	Dose per administrasjon	Frekvens	Relativ doseintensitet	Kostnad per syklus
Pembrolizumab	200 mg	Hver 3. uke	91 %	56 385
Lenvatinib	20 mg	Daglig	100 % ^a	7 690
Paklitaksel	80 mg/m ²	3 uker på, 1 uke av	125 %	6 695
Doksorubicin	60 mg/m ²	Hver 3. uke	150 %	1 641

^a Dosereduksjoner for lenvatinib er basert på studiedata, se Appendiks 2.

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

Legemiddelverket mener det er rimelig å bruke relativ doseintensitet i beregninger av legemiddelkostnader i denne saken for å ta hensyn til dosereduksjoner og behandlingsavbrudd under studietiden. For relativ doseintensitet av de to ulike behandlingsarmene hadde det vært ønskelig om disse var hentet fra studien. MSD har imidlertid kalkulert relativ doseintensitet etter hva som ble mottatt i studien i forhold til antall behandlingssykluser som er modellert. Siden median uker på behandling for TPC er modellert kortere enn behandlingsvarigheten i studien, fører dette til en relativ doseintensitet som er høyere enn 100 %. Legemiddelverket mener at dette overestimerer kostnadene og velger derfor å sette relativ doseintensitet til 100 % for paklitaksel og doksorubicin som en pragmatisk løsning siden endringer av relativ doseintensitet hos komparator har liten innvirkning på resultatene i analysen. Pembrolizumab har en doseintensitet som gjenspeiler en reduksjon i doser, og Legemiddelverket velger derfor å beholde estimatet på 91 % relativ doseintensitet i sin hovedanalyse. Det er positivt at modellert dosereduksjon for lenvatinib er basert på studiedata. Legemiddelkostnadene utgjør en stor del av totalkostnadene, og endringer knyttet til legemiddelbruk har stor betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen. Vi velger derfor å vise en scenarioanalyse der dosereduksjon av lenvatinib og pembrolizumab ikke er inkludert (dvs. 100 % relativ doseintensitet) i kapittel 4.2.3.

Legemiddelverket endrer på forutsetningen om at hetteglassene deles, til at hele hetteglass blir brukt, for å ta hensyn til svinn. Dette er i tråd Legemiddelverkets praksis i metodevurderinger.

Administrasjonskostnader

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av pembrolizumab, paklitaksel og doksorubicin (TPC). I modellen er det lagt inn en kostnad på 3 159 NOK per administrasjon, hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (28), og justert til 2021 valuta ved å bruke konsumprisindeksen (29). Siden lenvatinib kommer i tablettform som pasientene kan administrere selv, er det ikke tatt hensyn til administrasjonskostnader for dette legemiddelet.

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering. Det er imidlertid ikke lagt inn administrasjonskostnader knyttet til etterfølgende behandling. Siden dette har liten effekt på resultatet, godtar Legemiddelverket at de er utelatt.

Kostnader knyttet til sykdomshåndtering

Kostnader knyttet til sykdomshåndtering inkluderer kostnader knyttet til monitorering og kostnader ved livets slutfase. I modellen er det antatt en vektet kostnad per syklus for den progresjonsfrie helsetilstanden. Det er kun tatt hensyn til at pasientene får en CT-scann hver tredje måned. MSD har antatt at enhetskostnaden for CT er på 2 690 NOK som utgjør 206 NOK per modellsyklus. For helsetilstanden PD, er det ikke lagt inn kostnader knyttet til monitorering. MSD argumenterer for at de har lagt inn en enhetskostnad knyttet til administrasjon knyttet til behandling, og at det derfor ikke er nødvendig å legge inn flere kostnader knyttet til monitorering som en forenkling. Det vil si at ingen annen oppfølging eller monitorering er tatt hensyn til, men det er lagt til rette for at man kan legge inn kostnader knyttet konsultasjon hos onkolog, kostnader for blodprøver og kardiologisk undersøkelse i modellen.

I modellen er det lagt inn en engangskostnad på kr 60 565 NOK ved livets slutfase (helsetilstanden død i modellen). Den er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og justert fra 2020-priser til 2021-priser med konsumprisindeksen (29).

Legemiddelverkets vurdering

Administrasjonskostnaden for intravenøs administrasjon inneholder ikke direkte kostnader knyttet til besøk hos onkolog eller annen monitorering og oppfølging. Legemiddelverket mener forenklingen om å ikke inkludere flere kostnader knyttet til helsetilstandene er en urealistisk forenkling. Særlig siden det er knyttet 0 kostnader til helsetilstanden for de som har progrediert. Klinikere legemiddelverket har kontaktet mener at pasienter som har progrediert vil bli fulgt opp i helsevesenet mer hyppig enn progresjonsfrie pasienter. Legemiddelverket har derfor undersøkt effekten av å legge inn kostnader knyttet til PD og økt kostnadene knyttet til PFS. Dette har ikke nevneverdig betydning for resultatet i denne metodevurderingen, og vi godtar derfor forenklingen. En lignende forenklet tilnærming vil imidlertid ikke nødvendigvis aksepteres i andre metodevurderinger.

Kostnader for håndtering av bivirkninger

I modellen er det inkludert kostnader for håndtering av alle bivirkninger av grad 3 eller høyere. Det er mulig at disse kostnadene oppstår per modellsyklus eller som en engangskostnad, hvorav sistnevnte er MSD sin basecase uten begrunnelse. Enhetskostnadene per hendelse er hentet fra ISF 2020, og presentert i Tabell 16. Estimerte bivirkningskostnader per modellsyklus bruker frekvensen av bivirkningene presentert i Tabell 9 (kapittel 3.4.2), omgjort til ukentlige sykluser multiplisert med enhetskostnadene. Dette utgjør totale bivirkningskostnader per modellsyklus på 808 NOK for pembrolizumab + lenvatinib og 2 002 NOK for TPC. Bivirkninger kalkulert etter engangskostnad er justert for median behandlingsslengde for behandling med pembrolizumab (7,62 måneder) og behandling med TPC (3,45 måneder), som utgjør 26 755 NOK for pembrolizumab + lenvatinib og 29 997 NOK for TPC.

Tabell 16. Enhetskostnader for håndtering av bivirkninger i innsendt modell.

Bivirkning	Kostnad per hendelse	DRG kode
Økt ALAT	31 208	DRG 464
Anemi	43 542	DRG 395
Økt ASAT	31 208	DRG 464
Asteni	31 208	DRG 464
Nedsatt appetitt	1 775	DRG 906O
Diaré	32 096	DRG 189
Fatigue	31 208	DRG 464
Hypertensjon	27 237	DRG 134
Leukopeni	6 494	DRG 816P
Økt lipase	31 208	DRG 464
Redusert lymfocytall	6 494	DRG 816P
Neutropeni	40 178	DRG 399
Redusert leukocytall	2 943	DRG 916O
Proteinuri	1 869	DRG 911O
Vekttap	1 775	DRG 906O
Redusert antall hvite blodceller	6 494	DRG 816P

ALAT-Alanine aminotransferase, ASAT-Aspartate aminotransferase

Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

MSD har benyttet ulike DRG-koder knyttet til behandling av de ulike bivirkningene, dette er vanlig. Siden endringer av kostnadene knyttet til bivirkninger har liten innvirkning på resultatet i analysen, velger Legemiddelverket å godta innsendte bivirkningskostnader og modellering uten å ha undersøkt dem nøye.

Etterfølgende behandling

For informasjon om andelen av pasienter som mottar etterfølgende behandling og fordelingen av de ulike behandlingsoalternativene henvises det til kapittel 3.2. Tid på etterfølgende behandling er hentet fra KEYNOTE-775. Kostnadene for etterfølgende behandling i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 17. Totalkostnader for etterfølgende behandling per behandlingsarm i MSD sin basecase.

Etterfølgende behandling	Tid på etterfølgende behandling (uker)	Totalkostnader (per uke)	Totalkostnader (Intervensjon)	Totalkostnader (TPC)
Kjemoterapi ^a	9,6	53 332	44 984	34 399
PEM+LEN	10	266 226	6 945	42 596
PD1	10	197 685	1 719	20 757
Bevacizumab	8,7	92 040	5 602	7 823
Hormonterapi ^b	16	1 579	343	434
			59 594	106 010

^a: Kjemoterapi følger frekvensene angitt i Tabell 7.

^b: hormonterapi er delt mellom Letrozole, Megestrol, Provera og Aromasin, hver med 25% andel.

Legemiddelverkets vurdering av frekvensen og de ulike alternativene for etterfølgende behandling er i kapittel 3. Vi godtar kostnadsestimatene.

4.2. RESULTATER

4.2.1. Firmaets base caseanalyse

Tabell 18. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva.

	Pembrolizumab og lenvatinib	TPC	Differanse
Totale kostnader	1 327 790	190 259	1 137 532
Totale QALYs	2,58	1,30	1,28
Totale leveår	3,57	1,84	1,73
Merkostnad per vunnet QALY			888 685
Merkostnad per vunnet leveår			657 332

4.2.2. Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i MSD sin analyse bortsett fra følgende:

- Oppdatert legemiddelpakninger og legemiddelpriser til å følge avtalene til Sykehusinnkjøp samt refusjonspriser
- Modelleringen av OS er endret fra todelt loglogistisk til fullparametrisert lognormal i begge behandlingsarmer
- Nyttevekter er endret fra tid-til-død tilnærmingen til at de er knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert
- Inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger
- Relativ doseintensitet TPC er endret fra 125 % og 150 % til 100 % for hhv. paklitaxel og doksorubicin

- Endret fra delte hetteglass til hele hetteglass for å ta hensyn til svinn

Endringene og innvirkningen det har på ICER viser i tabellen under.

Tabell 19. Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med basecase analysen til MSD.

Forutsetning	MSD sin basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	IKER maks AUP (numerisk ending)	IKER LIS AUP (numerisk ending)
MSD sin basecase				888 684	
Oppdatert legemiddelpakninger og priser			4.1.2	889 106 (+ 422)	
Modellering av OS	Todelt loglogistisk	Fullparametrisert lognormal	3.4.1	1 305 526 (+ 416 419)	
Nyttevekter	tid-til-død	Knyttet til helsetilstandene	3.4.3	1 407 428 (+101 902)	
Nyttetap bivirkninger	Ikke inkludert	Inkludert	3.4.3	1 431 064 (+ 23 637)	
Relativ doseintensitet TPC	125 % paklitaxsel og 150 % doksorubicin	100 % for paklitaxsel og doksorubicin	4.1.2	1 448 558 (+ 17 494)	
Svinn	Delte hetteglass	Hele hetteglass	4.1.2	1 444 283 (-4 275)	

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig når forutsetningene endres samtidig, er vist i Tabell 20. Med gjeldene LIS-priser gir dette en merkostnad for pembrolizumab + lenvatinib på ca. [REDACTED] NOK per QALY.

Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab og lenvatinib	TPC	Differanse
Totale kostnader	1 330 830	180 613	1 150 217
Totale QALYs	1,80	1,00	0,80
Totale leveår	2,65	1,48	1,18
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 444 283		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	976 212		

4.2.3. Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse har følgende parametre størst betydning for modellresultatene:

- Nyttewekt PFS: +/- 20 % endring påvirker ICER med ca. -142 000/ +145 000 NOK (maks AUP)
- Nyttewekt PD: +/- 20 % endring påvirker ICER med ca. -125 000/ +123 000 NOK (maks AUP)

Legemiddelverket har illustrert hvor sensitiv IKER er for legemiddelpris for lenvatinib og pembrolizumab med en prosentvis endring av maks. AUP ekskl. mva. basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, se tabellen under.

Tabell 21. IKER ved prosentvis rabatt på pembrolizumab og lenvatinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (prosentvis rabatt på pembrolizumab og lenvatinib er basert på maks AUP, mens de andre legemidlene som inngår i analysen er basert på LIS AUP der det er aktuelt).

	Prosentvis rabatt pembrolizumab									
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
Prosentvis rabatt lenvatinib	0 %									
	10 %									
	20 %									
	30 %									
	40 %									
	50 %									
	60 %									
	70 %									
	80 %									
	90 %									

*IKER ved 0 % rabatt avviker noe fra hovedanalysen da andre legemidler i analysen har LIS AUP.

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 22 under.

Tabell 22. Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
			1 444 283	
1 Etterfølgende behandling	I samsvar med KEYNOTE-775, 28 % i intervensjonsarmen, 48 % i TPC-armen	80 % i begge behandlingsarmer og kun kjemoterapi	1 463 292 (+ 19 009)	
2 Parametrisering OS	Fullparametrisert lognormal	Fullparametrisert loglogistisk	1 635 193 (+ 190 910)	
3 Relativ doseintensitet for lenvatinib og pembrolizumab	Direkte studiedata lenvatinib og 91 % pembrolizumab	100 % for begge behandlinger	1 650 258 (+ 205 974)	
4 Uten stoppregel pembrolizumab	Behandlingsstans etter 2 år	Ingen behandlingsstans	1 643 830 (+ 199 547)	

Beskrivelse av de ulike scenarioene er som følger:

1. Etterfølgende behandling: Som beskrevet i kapittel 3.2 synes det å være diskrepans i etterfølgende behandling mottatt i KEYNOTE-775 og i klinisk praksis. Legemiddelverket valgte å beholde MSD sin basecase som synes å ha lavere andel påfølgende behandling i tillegg til at noen mottok behandling som ikke vil bli gitt i klinisk praksis. Dette alternative scenarioet er ment å speile etterfølgende behandling i klinisk praksis. Denne endringen har lav innvirkning på IKER.
2. Modellering OS: Som beskrevet i kapittel 3.4.1, tilsier matematiske verdier (AIC/ BIC) at lognormal og loglogistisk kan være like plausible. Ved å endre fra lognormal til loglogistisk øker IKER med om lag 200 000 NOK (maks AUP)
3. Relativ doseintensitet: Doseintensiteten til pembrolizumab er etter hva som ble mottatt i studien i forhold til antall behandlingssykluser som er modellert, men det hadde vært ønskelig om den ble hentet fra KEYNOTE-775 (jf. kapittel 4.1.2). Vi har valgt å presentere et scenario der begge legemidlene har 100 % relativ doseintensitet. Dette øker IKER med ca. 200 000 NOK (maks AUP)
4. I klinisk praksis vil trolig et behandlingsstopp etter 2 år praktiseres siden dette er standard for pembrolizumab ved andre indikasjoner. Vi har likevel valgt å presentere et scenario uten behandlingsstans siden dette har en nokså stor innvirkning på IKER

4.2.4. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab + lenvatinib sammenlignet med TPC:

Ca. 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

Ca. 1 million NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

██████████ NOK per vunnet leveår med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

5. BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten samt helse- og omsorgssektoren samlet antas å være av liten betydning sammenlignet med legemiddelbudsjettet. Både intervensjons- og komparatorarmen administreres på sykehuset, så eventuelle kostnadsforskjeller mellom disse behandlingene oppstår dersom det er ulik behandlingstid og hyppighet for administrasjon. Paklitaksel administreres noe hyppigere enn pembrolizumab, 3 uker på behandling og 1 uke av behandling, mens pembrolizumab administreres hver tredje uke. Mindre hyppig administrering av pembrolizumab sammenlignet med paklitaksel fører til kostnadsbesparelser knyttet til både bruken av helsepersonell og pasientenes reise- og tidsbruk.

5.1. ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med metoden, er antatt av MSD som følger:

- Ifølge Kreftregisterets statistikkbank var det 764 pasienter diagnostisert med EC i 2020. Av disse var 528 klassifisert med lokalisert sykdom (lavrisiko pasienter), 92 med regional spredning (middels risiko), 57 med fjernmetastase (høyrisiko) og 87 med ukjent status.
- Basert på en dansk kohortstudie, har de antatt at 7 % av lavrisikopasientene har risiko for tilbakefall (30). For tilbakefall hos høyrisikopasienter, har MSD antatt en risiko på 25 % med en henvisning til en artikkel som har gjennomgått litteratur for å kartlegge adjuvant behandling hos pasienter med høyrisiko EC (31). Risikoen for tilbakefall hos medium-risikopasienter og pasienter med ukjent stadium er antatt henholdsvis 10 % og 25 % uten ytterligere begrunnelse. Totalt gir dette 82 pasienter for 2020.
- For prosentvis årlig endring i pasientantall baseres det på gjennomsnittlig endring årene 2015 til 2020 for de ulike stadiene. Det gir -2% for lavrisiko-, 16 % for medium risiko-, -10 % for høyrisikopasientene og 16 % for ukjent stadium. Totalt resulterer dette i 85 til 118 pasienter år 1 til år 5 dersom metoden innføres.
- Videre antas det at antall pasienter som er aktuelle for kjemoterapi i andre linje er på 50 % av lavrisikopasienter og ukjent stadium og 90 % av medium- og høyrisikopasienter.

- Totalt gir punktene over 52 til 71 pasienter som er aktuelle for behandling med metoden år 1 til år 5.

Klinikere legemiddelverket har kontaktet anslår at 120-160 pasienter vil være aktuelle for behandling med metoden årlig i Norsk klinisk praksis dersom den blir innført, med en årlig vekst på 1 – 2 %.

MSD har brukt ulike kilder som ikke nødvendigvis har en sammenheng, og algoritmen for pasientanslag blir komplisert siden den baseres på de ulike inndelingene for stadier fra Kreftregisteret. Legemiddelverket velger derfor å heller basere pasientantall brukt i budsjettvirkningene på innspillene fra kliniske eksperter, og velger å legge til grunn 140 pasienter startåret med en vekstrate på 1,5 % årlig. Andelen som mottar paklitaxel og doksorubicin er satt til henholdsvis 25 % og 74 % (fra KEYNOTE-775) for konsistens med den helseøkonomiske modellen.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 23 Dette gjelder for situasjonen der Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib) besluttes å tas i bruk. Dersom metoden til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 24.

Tabell 23. Antall nye pasienter som årlig er forventet å bli behandlet med Keytruda + Lenvima og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom metode tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib)	140	142	144	146	149
TPC: Paclitaxel Fresenius Kabi + Doxorubicin Accord	0	0	0	0	0

Tabell 24. Antall nye pasienter som årlig er forventet å bli behandlet med Keytruda + Lenvima og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom metoden IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib)	0	0	0	0	0
TPC: Paclitaxel Fresenius Kabi (paklitaxel)	36	36	37	37	38
TPC: Doxorubicin Accord (doksorubicin)	104	106	107	109	111

5.2. ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Legemiddelverket har hentet utgifter per år for de fem første årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer Legemiddelverkets hovedanalyse, udiskontert og inkludert merverdiavgift (mva). De er presentert i Tabell 25.

Tabell 25. Legemiddelutgifter per pasient per år etter år 1 på behandling for de ulike preparatene som inngår i budsjettberegningene. Legemiddelpriser er maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)	737 441	232 262	0	0	0
Lenvima (lenvatinib)	259 562	77 768	28 993	13 003	6 884
Totalt	997 004	310 030	28 993	13 003	6 884
TPC:					
Paclitaxel Fresenius Kabi (paklitaksel)	82 851	1 224	0	0	0
Doxorubicin Accord (doksorubicin)	6 766	0	0	0	0

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5

5.3. BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 27.

Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av Keytruda i kombinasjon med Lenvima ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib) tas i bruk	139 580 514	185 078 420	191 913 612	196 612 780	204 770 190
Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib) tas IKKE i bruk	3 665 651	3 764 365	3 820 830	3 878 143	3 936 315
Budsjettvirkning ved innføring av metoden	135 914 863	181 314 055	188 092 782	192 734 637	200 833 875

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab)+ Lenvima (lenvatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 200 millioner NOK basert på maksimal AUP inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

6. OPPSUMMERING

Legemiddelverket har metodevurdert pembrolizumab + lenvatinib til behandling av pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Vurderingene er i henhold til markedsført indikasjon.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen er basert på data fra KEYNOTE-775, en randomisert, åpen, aktiv kontrollert fase III studie. KEYNOTE inkluderte 827 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft som hadde progrediert etter en eller to platinabaserte behandlinger (så lenge én var gitt neoadjuvant eller adjuvant). Studien viser at behandling med pembrolizumab + lenvatinib gir en overlevelsesgevinst på ca. 7 måneder (median) sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaksel, etter legens valg, videre kalt TPC). Videre er det rapportert en bedre progresjonsfri overlevelse (PFS) med pembrolizumab + lenvatinib enn med TPC. Resultatene hos pasienter med pMMR status stemmer overens med resultatene i den totale studiepopulasjonen. Studien var ikke designet for å se på dMMR subgruppen.

Pasienter behandlet med pembrolizumab + lenvatinib i andrelinje får en økt livslengde i den helseøkonomiske modellen på 1,2 leveår (diskontert) framfor pasientene behandlet med TPC og en QALY-gevinst på 0,8 QALY.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 1,4 millioner NOK (basert på maks AUP inkl. mva.) per vunnet QALY for behandling med pembrolizumab + lenvatinib sammenlignet med TPC. Legemiddelutgiftene til pembrolizumab + lenvatinib utgjør den største kostnadsforskjellen mellom de to behandlingalternativene.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at avansert eller tilbakevendende endometriekreft er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på relativt modne data, men langtidseffekten på OS er usikker. Valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Legemiddelverket har valgt å fullparametrisere overlevelseskurvene i sin hovedanalyse ved å benytte alle KM-dataene for å informere den parametriske kurven. Selv om IKER-en øker betydelig sammenlignet med metoden MSD bruker i sin basecase (IKER øker med ca. 400 000 NOK), mener Legemiddelverket at fullparametriseringen reduserer usikkerheten i framskrivningen av OS ettersom hele datasettet fra KEYNOTE-775 brukes.

I norsk klinisk praksis antas det at aktuell pasientpopulasjon hovedsakelig vil motta kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel, mens pasientene i komparatorarmen i KEYNOTE-775 fikk enkeltstoffbehandling med enten doksorubicin eller paklitaksel. Etter konsultasjon med kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at komparator fra KEYNOTE-775 er relevant nok for norske forhold. De kliniske ekspertene vurderer at enkeltstoffbehandling har noe mindre effekt enn kombinasjonsbehandling som er førstevalget for aktuell pasientpopulasjon i dag. I tillegg fikk de fleste

pasientene i studien doksorubicin, noe som trolig er mindre brukt i Norge og som er knyttet til flere bivirkninger. EMA har også uttrykt at det er en antydning til en dårligere effekt av doksorubicin i KEYNOTE-775 sammenlignet med paklitaksel, men dataene var for mangelfulle til å konkludere. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at effektestimaterne til komparatorarmen i studien kan være noe undervurdert sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Dette medfører en viss usikkerhet i overførbarheten av disse effektestimaterne. Dersom effektestimaterne i komparatorarmen er underestimert i forhold til norsk klinisk praksis vil kostnaden per QALY som er beregnet i denne metodevurderingen også være underestimert.

Usikkerhet rundt den beregnede kostnadseffektiviteten er undersøkt i scenarioanalyser. Endringene som har størst innvirkning på ICER er relatert til framskriving av totaloverlevelse, legemiddelkostnader, dosering og behandlingsslengde brukt i modellen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab + lenvatinib vil ha en årlig budsjettkonsekvens på 200 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 08-07-2022

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Angeliki Louiza Politi
Solveig Bryn
Mathyn Vervaart

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Livmorkreft [sist revidert: 27.10.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/endometriekreft>].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [utgitt juni 2021] [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:bbbc5634504b2bcda7cddb202668b98328a8df67/Nasjonalt%20Handlingsprogram%20Gynekologisk%20Kreft.pdf>].
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
4. Norsk Helseinformatikk (NHI). Kreft i livmoren [sist revidert: 27.10.2021] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorkreft/?page=1>].
5. Kreftlex. Livmorkreft [lest 15.02.2022] [Available from: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>].
6. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *The Oncologist*. 2016;21(10):1200-11.
7. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1).
8. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
9. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Lenvima - EPAR [publisert 14.10.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-003727-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
10. National Cancer Institute N. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer [sist lest: 29.04.2022] [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>].
11. Suhaimi S-S, Ab Mutalib N-S, Jamal R. Understanding Molecular Landscape of Endometrial Cancer through Next Generation Sequencing: What We Have Learned so Far? *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7.
12. Wiperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(7):449-54.
13. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*. 2017;4(1).
14. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Keytruda - Preparatomtale [lest 15.02.2022] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf].

15. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Lenvima - Preparatomtale [lest 15.02.2022] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_no.pdf.
16. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(5):437-48.
17. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(26):2981-92.
18. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Keytruda - EPAR [publisert 14.10.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Preparatomtale Doxorubicin Accord [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6316.pdf>.
20. Det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Preparatomtale Paclitaxel Accord [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6092.pdf>.
21. NICE DSUD. NICE DSU Technical Support document 21: Flexible Methods for Survival Analysis 23.01.2020 [Available from: https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD21-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf.
22. NICE DSUD. Nice Technical Support document 14: Survival Analysis for economic evaluations alongside clinical trials-estrapolation with patient-level data June 2011 (slast updated March 2013) [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
23. Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. London2013.
24. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
25. Hatswell et al. What is the Impact of the Analysis Method Used for Health State Utility Values on QALYs in Oncology? A Simulation Study Comparing Progression-Based and Time-to-Death Approaches. *Appl Health Econ Health Policy* 2021;19:389-401.
26. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>.
27. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>.
28. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
29. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeksen [Available from: <https://www.ssb.no/priser-og-prisindekser/konsumpriser/statistikk/konsumprisindeksen>.

30. Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence; A national cohort study. *European Journal of Cancer*. 2016;69:51-60.
31. Whitney Soble JT-R, Huang GS. High-risk Endometrial Cancer: The Present and Future of Adjuvant Therapy. *touchREVIEWS in Oncology & Haematology*. 2021;17(1):23-7.
32. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut fra dagens behandling med kjemoterapi etter legens valg (TPC) som består av enten doksorubicin eller paklitaksel.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 63,5$ år. Kilde for alder er median alder i KEYNOTE-775, den samme studien som ligger til grunn for estimatet på relativ effekt. Den samsvarer godt med gjennomsnittlig alder på 65 år oppgitt i Nasjonalt handlingsprogram, men er noe lavere enn median alder ved diagnosetidspunkt av endometriekreft på 69 år iht. Kreftregisteret. Siden kliniske eksperter støtter seg til at median alder fra KEYNOTE-775 er representativ for aktuell pasientpopulasjon, velger Legemiddelverket å bruke 63,5 år i beregninger for alvorlighetsgrad.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁷. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁸. Tabell 29 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁷ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 28. Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63,5
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	17,35
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,06
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,29

Legemiddelverket har beregnet alvorlighet i henhold til egne retningslinjer og punkt 1-5 ovenfor. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling av andre og senere linjer av avansert eller tilbakevendende endometriekreft tilsier et absolutt prognosetap på 16 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁹ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁰ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹¹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹², men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹³.

⁹ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹⁰ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹¹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

¹² Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

¹³ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (32), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{14f} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁵ av rådata fra Stavem *et al*¹⁶. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁷. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹⁴ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁵ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁶ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁷ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes.* 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes.* 2017;15(1):3.

Tabell 29. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: DOSERING AV LENVATINIB

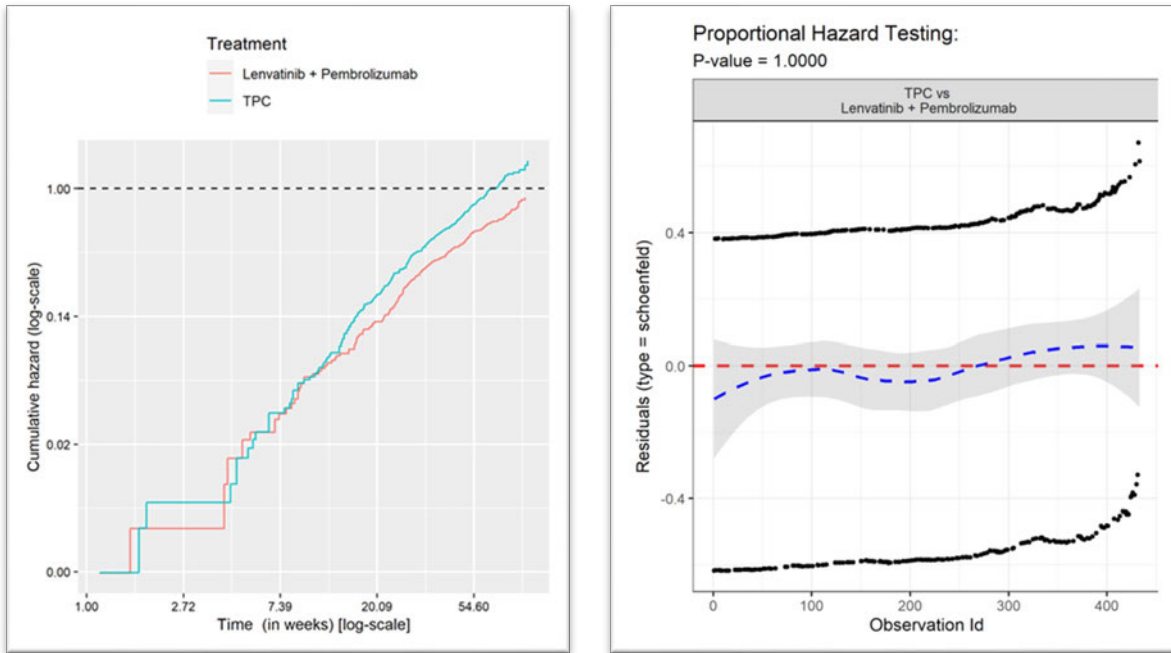
Tabell 30. Ukentlig dosering av lenvatinib fra KEYNOTE-775 (fra innsendt dokumentasjon).

Week	Number of participants					
	40 mg	20 mg	14 mg	10 mg	8 mg	4 mg
1	0	404	4	4	0	0
2	0	380	11	7	0	0
3	0	337	19	5	1	0
4	0	288	56	6	1	0
5	0	269	65	10	1	0
6	0	241	71	9	2	0
7	0	208	88	18	2	0
8	0	203	91	23	4	0
9	0	194	93	29	5	0
10	0	168	95	37	6	0
11	0	158	96	38	6	0
12	0	149	102	39	10	0
13	0	132	107	42	9	1
14	0	123	97	47	12	0
15	0	116	97	51	14	1
16	0	102	92	52	14	1
17	0	88	93	57	15	1
18	0	85	90	60	15	2
19	0	75	88	59	18	2
20	0	73	83	57	18	2
21	0	70	80	62	18	2
22	0	63	71	66	20	3
23	0	64	65	69	24	3
24	0	60	66	66	24	3
25	0	59	68	65	23	3
26	1	55	66	58	26	2
27	0	54	65	61	24	3
28	0	45	62	62	28	4
29	0	41	60	59	29	4
30	0	41	61	60	30	5
31	0	41	62	61	29	6
32	0	37	60	57	25	6
33	0	35	57	59	27	5
34	0	30	56	61	27	5
35	0	27	52	61	26	5
36	0	25	53	60	26	5
37	0	25	50	58	26	5
38	0	23	49	60	28	5
39	0	21	47	61	23	7
40	0	19	49	65	24	6

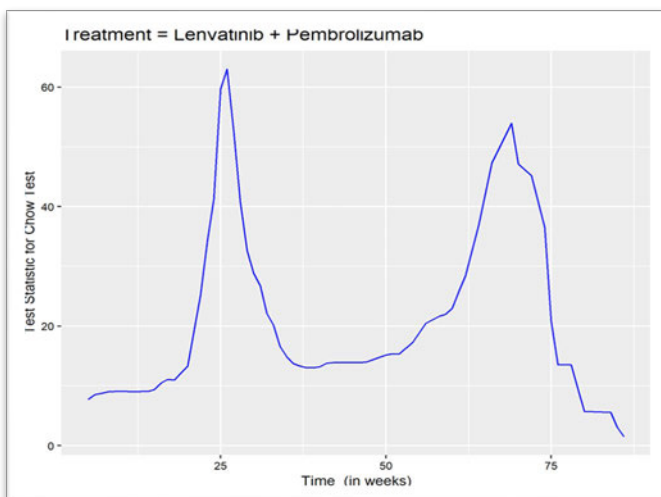
Week	Number of participants					
	40 mg	20 mg	14 mg	10 mg	8 mg	4 mg
41	0	20	46	64	23	6
42	0	19	46	60	22	6
43	0	18	42	55	23	6
44	0	17	40	56	22	7
45	0	17	35	57	21	7
46	0	17	31	55	20	7
47	0	15	29	54	21	7
48	0	15	30	54	21	6
49	0	13	29	50	19	6
50	0	13	28	46	19	6
51	0	11	27	41	19	5
52	0	9	24	42	19	7
53	0	9	21	44	17	7
54	0	9	21	41	19	8
55	0	9	20	40	20	7
56	0	9	20	37	20	6
57	0	7	19	36	17	5
58	0	6	17	30	19	5
59	0	7	18	32	17	4
60	0	7	18	31	17	4
61	0	7	16	31	15	5
62	0	7	15	29	13	5
63	0	7	14	29	12	4
64	0	7	13	28	10	4
65	0	7	14	27	12	3
66	0	7	14	26	10	3
67	0	7	14	24	9	2
68	0	7	13	22	10	2
69	0	7	13	21	9	1
70	0	7	13	21	10	2
71	0	7	12	19	12	4
72	0	6	11	18	11	3
73	0	6	11	15	11	3
74	0	6	11	13	10	3
75	0	6	11	13	11	2
76	0	6	10	12	11	2
77	0	6	9	11	9	3
78	0	6	8	10	10	3
79	0	5	9	10	10	3
80	0	5	9	10	11	2
81	0	5	9	8	10	2
82	0	5	7	9	9	2
83	0	5	7	9	7	2

Week	Number of participants					
	40 mg	20 mg	14 mg	10 mg	8 mg	4 mg
84	0	5	6	10	6	2
85	0	4	6	9	5	2
86	0	4	6	9	5	2
87	0	4	5	7	5	2
88	0	4	5	7	6	2
89	0	3	5	7	6	2
90	0	3	5	6	6	1
91	0	3	5	6	5	2
92	0	3	4	6	4	2
93	0	3	4	6	5	2
94	0	3	3	6	3	2
95	0	3	2	4	3	1
96	0	3	2	4	3	1
97	0	3	1	4	3	2
98	0	2	1	3	3	1
99	0	1	1	3	3	1
100	0	1	2	3	3	1
101	0	1	2	2	3	1
102	0	1	2	2	3	0
103	0	1	2	2	3	0
104	0	1	2	1	3	0
105	0	1	1	1	2	0
106	0	1	1	1	2	0
107	0	1	1	1	2	0
108	0	1	1	1	2	0
109	0	1	1	1	1	0
110	0	1	1	1	0	0
111	0	1	1	1	0	0
112	0	1	0	1	0	0
113	0	1	0	1	0	0
114	0	1	0	1	0	0
115	0	0	0	1	0	0
116	0	0	0	1	0	0
117	0	0	0	1	0	0

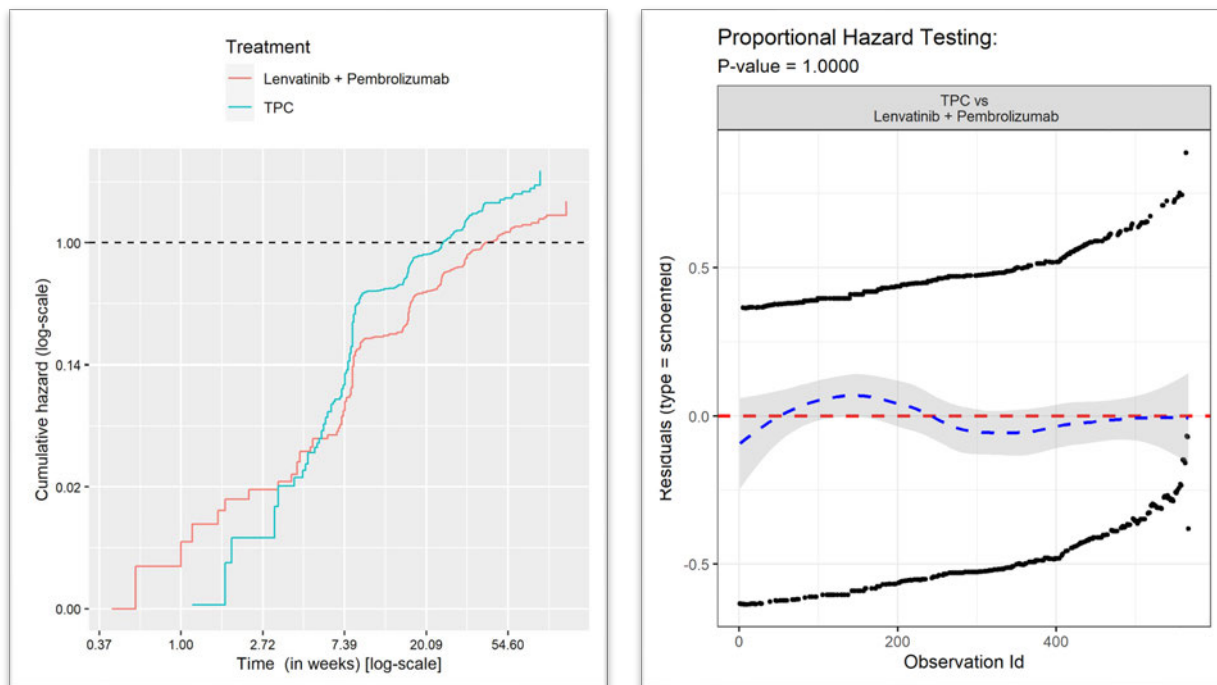
APPENDIKS 3: PLOTT, FIGURER OG TABELLER FOR AIC/BIC VERDIER FOR OS OG PFS



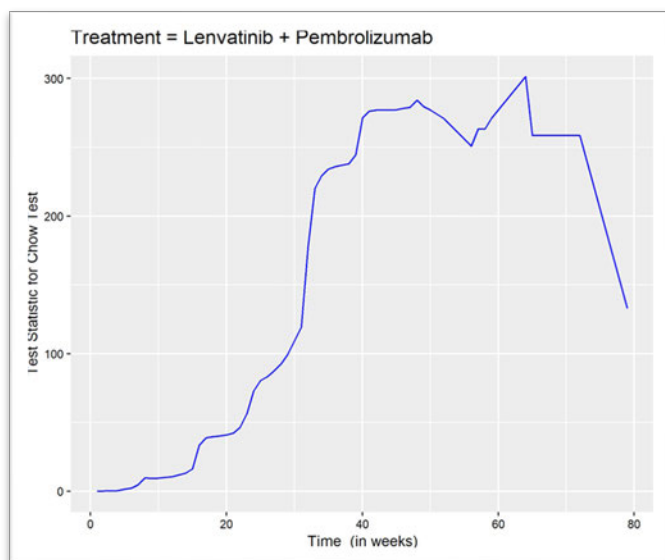
Figur 18. Log-kumulativt hasardplott (venstre) av OS fra KEYNOTE-775. Kryssingen av kurvene bryter med PH-antagelsen. Plott basert på Schoenfeld residualer (høyre) (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 19. Plott av Chow-testen for å oppdage bruddpunkter i OS for intervensjonsarmen (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 20. Log-kumulativt hasardplott (venstre) av PFS fra KEYNOTE-775. Kryssingen av kurvene bryter med PH-antagelsen. Plott basert på Schoenfeld residualer (høyre) (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 21. Plott av Chow-testen for å oppdage bruddpunkter i PFS for intervensjonsarmen (fra innsendt dokumentasjon).

Tabell 31. AIC og BIC for parametriske modeller tilpasset OS KM-dataene (fra innsendt dokumentasjon).

Fullparametrisering				
Treatment	PEM+LEN		Physician's choice chemotherapy	
Fullparametrisering	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2164.9	2168.9	2595.4	2599.5
Weibull	2158.1	2166.1	2563.3	2571.4
Log-normal	2151.1	2159.1	2561.3	2569.3
Log-logistic	2151.5	2159.5	2555.9	2564.0
Gompertz	2165.3	2173.3	2581.6	2589.7
Generalized gamma	2152.5	2164.5	2558.4	2570.5

Key: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; OS, overall survival; PEM+LEN, pembrolizumab in combination with lenvatinib.

Note: Shaded cells represent the models with the best statistical fit.

Piecewise modellering				
Treatment	PEM+LEN		Physician's choice chemotherapy	
Extrapolation	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1307.7	1311.5	1479.0	1482.7
Weibull	1304.5	1312.1	1480.9	1488.4
Log-normal	1312.1	1319.7	1491.1	1498.5
Log-logistic	1305.9	1313.5	1484.2	1491.6
Gompertz	1307.0	1314.6	1481.0	1488.4
Generalized gamma	1306.4	1317.8	1482.9	1494.1

Key: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; PEM+LEN, pembrolizumab plus lenvatinib.

Note: Shaded cells represent the models with the best statistical fit.

Tabell 32. AIC og BIC for parametriske modeller tilpasset PFS KM-dataene (fra innsendt dokumentasjon).

Fullparametrisering				
Treatment	PEM+LEN		Physician's choice chemotherapy	
Extrapolation	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2753.4	2757.4	2443.1	2447.1
Weibull	2753.3	2761.3	2419.8	2427.9
Log-normal	2723.5	2731.5	2357.6	2365.7
Log-logistic	2719.8	2727.8	2366.2	2374.3
Gompertz	2751.5	2759.5	2444.5	2452.6
Generalized gamma	2725.4	2737.4	2351.7	2363.8

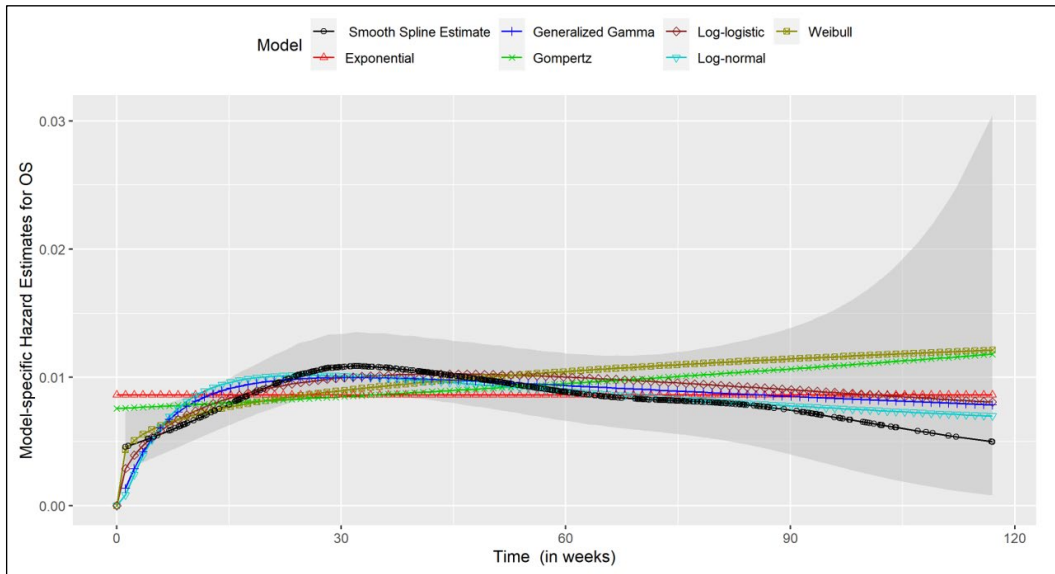
Key: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; PEM+LEN, pembrolizumab plus lenvatinib.

Note: Shaded cells represent the models with the best statistical fit.

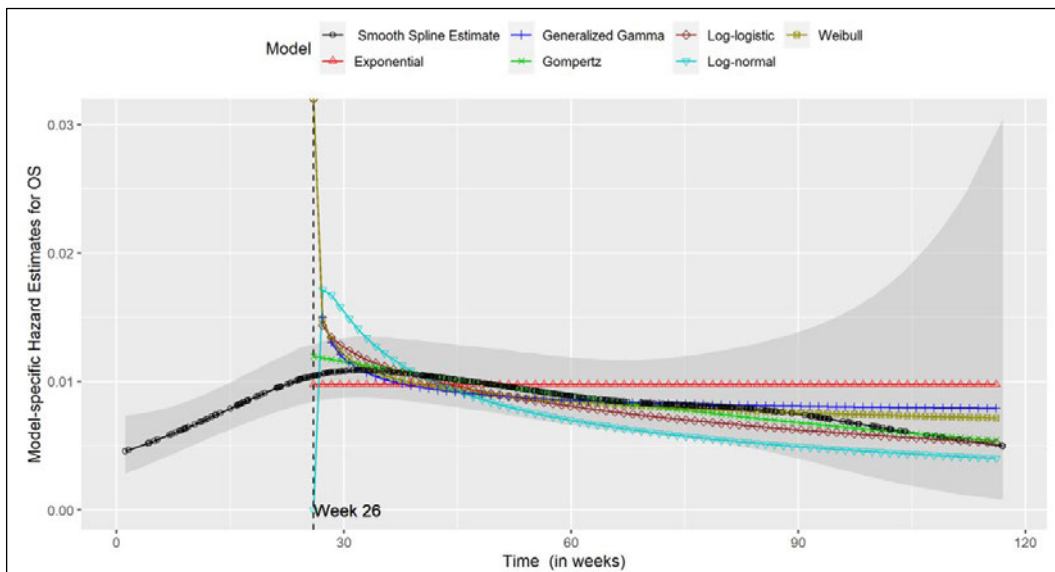
Piecewise modellering				
Treatment	PEM+LEN		Physician's choice chemotherapy	
Extrapolation	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2200.3	2204.1	1496.4	1499.9
Weibull	2202.3	2209.9	1487.6	1494.6
Log-normal	2180.5	2188.1	1470.2	1477.2
Log-logistic	2180.9	2188.6	1463.9	1470.8
Gompertz	2196.7	2204.3	1498.3	1505.2
Generalized gamma	2182.4	2193.8	1471.0	1481.4

Key: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; PEM+LEN, pembrolizumab plus lenvatinib; PFS, progression-free survival.

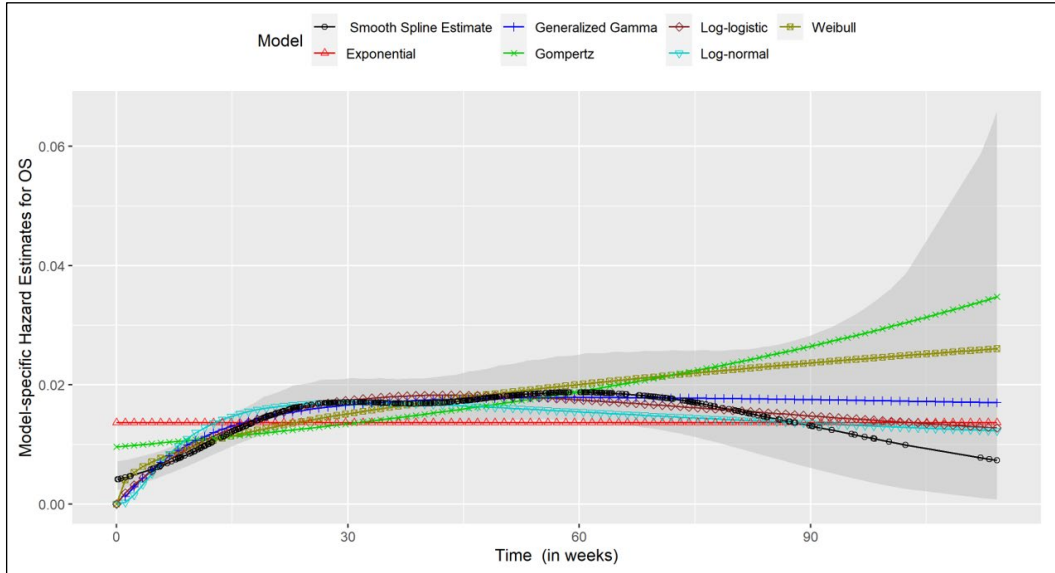
Note: Shaded cells represent the models with the best statistical fit.



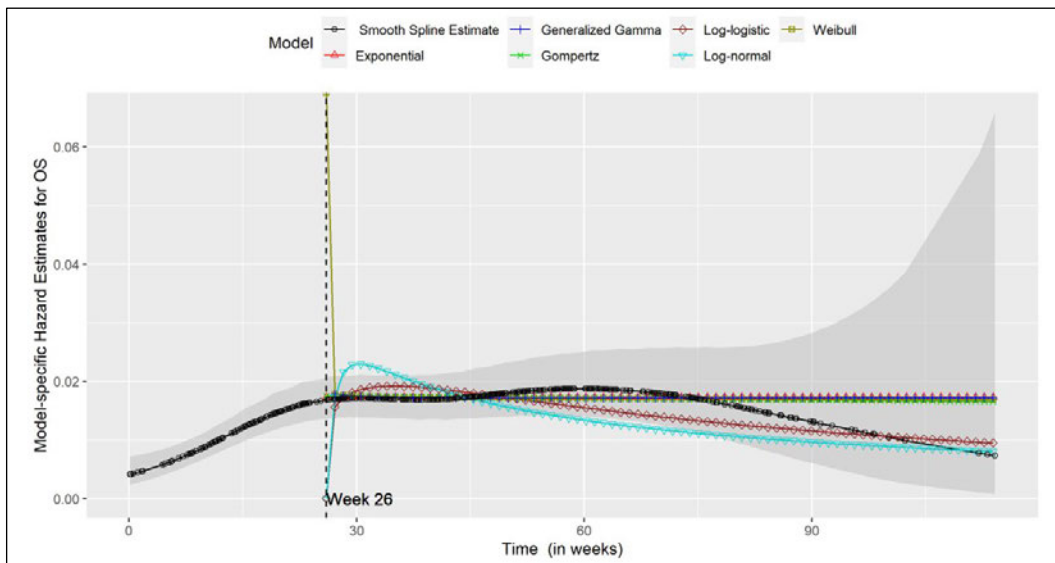
Figur 22. PEM+LEN glattet hasardplott for OS ved fullparametrisering.



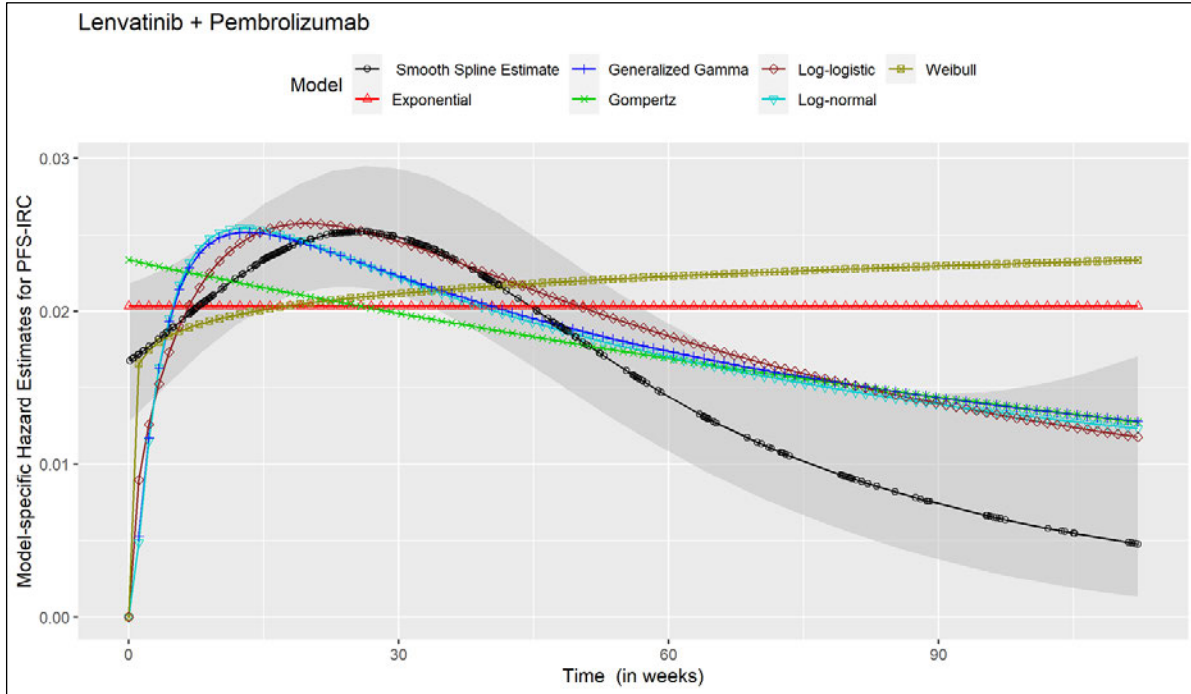
Figur 23. PEM+LEN glattet hasardplott for OS ekstrapolert etter 26 uker.



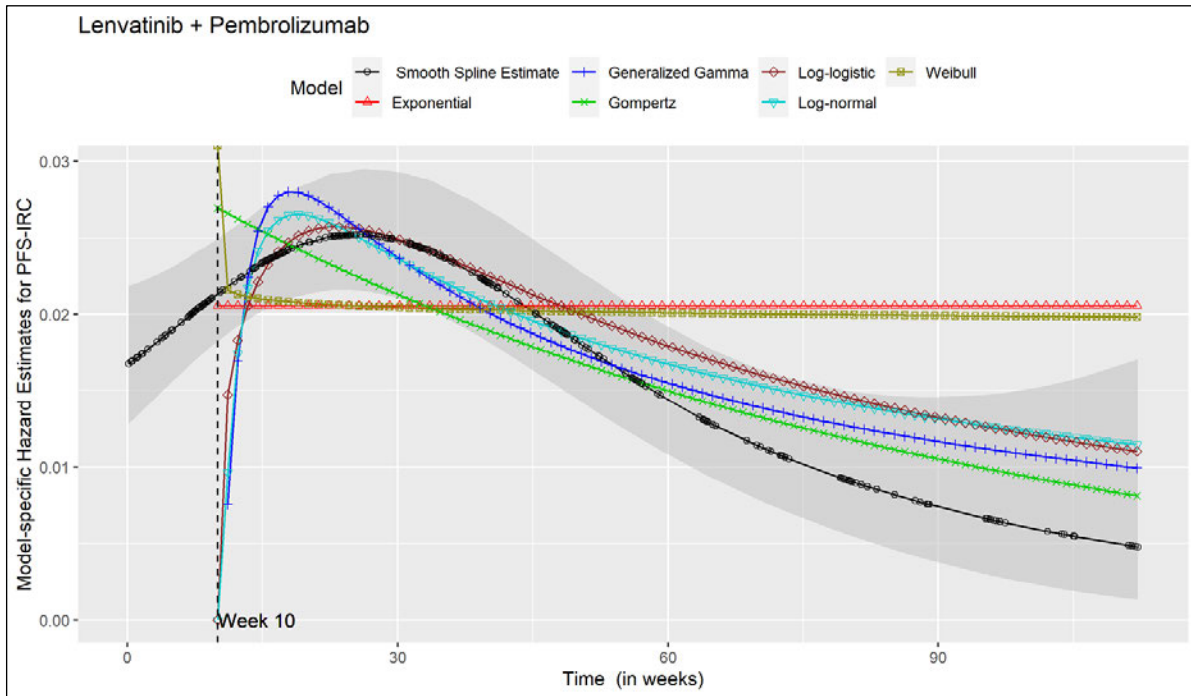
Figur 24. TPC glattet hasardplott for OS ved fullparametrisering.



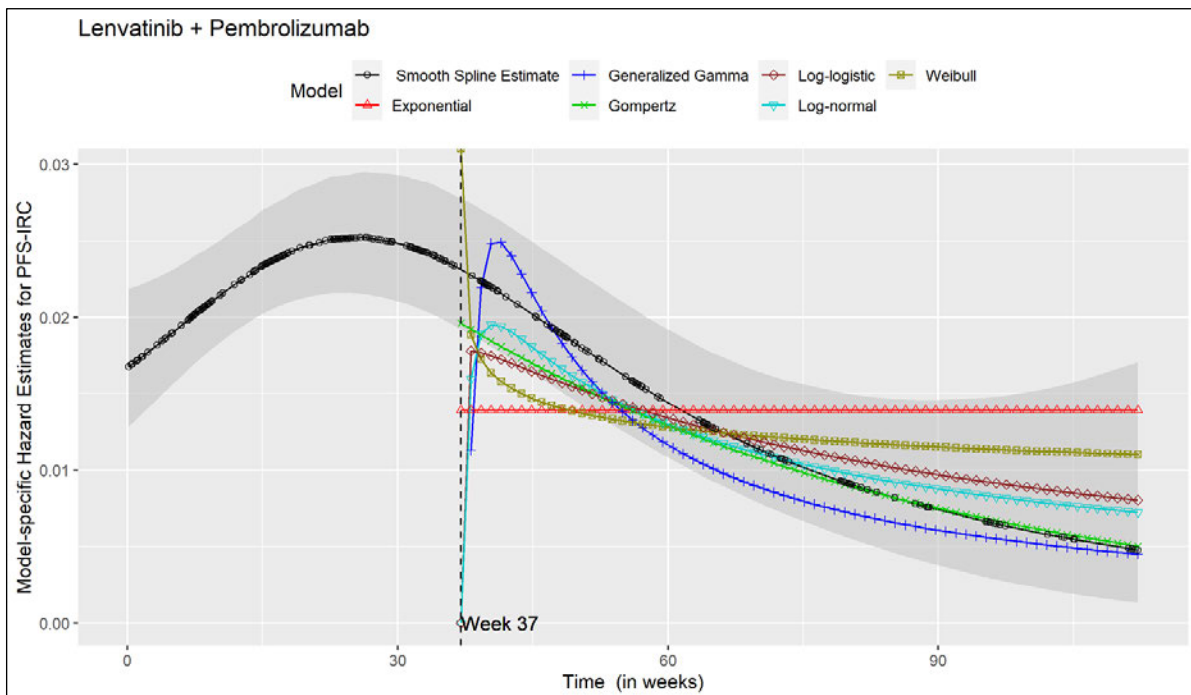
Figur 25. TPC glattet hasardplott for OS ekstrapolert etter 26 uker.



Figur 26. PEM+LEN glattet hasardplott for PFS ved fullparametrisering.



Figur 27. TPC glattet hasardplott for PFS med ekstrapolering fra uke 10.



Figur 28. TPC glattet hasardplott for PFS med ekstrapolering fra uke 37.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Oslo, 1. juli 2022

MSD takker Legemiddelverket for konstruktiv dialog underveis av metodevurderingen av ID2021_080, for pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) i kombinasjon med lenvatinib er indisert til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.

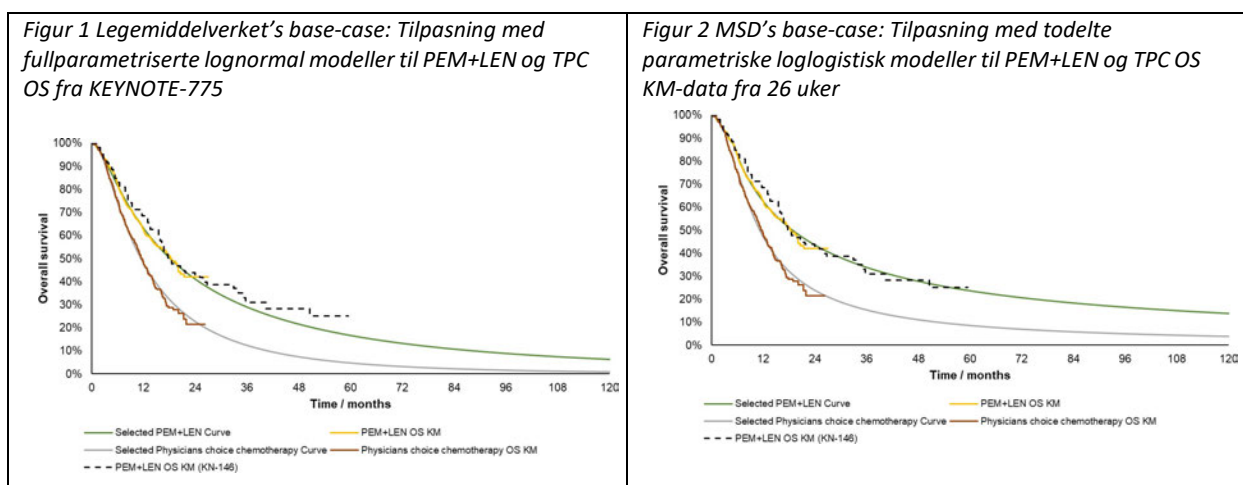
Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib (heretter PEM+LEN) til bruk i den aktuelle pasientgruppen er dokumentert gjennom fase III-studien Keynote-775 (KN-775). Ved en median oppfølgingstid på 11,4 måneder (0,3-26,9), viser Keynote-775 en signifikant gevinst i PFS ved behandling med PEM+LEN sammenlignet med kjemoterapi med henholdsvis 7,2 måneder vs. 3,8 måneder (PFS HR 0,60 [95% KI: 0,47-0,66; $p < 0,0001$]) for all-comer populasjonen. Allerede ved første kontroll ved 3 måneder separerer overlevelseskurvene seg og separasjon av kurvene er vedvarende. Signifikant gevinst i OS ble vist for intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, med median 18,3 måneder vs. 11,4 måneder (OS HR 0,62 [95% KI: 0,51-0,75; $p < 0,0001$]), respektivt for all-comer populasjonen.¹

I Legemiddelverket sitt base-case har Legemiddelverket utført fem endringer fra MSD's innsendte base-case, med en økning i kalkulert ICER fra 880' NOK til 1,4 millioner NOK. I MSD's base-case er det valgt OS-framskrivning basert på todelt log-logistisk kurver, som vil si at vi tar i bruk OS KM-data observert i KN-775 opptil uke 26 og videre framskrevet basert på log-logistisk. Legemiddelverket har endret forutsetning for OS-framskrivning til fullparametrisert Log-normal kurver. Denne endringen utgjør den største endringen i ICER fra MSD's base-case med ca. +400' NOK.

Legemiddelverket bemerker selv i metodevurderingsrapporten at valg av mest plausibel OS-framskrivningskurve er vanskelig på grunn av mangel på langtidsoverlevelsesdata for den aktuelle pasientpopulasjonen. MSD ønsker å trekke frem at de statistiske analysene inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget ikke avfeier MSD sitt valg av OS-framskrivning som er lagt til grunn i vår base-case og at dette valget bør ansees som et like plausibelt og sannsynlig scenario som Legemiddelverket sitt fremlagte base-case.

1. Keynote-775, Results data cut-off date of October 26, 2020

Videre er har MSD brukt langtidsdata fra vår fase II-studie, Keynote-146, som vurderer effekt og sikkerhet ved behandling med PEM+LEN i samme pasientpopulasjon for å validere valg av OS- framskrivning i vår base-case. Ved å se på den grønne kurven i Figur 1 og Figur 2, som er OS- framskrivningskurven til PEM+LEN, ser vi at i Legemiddelverket sitt base-case (Figur 1) underestimerer overlevelsesgevinsten for PEM+LEN sammenlignet med KN-146 dataene (den svarte stiplede kurven). Mens framskrivningskurven valgt i MSD's base-case (Figur 2) samsvarer i større grad med OS KM- dataene observert i KN-775 og i KN-146.



Vi ber Beslutningsforum om å vurderere MSD sitt base-case som et plausibelt og sannsynlig scenario opp mot Legemiddelverket sitt base-case. Ved å legge til de resterende fire endringene Legemiddelverket har lagt til grunn i sin base-case, men med MSD's valg av OS-framskrivning (todelt loglogistisk), er MSD sitt base-case ICER 993' NOK (med maksimale legemiddelpriser), sammenlignet med Legemiddelverket sitt base-case på 1,44 mil (med maksimale legemiddelpriser).

Avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom er en alvorlig sykdom med dårlig prognose, med en beregnet APT på 16,3 QALYs. Keynote-775 er den første fase-III studien som viser forbedret overlevelse for denne pasientgruppen, uavhengig av Mismatch Repair (MMR) status, sammenlignet med dagens behandling med kjemoterapi.

EMA godkjente indikasjonen i november 2021. Vi håper på en snarlig positiv beslutning slik at disse pasientene får tilgang til ny effektiv behandling.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS

Anne Lebesby Høeg

Sylvi Nguyen