

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_030

Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVIII
Kombinasjon med kjemoterapi til
førstelinjebehandling av voksne med
lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk
karsinom i spiserøret eller HER2-negativt
adenokarsinom i gastroøsofagale overgang
hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1
med CPS \geq 10

Vurdering av innsendt dokumentasjon

24-05-2022

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 FOR METASTATISK SPISERØRSKREFT

Hva er Keytruda (pembrolizumab)?

Keytruda (pembrolizumab) er en type immunterapi som øker immunforsvarets evne til å angripe kreftceller. Keytruda er et antistoff som virker ved å binde seg til en reseptor om heter PD-1 og blokkerer dermed aktiviteten til denne reseptoren.

PD-1 reseptoren finnes på overflaten av en type immunceller som heter T-celler. PD-1 kalles også et «immunsjekkpunkt» fordi den hemmer/bremser aktiviteten til T-celler når signalmolekyler som PD-L1 binder seg til PD-1-reseptoren. Ved å blokkere PD-1 vil man fjerne bremsene fra T-cellene slik at de kan angripe for eksempel kreftceller, og slik kan Keytruda brukes i behandling av kreft. Her vurderes bruk til behandling av spiserørskreft i kombinasjon med kjemoterapi.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Spiserørskreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Årlig diagnostiseres om lag 300 personer og sykdommen er mer vanlig hos menn enn hos kvinner. I starten av sykdomsforløpet er spiserørskreft oftest uten symptomer og pasientene blir derfor ofte diagnostisert ved mer utbredt sykdom. Spiserørskreft blir ofte oppdaget på grunn av symptomer av sykdommen, som problemer med svelging og medfølgende vekttap, dårlig allmentilstand, heshet og brystmerter.

Det finnes to hovedtyper av spiserørskreft, adenokarsinom og plateepitelkarsinom. Adenokarsinom oppstår i kjertelvevet i nedre delen spiserøret og er forbundet med overvekt og gastroøsofageal reflukssykdom. Dette er den vanligste subtypen i Nord-Europa og Amerika og utgjør om lag 75-80 % av tilfellene i Norge. Plateepitelkarsinom oppstår i slimhinnen på innsiden av spiserøret og forbundet med røyking og alkoholmisbruk. På verdensbasis er dette den vanligste subtypen av spiserørskreft, men i Norge utgjør plateepitelkarsinom bare om lag 20 % av tilfellene. Blant pasientene som blir diagnostisert med spiserørskreft regner man en 5 års overlevelse på om lag 25 %, og vanligvis vil man bare kunne tilby pasientene lindrende behandling. Dersom sykdommen diagnostiseres tidligere vil derimot overlevelse være noe høyere, men oftest blir spiserørskreft først påvist ved fremskreden sykdom. Det er også forskjell på kjønn når det gjelder overlevelse, 22,3 % for menn og 30,8 % for kvinner.

Hvem kan få behandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi?

Årlig vil om lag 100 pasienter være aktuelle for behandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi i den aktuelle pasientgruppen i denne vurderingen. Dette antallet inkluderer de pasientene som både har høyt uttrykk av biomarkøren PD-L1 og har spredning av kreft som ikke kan opereres bort.

Hvilken nytte har Keytruda?

Spiserørskreft med spredning som ikke kan fjernes med kirurgi regnes per i dag som ikke mulig å kurere, og behandlingen som gis er først og fremst lindrende. Dagens behandling består i hovedsak av forskjellige kombinasjoner av kjemoterapi. Slike kombinasjoner av kjemoterapi er sammenligningsgrunnlaget når

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

Hva menes med et godt leveår? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#)

Hva er spiserørskreft?

Les mer på:

<https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/spiserørskreft>

Legemiddelverket vurderer nytten av Keytruda brukt i tillegg til slik kjemoterapi som regnes som standardbehandling. Ved å behandle pasienter med spiserørskreft med spredning med Keytruda i tillegg til kjemoterapi, ble det observert høyere overlevelse enn for pasienter som ble behandlet med kjemoterapi alene.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen ved behandling med Keytruda pluss kjemoterapi ved spiserørskreft med spredning er undersøkt i den kliniske studien KEYNOTE-590. I denne studien ble pasientene randomisert, og det ble gitt Keytruda i tillegg til kjemoterapi i den ene armen og placebo (juksemedisin) og kjemoterapi i den andre. Pasientene ble behandlet i opptil to år hvor de mottok behandlingen hver tredje uke. Effekten av behandlingen ble målt gjennom totaloverlevelse i løpet av perioden studien varte og en tid etter at studien var avsluttet. Her observerte man at pasienter med høyt uttrykk av en biomarkør som heter PD-L1 hadde bedre overlevelse enn de med lavt uttrykk av PD-L1 hvis de ble behandlet med Keytruda. Derfor er det bare behandling av de pasientene som har høyt uttrykk av PD-L1 som blir vurdert i denne metodevurderingen.

Legemiddelfirmaet MSD har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasienter med spiserørskreft med spredning sammenlignet med behandling med kjemoterapi alene.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet MSD har laget.

Resultatene viser at Keytruda har effekt på totaloverlevelse hos pasientene i det tidsrommet de deltok i studien. I studiepopulasjonen som hadde høyt uttrykk av biomarkøren PD-L1 observerte man høyere overlevelse hos pasienter som ble behandlet med Keytruda i tillegg til kjemoterapi (median 13,5 måneder) enn hos pasienter som ble behandlet med kun kjemoterapi (median 9,4 måneder).

Spiserørskreft er en sykdom med svært dårlig prognose, og overlevelsesmarginene blir derfor nokså små. I tillegg er det usikkerhet rundt hvorvidt studien som ligger til grunn er representativ for norske forhold. Studien er i hovedsak basert på pasienter med plateepitelkarsinom, mens hos norske pasienter utgjør adenokarsinom 70-80 % av tilfellene. En stor utfordring med den dokumentasjonen Legemiddelverket har vurdert, er at effekten på pasienter med adenokarsinom (som utgjør de fleste pasientene med spiserørskreft i Norge) er mye dårligere dokumentert enn plateepitelkarsinom. Det er langt færre pasienter med adenokarsinom og basert på egne analyser for disse pasientene, kan det ikke trekkes konklusjoner om at de vil oppnå like god effekt på overlevelse som pasienter med plateepitelkarsinom.

Hva koster Keytruda?

Legemiddelfirmaet har satt prisen på Keytruda slik at det koster om lag 83 677 kroner for en måneds legemiddelbehandling med bare Keytruda. Da er kostnader til tilleggsbehandling med kjemoterapi ikke tatt med. I tillegg kommer kostnader knytt til administrasjon, testing, og annen støttebehandling som ulike typer kjemoterapi.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Keytruda i tillegg til kjemoterapi får noe lengre overlevelse. Vi ser derimot at bivirkninger og livskvalitet i liten grad påvirkes av den nye terapien.

Det koster om lag 97 740 per måned å behandle én pasient med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi. Det tilsvarer rundt kr 1 172 874 hvert år for en kombinasjonsbehandling med både immunterapi (Keytruda) og kjemoterapi. Pasientene blir behandlet opp til 24 måneder. For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket kalt «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenlikne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling regnes spiserørskreft med spredning i dag som en sykdom som ikke kan kureres. En person med spiserørskreft vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person som er frisk, og vil dermed få færre «gode leveår» sammenliknet med antall år hun/han faktisk lever.

Hvem bestemmer om Keytruda skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat av 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, bestående av direktørene for helseforetakene, fatter en endelig beslutning om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling "En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS \geq 10." Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen er pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang med høyt uttrykk av PD-L1. Ifølge kliniske eksperter vil denne pasientgruppen være på om lag 100 pasienter i året i Norge.

Gjennomsnittlig alder er rundt 65 år. Pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen består av pasienter med to ulike histologiske subtyper av spiserørskreft. I norsk klinisk praksis er fordelingen mellom disse på 75-80 % adenokarsinom (AK) og 20-25 % plateepitelkarsinom (PEK).

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Avansert eller metastatisk spiserørskreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang som behandles med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis benyttes ulike kjemoterapikombinasjoner i førstelinjebehandling. Nasjonale retningslinjer beskriver at ett kjemoterapiregime ikke er å foretrekke foran andre. Kliniske eksperter mener at effekten til de aktuelle kjemoterapiregimene kan sidestilles, men at platinabasert kjemoterapi (oksaliplatin eller cisplatin) i kombinasjon med 5-FU vil være førstevalg ved behandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av pembrolizumab pluss kjemoterapi til bruk i den aktuelle pasientgruppen er dokumentert gjennom KEYNOTE-590 (KN-590-studien). Dette er en dobbeltblindet, randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab pluss kjemoterapi (cisplatin + 5-FU) med kjemoterapi alene.

I KN-590 studien hadde 73% av pasientene plateepitelkarsinom og 27% hadde adenokarsinom. Median totaloverlevelse (OS) for pasienter med høyt PD-L1 uttrykk i tumor (CPS \geq 10) var 4,1 måneder lenger for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene, henholdsvis 13,5 og 9,4 måneder. Hasard ratio (HR) var 0,62 (95% KI:0,49-0,78, $p < 0,0001$). For subtypene PEK og AK er median OS henholdsvis 5,1 og 1,4 måneder lenger for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

sammenlignet med kjemoterapi alene. HR for PEK-populasjonen (n=286) var 0,57 (95% KI:0,43-0,75, $p < 0,0001$) og HR for AK-populasjonen (n=97) var 0,83 (95% KI:0,52-1,34, $p = 0,2225$).

Sikkerhet

Pasientene i begge studiearmene fikk bivirkninger som var forventet ved behandling med platinabasert kjemoterapi. Pembrolizumab er generelt godt tolerert og bivirkningsprofilen ble ikke vesentlig forverret ved kombinasjon av pembrolizumab med kjemoterapi. Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere ble observert hos 86 % av pasientene i intervensjonsarmen og 83 % av pasientene i komparatorarmen, de vanligste var redusert nøytrofilitall, anemi og nøytropeni.

Det er utfordringer knyttet til hvorvidt effektresultatene fra KN-590 studien er representative for den norske pasientpopulasjonen, dokumentasjonen av effekt i norsk klinisk praksis er derfor usikker. Sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til leverandøren, bortsett fra følgende:

- Gjennomsnittlige alder til pasientgruppen er endret fra 61 år til 65 år
- Vektet parametrisering av OS:
 - o Like vektete piecewise lognormal og full lognormal i pembrolizumab + 5-FU + cisplatin-armen
 - o Like vektete piecewise lognormal og full loglogistisk i 5-FU + cisplatin-armen.
- Oksaliplatin brukes istedenfor cisplatin i intervensjons- og komparatorarm med dosering tilsvarende innspill fra kliniske eksperter.
- Immunterapi som etterfølgende behandling er endret fra pembrolizumab og nivolumab til bare pembrolizumab (behandlingens lengde og pasientandel hentet fra KN-590; kostnader til pembrolizumab er brukt i modellen)
- Kostnader til pembrolizumab er oppdatert til gjeldende maksimal AUP per 1. desember 2021
- Bruk av progresjonsbaserte nyttevekter
- Bruk av QALY-tapet relatert til bivirkninger beregnet basert på progresjonsbasert nyttevekter
- Inkludert kostnader forbundet med legemiddelsvinn
- Kostnader knyttet til CT scan inkludert ved progresjon i tillegg til progresjonsfri tilstand

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

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

	Pembrolizumab+ 5-FU + oksaliplatin	5-FU + oksaliplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	955 704	249 274	706 430
Totale QALYs	1,6104	0,9265	0,6839
Totale leveår	2,1901	1,2852	0,9049
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 032 971
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			780 670

Merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med 5-FU + oksaliplatin sammenliknet med 5-FU + oksaliplatin alene ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

1 032 971 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

780 670 NOK per vunnet leveår.

MSD har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for pembrolizumab. Merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med 5-FU + oksaliplatin sammenliknet med 5-FU + oksaliplatin alene ved bruk av rabatterte pris er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████████ NOK per vunnet leveår.

MSDs base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i MSD sin analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin	Differanse
Totale kostnader	870 782	163 755	707 027
Totale QALYs	2,0766	1,0258	1,0508
Totale leveår	2,5516	1,3104	1,2412
Merkostnad per vunnet QALY			672 868
Merkostnad per vunnet leveår			569 634

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 87 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP inkludert mva.) vil det være ca. ██████████ NOK i

det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 5 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer overførbareheten av pasientpopulasjonen fra KN-590-studien til norsk klinisk praksis som lav siden fordelingen av de histologiske subtypene PEK og AK i den kliniske studien ikke gjenspeiler det som forventes i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel vurdert hele populasjonen da dette gjenspeiler bestillingsordlyden og markedsføringstillatelsen som kun begrenser populasjonen til pasienter med PD-L1 CPS \geq 10. Problemet med dokumentasjonsgrunnlaget ligger i studieoppsettet til KN-590-studien som ikke er designet for å undersøke AK-populasjonen, som er den største populasjonen i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at KN-590-studien belyser effekten i PEK-populasjonen tilstrekkelig, men at effektdokumentasjonen fra den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen som MSD leverte er mindre egnet til å si noe om hvor stor nytte som kan forventes for pasienter som tilhører AK-populasjonen. Legemiddelverket vurderer dette som den største usikkerheten i den helseøkonomiske analysen, siden de fleste pasienter i norsk klinisk praksis tilhører AK-populasjonen og resultatene for AK-populasjonen i KN-590-studien ikke er konsistente med resultater i PEK-populasjonen. KN-590-studien var ikke designet for å undersøke effekt av pembrolizumab pluss kjemoterapi i subtypen AK som separat subpopulasjon.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 1 033 000 NOK (maksimal AUP), mens IKER basert på gjeldende LIS priser er [REDACTED] NOK. I tillegg til legemiddelpriser, er det hvordan overlevelsen fremskrives i modellen og valg av nyttevekter som er de valgene med størst innvirkning på IKER.

Legemiddelverket vurderer sannsynligheten for at IKER er underestimert i den helseøkonomiske analysen som stor. Dette skyldes at effektdataene som benyttes i modellen fra KN-590 er basert på data fra en pasientpopulasjon med en overvekt av pasienter med PEK, mens det i norsk klinisk praksis er en overvekt av pasienter med AK. Dette er problematisk ettersom det i studien er observert større effekt på overlevelse i gruppen med PEK enn i gruppen med AK. Resultatene i subgruppen med AK er imidlertid usikre da det var få pasienter og studien ikke var designet for å undersøke effekt separat i denne gruppen. Når populasjonen ble ytterligere begrenset (halvert) til pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 bidrar dette til ytterligere usikkerhet i tolkningen av resultatene.

Det er grunn til å tro at effekten som er observert for studiepopulasjonen, som i hovedsak er basert på pasienter med PEK, er høyere enn det som vil være forventet for den norske pasientpopulasjonen. Den innsendte modellen tillater ikke å modellere effekt i de to subtyper (AK og PEK) separat. Legemiddelverket vurderer det som en mangel i den helseøkonomiske analysen at det ikke er mulig å justere fordelingen mellom subtypene (AK og PEK) i modellen. Dersom den helseøkonomiske analysen kun inkluderte pasienter med subtypen AK (som er om lag 75% av norske pasienter), ville IKER blitt vesentlig høyere. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket tallfeste hvor mye IKER for AK-populasjonen er underestimert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV KEYTRUDA FOR METASTATISK SPISERØRSKREFT	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1. BAKGRUNN.....	15
1.1. PROBLEMSTILLING	15
1.2. SPISERØRSKREFT	15
1.3. SIEWERT SUBTYPER FOR ADENOKARSINOMER, SPISERØRSKREFT:	16
1.3.1. <i>Prognostiske faktorer</i>	16
1.3.2. <i>Subtype og PD-L1 status i behandlingsøyemed</i>	16
1.4. ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	17
1.5. BEHANDLING AV SPISERØRSKREFT MED KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB) I KOMBINASJON MED PLATINA OG FLUOROPYRIMIDIN-BASERT KJEMOTERAPI SOM FØRSTELINJEBEHANDLING	18
1.5.1. <i>Behandling med pembrolizumab</i>	18
1.5.2. <i>Behandling med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi</i>	18
1.5.3. <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	19
1.5.4. <i>Komparator</i>	20
1.5.5. <i>Platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller oksaliplatin) i kombinasjon med 5-FU (komparator i KN-590):</i> 20	
2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1. OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	21
2.2. RELEVANTE STUDIER	24
2.3. LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	24
3. PICO.....	25
3.1. PASIENTPOPULASJON	25
3.2. INTERVENSJON.....	28
3.3. KOMPARATOR	30
3.4. UTFALLSMÅL.....	32
3.4.1. <i>Effekt</i>	33
3.4.2. <i>Bivirkninger</i>	47
3.4.3. <i>Helsenytte/helsetap</i>	51

4. ØKONOMISK ANALYSE	58
4.1. MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	58
4.1.1. <i>Analyseperspektiv</i>	59
4.1.2. <i>Kostnader (input data)</i>	59
4.2. RESULTATER.....	69
4.2.1. <i>Firmaets base caseanalyse</i>	69
4.2.2. <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	70
4.2.3. <i>Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	70
4.2.4. <i>Sensitivets- og scenarioanalyser</i>	71
4.2.5. <i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	74
5. BUDSJETTKONSEKVENSER.....	75
6. OPPSUMMERING OG DISKUSJON	76
REFERANSER.....	79
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	81
APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	84
<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	84
<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	84
<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	85
<i>A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	86
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	88

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2021_030: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS \geq 10</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	Øsofagealt karsinom: Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 10.
ATC-nr:	L01F F02
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15-02.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-07-2021
Klinikere kontaktet for første gang	04-10-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-10-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-10-2021 17-11-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	03-11-2021 07-12-2021
Rapport ferdigstilt:	24-05-2022
Saksbehandlingstid:	315 dager hvorav 27 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 288 dager.
Saksutredere:	Ania Urbaniak Beatriz Luís Ida Jonson Ingrid Johanne Bettum Lise Kristin Bollum Yvonne Anne Michel

Kliniske eksperter:	Ghazwan Al-Haidari Ingunn Hatlevoll Nils Idar Glenjen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

5-FU	Fluorouracil
AK	Adenokarsinom
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
CPS	Combined Positive Score
CR	Komplett respons
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factors
EQ-5D-3L	EuroQol-five dimension-level 3 questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol-five dimension-level 5 questionnaire
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IA1	Interimanlyse 1
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs behandling
LY	Leveår
MT	Markedsføringstillatelsen
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PEK	Plateepitelkarsinom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TNM	Tumour, node, metastasis
ToT	Behandlingstid

1. BAKGRUNN

1.1. PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Statens legemiddelverk fikk etter beslutning i Bestillerforum 15.02.2021 i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering med kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .

Innsendt dokumentasjon er i henhold til indikasjonen som fikk markedsføringstillatelse (MT) 24.06.2021 og som er i tråd med bestillingsordlyden over. Vurderingen baserer seg på den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindet studien, KEYNOTE-590 (KN-590), hvor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ble sammenliknet med kjemoterapi alene som førstelinjehandling av pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk spiserørskreft. Studien inkluderte både pasienter med den histologiske subtypen adenokarsinom (AK) og plateepitelkarsinom (PEK). Legemiddelverket ser utfordringer i overførbarheten av populasjonen i KN-590 studien til norsk klinisk praksis, da majoriteten av norske pasienter med kreft i øsofagus har subtypen AK, mens studiepopulasjonen hovedsakelig hadde subtypen PEK. Legemiddelverket har likevel etter innspill fra norske klinisk eksperter gjort en vurdering den innsendte helseøkonomiske analysen, selv om den primært reflekterer pasienter med plateepitelkarsinom.

1.2. SPISERØRSKREFT

Spiserørskreft (øsofagealkreft) er en relativt sjelden gruppe kreftdiagnoser og utgjør rundt 1 % av alle krefttilfeller i Norge. Antall nye tilfeller i år 2020 var 291 menn og 97 kvinner. Aldersjustert insidensrate i Norge i 2020 var 10,3/100.000 menn og 3,1/100.000 kvinner (2).

Subtyper:

Spiserørskreft deles inn i to hovedtyper basert på lokasjon og vevstype:

- Plateepitelkarsinom (PEK)
- Adenokarsinom (AK)

Gjennomsnittlig alder ved diagnose er rundt 70 år; pasientene er ofte noe yngre ved adenokarsinom (fra 50 års alder) enn ved plateepitelkarsinom (fra 60 års alder).

Plateepitelkarsinom oppstår i slimhinnen som dekker innsiden av spiserøret og forekomst er forbundet med alkoholmisbruk samt etiologiske faktorer. På verdensbasis er dette den vanligste formen, med spesielt høy forekomst i Øst-Europa og deler av Asia. I Norge utgjør PEK rundt 20-25 % av tilfellene av spiserørskreft.

Adenokarsinom er den vanligste formen for spiserørskreft i USA og Europa og er forbundet med overvekt og gastroøsofagal reflukssykdom. Denne kreftformen oppstår i kjertelvevet i nedre del av spiserøret. Dette er også den vanligste formen i Norge og utgjør om lag 75-80 % av tilfellene (2).

1.3. SIEWERT SUBTYPER FOR ADENOKARSINOMER, SPISERØRSKREFT:

Adenokarsinomer klassifiseres med en Siewert-type etter beliggenhet i spiserør og overgang mellom spiserør og magesekk.

Siewert typer:

Type I: Adenokarsinom lokalisert i distal ende av spiserør, 1-5 cm over magesekken kardia.

Type II: Adenokarsinom i kardia; lokalisert fra 1 cm over til 2 cm under kardia

Type III: Adenokarsinom lokalisert til øvre del av magesekken; 2-5 cm under kardia

I følge gjeldende TNM-klassifisering skal alle Siewert-subtyper regnes som subtyper av spiserørskreft, og ikke som magekreft (3).

1.3.1. Prognostiske faktorer

I senere år har det blitt beskrevet flere biomarkører som kan ha en rolle som prognostiske faktorer inn mot spiserørskreft.

HER-2:

HER-2 er en kinase i epidermal growth factors (EGF) -familien og er et onkogen med en godt beskrevet driverrolle i flere krefttyper.

HER-2 aktiveres ved at to monomerer danner en dimer og deretter initierer kinaseaktivitet uavhengig av ligandbinding. HER-2 lokuset er ofte amplifisert i flere kreftformer og gjennom økt signalering vil dette fungere som en onkogenisk driver.

PD-L1:

PD-L1/PD-1 er en godt etablert biomarkør for egnethet for immunterapi med immunsjekkpunktshemmere. Uttrykk av PD-L1 er en godt kjent mekanisme tumorceller kan benytte for å unngå immunsystemet ved å inhibere T-celler og dermed hindrer disse i å drepe kreftcellen. Blokade av bindingen mellom ligand og reseptor kan aktivere T-cellene og dermed bidra til immunmediert destruksjon av kreftcellene.

Combined Positive Score (CPS):

Scoringssystemet for uttrykk av PD-L1 i tumor, Combined Positive Score (CPS), er definert som antall PD-L1 positive celler (tumorceller, makrofager og lymfocytter) delt på antall levedyktige tumorceller, multiplisert med 100. Resultatet av beregningen kan potensielt overstige 100, men den maksimale poengsummen er definert som CPS 100.

1.3.2. Subtype og PD-L1 status i behandlingsøyemed

PD-L1-status har innvirkning på hvordan pasienter responderer på behandling og dette har også sammenheng med histologiske subtype.

PEK og PD-L1

En metastudie har kommet frem til at om lag 43,7% av alle PEK-pasienter har forhøyet PD-L1 uttrykk (4). Utenom KN-590-studien som ligger til grunn for denne indikasjonen, har tidligere studier vist at høyt PD-L1 uttrykk kan gjøre PEK-pasienter mer mottagelige for behandling med PD-L1/PD-1 sjekkpunktinhibitorer. KN-181-studien, en fase III studie som undersøkte effekten av pembrolizumab som

andrelinjebehandling i avansert, metastatisk spiserørskreft fant blant annet at PEK pasienter med CPS \geq 10 hadde bedre respons og overlevelse enn pasienter med PD-L1 CPS $<$ 10 (5). Dette ble også observert i den foregående fase-II studien KN-180 (6).

AK og PD-L1

AK oppfører seg klinisk forskjellig fra PEK og har vist å ha flere likhetstrekk med magekreft, videre er det også her vist at PD-L1 kan være en prediktiv biomarkør for PD-1/PD-L1 behandlingsrespons (7, 8).

Siewert subtype for adenokarsinomer

Det er lite data som gjør det mulig å si noe om Siewert-subtypene for AK og betydning av PD-L1 status på generelt grunnlag. Det observeres at Siewert 1 ofte er inkludert i studier som en del av AK-populasjonen, men Siewert 2 og 3 ofte regnes innunder magekreft og har også blitt inkludert i kliniske studier som omfatter også magekreft.

1.4. ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang. Detaljer om alvorlighetsberegningene presenteres i appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALYs.

1.5. BEHANDLING AV SPISERØRSKREFT MED KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB) I KOMBINASJON MED PLATINA OG FLUOROPYRIMIDIN-BASERT KJEMOTERAPI SOM FØRSTELINJEBEHANDLING

1.5.1. Behandling med pembrolizumab

- Indikasjon (relevant for denne metodevurderingen)
KEYTRUDA i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ gastroøsofagal overgang adenokarsinom hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .
- Virkningsmekanisme
Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.
- Dosering
200 mg hver tredje uke, eller eventuelt 400 mg hver sjettede uke.
Gis som intravenøs infusjon. Pasienten behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen beskriver anbefalte behandlingsjusteringer ved immunrelaterte bivirkninger.
- Bivirkninger
Behandling med pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De vanligste bivirkningene er fatigue, kvalme, diare, utslett, kløe og anemi.

For utfyllende informasjon om pembrolizumab, se preparatomtale for Keytruda (9).

1.5.2. Behandling med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi

- Indikasjon
Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ gastroøsofagal overgang adenokarsinom hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .
- Virkningsmekanisme
5-FU og platinabasert kjemoterapi virker ved å hemme DNA syntesen, som medfører cytotoxisk- og antitumoreffekt.
- Dosering
5-FU: 800 mg/m² på dag 1–5 i en 3 ukers syklus i opptil 35 sykluser
Cisplatin: 80 mg/m² på dag 1 i en 3 ukers syklus i opptil 6 sykluser
Gis som intravenøs infusjon. Ved bivirkninger kan det være aktuelt med behandlingsopphold eller dosereduksjon i henhold til anbefalinger i preparatomtalen.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med cisplatin og 5-FU inkluderer kvalme, nedsatt appetitt, anemi, fatigue og redusert nøytrofilitall.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalene for cisplatin (10) og 5-FU (11).

1.5.3. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft utgitt i 2020 (12), lister opp kriterier for inoperabilitet/irresektabilitet og beskriver at lokalavansert ikke-resektabel eller metastatisk spiserørskreft ikke er mulig å helbrede. Intensjonen for all behandling er palliativ med mål om å stabilisere sykdommen, lindre plager og helst også forlenge overlevelse.

Handlingsprogrammet refererer til flere større studier hvor det ble inkludert både adenokarsinomer og plateepitelkarsinomer, og man har da ikke sett sikre forskjeller i effekt mellom de ulike histologiske subtypene. Praksis er derfor at man ikke nødvendigvis skiller mellom behandling av plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer i spiserøret. Mange av studiene består av en blanding av pasienter med spiserørs-, gastrosofageal overgangs- og magesekkreft, og anbefalingene for behandling av kreft i magesekken og spiserøret er derfor i mange tilfeller svært lik.

Medikamentell behandling & Strålebehandling

Dagens førstelinjebehandling består i hovedsak av ulike kombinasjoner av kjemoterapi, hvor ett kjemoterapiregime ikke er å foretrekke foran andre ifølge nasjonale retningslinjer. Hovedregelen er at et kombinasjonsregime som inkluderer et fluoropyrimidin (som 5-FU) sammen med enten oksaliplatin, irinotecan eller taksan bør vurderes. Norske kliniske eksperter mener at de ulike kjemoterapiregimene som er aktuelle til behandling av denne indikasjonen kan sidestilles effektmessig, og bekrefter at det er platinbasert kjemoterapi (oksaliplatin- eller cisplatinbasert kjemoterapi) i kombinasjon med 5-FU som vil være førstevalg ved behandling. I norsk klinisk praksis benyttes det i all hovedsak oksaliplatin som platinbasert kjemoterapi til denne pasientgruppen. Cisplatin benyttes noe til pasienter med PEK, men bruken er på vei ned og erstattes av oksaliplatin. Grunnen til at oksaliplatin benyttes i stedet for cisplatin er at de har sammenliknbar effekt, mens oksaliplatin har en mildere bivirkningsprofil, og da spesielt lavere nefrotoksisitet enn cisplatin.

Per i dag gis ikke immunterapi som standardbehandling i noen linje, men dette blir søkt om i enkelttilfeller. I Helse-Vest blir immunterapi tilbudt hos pasienter med MSI-H¹ etter progresjon.

Testing av PD-L1:

Testing av PD-L1-status hos pasienter som er relevante for denne metodevurderingen er foreløpig ikke nasjonal standard og varierer fra helseforetak til helseforetak. I Oslo ble dette innført som rutine fra 01.10.21 og Bergen utfører også PD-L1 testing. Der det utføres tester ser man at om lag 50-60% av norske pasienter er PD-L1 positive.

¹ MicroSatellite Instability-High: kreftformer med MSI-H/dMMR fenotype karakteriseres av en høy mutasjonsbyrde og tumorspesifikke neoantigener som kan gjenkjennes av pasientens immunsystem.

Testing av HER-2:

I Norge utføres rutinemessig testing av HER-2 hos pasienter med metastatisk sykdom. Pasienter med HER-2 positiv sykdom (adenokarsinomer) behandles med HER2-rettede medikamenter.

Forventet bruk av pembrolizumab i norsk klinisk praksis:

Ifølge kliniske eksperter er det forventet at dersom den aktuelle metoden blir godkjent, vil pembrolizumab bli tatt i bruk i kombinasjon med oksaliplatin og 5-FU, og cisplatin-baserte kombinasjoner vil kun bli brukt i svært begrenset grad, om i det hele tatt, da regimet er under utfasing.

1.5.4. Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med 5-FU.

1.5.5. Platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller oksaliplatin) i kombinasjon med 5-FU (komparator i KN-590):

- **Virkningsmekanisme**
5-FU og platinabasert kjemoterapi virker ved å hemme DNA syntesen, det medfører cytotoxisk- og antitumoreffekt.
- **Dosering**
5-FU: 800 mg/m² på dag 1–5 i en 3 ukers syklus i opptil 35 sykluser
Cisplatin: 80 mg/m² på dag 1 i en 3 ukers syklus i opptil 6 sykluser
Oksaliplatin: 130 mg/m² på dag 1 i en 3 ukers syklus i opptil 6 sykluser
Gis som intravenøs infusjon. Ved bivirkninger kan det være aktuelt med behandlingsopphold eller dosereduksjon i henhold til anbefalinger i preparatomtalen.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med cisplatin og 5-FU inkluderer kvalme, nedsatt appetitt, anemi, fatigue og redusert nøytrofiltall.
De vanligste bivirkningene fra oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU inkluderer gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og neurologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati).

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalene for 5-FU, cisplatin og oksaliplatin (10, 11, 13).

2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

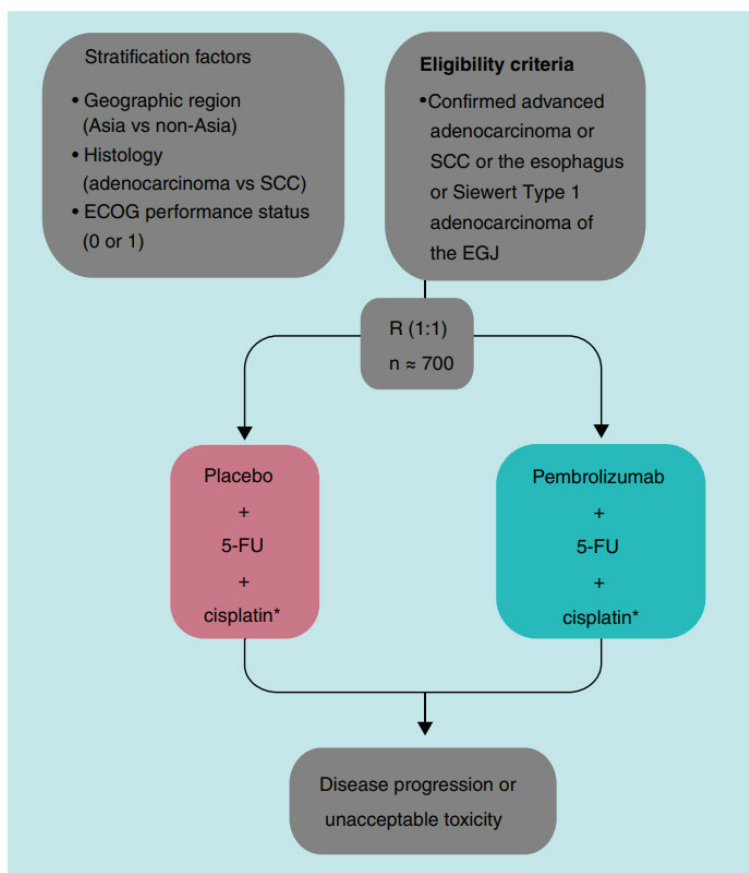
Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 , er den randomiserte kontrollerte fase-III studien KEYNOTE-590. Effektdata fra denne studien (datakutt fra juli 2020) inngår i den helseøkonomiske modellen som brukes i kostnadseffektivitetsanalysene i kapittel 4 og 5.

MSD har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å søke etter eventuelle kliniske studier av kjemoterapi i den relevante populasjonen for å konstruere en alternativ komparatorarm. Søkeresultatet ga ingen relevante resultater og er ikke videre beskrevet i denne metodevurderingen.

2.1. OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

KEYNOTE-590 (KN-590) er en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, fase 3 studie.



Figur 1: Stratifisering og randomisering av studiepopulasjon i KN-590-studien, Kato 2019 (14)

Pasientene i studien ble randomisert (1:1) til behandling med intravenøs pembrolizumab eller placebo i tillegg til kjemoterapi (5-FU og cisplatin) i begge behandlingsarmene. Randomiseringen var stratifisert etter geografisk region, histologi og funksjonsstatus (se Figur 1). Pasientene var randomisert uavhengig av PD-L1 status. Studien var dobbeltblindet, behandlingsbytte (crossover) var ikke tillatt.

Inklusjonskriterier: Pasienter over 18 år med tidligere ubehandlet histologisk eller cytologisk bekreftet lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus eller Siewert type 1 kreft i gastroøsofageal overgang (uavhengig av PD-L1 status), målbar sykdom per RECIST 1.1 og ECOG funksjonsstatus 0–1. Pasientene måtte også ha tilgjengelig vevsprøve for PD-L1 analyse.

Utvalgte eksklusjonskriterier: lokalavansert kreft i spiserør som var operabel eller potensielt kurativ ved strålebehandling, tidligere behandling av lokalavansert eller metastatisk kreft innenfor aktuell indikasjon, HER-2 positiv sykdom,

Det var prespesifisert en interimanalyse (IA1) og en final analyse (FA). Ved IA1 var median oppfølgingstid 22,6 måneder, og de prespesifiserte endepunktene for effekt og sikkerhet ved den første interimanalysen ble nådd. IA1 var planlagt å være den avsluttende analysen for PFS. Den helseøkonomiske analysen er basert på resultater fra IA1, Legemiddelverket har også fått tilsendt resultater fra FA. Resultater fra begge datakutt er presentert i kapittel 3.4.1.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier. Forkortelser: OS: Overall survival (total overlevelse), CPS: combined positive score, PFS: progresjonsfri overlevelse, ORR: objective response rate (total responsrate), CR: complete response (fullstendig response), PR: partial response (delvis respons), DoR: duration of response (responsvarighet), HrQoL: Health related Quality of Life (helserelatert livskvalitet).

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
KeyNote-590 (1) ClinicalTrials.gov, NCT03189719	N=749	pembrolizumab pluss kjemoterapi (n=373)	placebo pluss kjemoterapi (n=376)	OS: pasienter med øsofagealt platecellekarsinom og PD-L1 CPS ≥10, og i alle randomiserte pasienter PFS: pasienter med øsofagealt platecellekarsinom og PD-L1 CPS ≥10, og i alle randomiserte pasienter	ORR (CR eller PR) per RECIST 1.1 i alle randomiserte pasienter og pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 DoR per RECIST 1.1 i alle randomiserte pasienter og pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 HRQoL Sikkerhet

2.2. RELEVANTE STUDIER

I metodevurderingsarbeidet har flere artikler blitt identifisert i arbeidet med å vurdere AK populasjonen. Legemiddelverket har gjennomgått resultatene, men har etter nøye vurdering basert sin vurdering av AK-populasjonen basert på resultater fra EPAR.

CheckMate 649: førstelinjehandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (capecitabine pluss oksaliplatin eller leucovorin, 5-FU og oksaliplatin) eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab versus kjemoterapi for avansert kreft i magesekk eller i gastroøsofageal overgang eller AK i øsofagus.

ATTRACTION-4: førstelinjehandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (oksalipatin pluss S-1 eller capecitabine) versus placebo pluss kjemoterapi i asiatiske pasienter med avansert eller tilbakevendende kreft i magesekk eller i gastroøsofageal overgang.

CheckMate 648: førstelinjehandling med nivolumab pluss ipilimumab eller nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (5-FU pluss cisplatin) versus kjemoterapi for avansert PEK i øsofagus.

ORIENT-15: førstelinjehandling med sintilimab i kombinasjon med kjemoterapi (paclitaxel pluss cisplatin eller cisplatin pluss 5-FU) for avansert eller metastatisk PEK i øsofagus.

JUPITER-06: førstelinjehandling med toripalimab i kombinasjon med kjemoterapi (paclitaxel pluss cisplatin) for avansert PEK i øsofagus.

2.3. LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket mener det er en styrke at de helseøkonomiske vurderingene tar utgangspunkt i effektdata fra en randomisert kontrollert, dobbeltblindet studie. Videre mener Legemiddelverket at effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for pasienter med spiserørskreft av typen PEK er godt dokumentert i KN-590-studien.

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at samtlige pasienter med ECOG PS 2 var ekskludert fra studien. 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 mindre overførbarhet av resultatene til pasienter i klinisk praksis. Det er også en svakhet at pasientene ikke er stratifisert basert på PD-L1 uttrykk. Den største svakheten med dokumentasjonsgrunnlaget ligger likevel i at studieoppsettet til KN-590- studien ikke er designet for å undersøke AK-populasjonen separat, eventuelt med mulighet for å justere populasjonen opp til den størrelsen som er forventet i norsk klinisk praksis (75-80 %). AK er den største histologiske subpopulasjonen i norsk klinisk praksis og derfor den populasjonen som er mest relevant i denne metodevurderingen. Legemiddelverket belyser denne problemstillingen videre i PICO kapitlet.

3. PICO²

Hvilken del av pasientpopulasjonen fra KN-590-studien som er benyttet for å beskrive PICO i denne metodevurderingen varierer mellom de ulike kapitlene. Legemiddelverket beskriver for hvert underkapittel hvilken del av KN-590 studiepopulasjonen som er benyttet. Årsaken til at ulike pasientpopulasjoner er beskrevet i de ulike underkapitler er at det varierer hvilken del av pasientpopulasjonen som er benyttet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har lagt til grunn de samme pasientpopulasjonene som MSD har gjort i sin analyse.

KN-590 inkluderte i alt 749 pasienter, men data fra kun 383 pasienter inngår i analysen, da det kun ble gitt MT for behandling av pasienter med PD-L1 CPS score ≥ 10 .

3.1. PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er gjennomsnittsalder på aktuelle pasienter som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med platina og 5-FU 65 år. Gjennomsnittsalder for hele pasientpopulasjonen er 70 år, men det er en del eldre pasienter som ikke kan motta aktuell behandling. Norske kliniske eksperter ser stadig yngre pasienter innenfor den aktuelle pasientpopulasjonen, hovedsakelig i AK-populasjonen. Norske kliniske eksperter vil behandle enkelte pasienter med ECOG PS 2 hvis øvrige kliniske parametere ligger til rette for det. Totalt vil det være 100 pasienter per år som kan være aktuelle for behandling innen gjeldende indikasjon i Norge, hvorav ca 30 av disse pasientene har PEK subtypen og ca 70 har AK.

Pasienter med Siewert type 2 og 3 ble ekskludert fra KN-590 studien, men en del av disse pasientene vil likevel bli behandlet i norsk klinisk praksis. Dette vil i all hovedsak være pasienter med AK-subtypen.

I norsk klinisk praksis er ifølge norske kliniske eksperter fordelingen av histologiske subtyper på 75% AK og 25% PEK.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Norske kliniske eksperter mener at pasientkarakteristika (vekt og alder) i KN-590 studien fra pasienter fra den Europeiske regionen vil være representativt for pasienter i norsk klinisk praksis. KN-590 inkluderte voksne pasienter ≥ 18 år med lokalavansert, ikke-resektabelt eller metastatisk Siewert-1 AK eller PEK i spiserøret eller HER-2 negativt AK i gastroøsofageal overgang.

Studien inkluderte pasienter med ECOG funksjonsstatus 0 eller 1, hvorav 40% av de inkluderte pasientene hadde ECOG 0. Median alder var 64 år i intervensjonsarmen og 62 år i komparatorarmen i ITT populasjonen. Ca. 50 % av pasientene hadde CPS score ≥ 10 .

Den relevante pasientpopulasjonen i KN-590 studien (PD-L1 CPS score ≥ 10) er primært fra asiatiske land der PEK er den dominerende subtypen. Ytterligere baseline pasientkarakteristika er oppsummert i tabell 4.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Baseline karakteristika for ITT populasjonen i KN-590 studien, kilde Sun 2021 (1)

	Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=373)	Placebo plus chemotherapy group (n=376)
Age, years		
Median (range)	64 (28-94)	62 (27-89)
≥65	172 (46%)	150 (40%)
Sex		
Female	67 (18%)	57 (15%)
Male	306 (82%)	319 (85%)
Asia region*	196 (53%)	197 (52%)
Race		
Asian	201 (54%)	199 (53%)
White	139 (37%)	139 (37%)
Missing	14 (4%)	15 (4%)
Native American	9 (2%)	12 (3%)
African American	5 (1%)	2 (1%)
Other†	5 (1%)	9 (2%)
ECOG performance status		
0	149 (40%)	150 (40%)
1	223 (60%)	225 (60%)
2	1 (<1%)	1 (<1%)
Oesophageal squamous cell carcinoma	274 (73%)	274 (73%)
Adenocarcinoma	99 (27%)	102 (27%)
Oesophageal adenocarcinoma	58 (16%)	52 (14%)
Siewert type 1 gastro-oesophageal junction adenocarcinoma‡	41 (11%)	50 (13%)
Disease status		
Metastatic	344 (92%)	339 (90%)
Unresectable locally advanced	29 (8%)	37 (10%)
PD-L1 CPS ≥10	186 (50%)	197 (52%)
Oesophageal squamous cell carcinoma	143 (38%)	143 (38%)
Adenocarcinoma	43 (12%)	54 (14%)
PD-L1 CPS <10	175 (47%)	172 (46%)
Oesophageal squamous cell carcinoma	121 (32%)	126 (34%)
Adenocarcinoma	54 (14%)	46 (12%)
PD-L1 status not evaluable or missing	12 (3%)	7 (2%)

Data are n (%) unless otherwise stated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. CPS=combined positive score. *Countries in the Asia region include China, Hong Kong, Japan, South Korea, and Taiwan. †Other includes patients with multiple ethnicities. ‡58 patients were HER2-negative, 1 patient was HER2-positive, and 32 had unknown HER2 status.

Table 1: Baseline characteristics in the intention-to-treat population

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

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen er basert på de PD-L1-positive europeiske pasientene i KN-590. MSD har benyttet gjennomsnittsalder på 61 år som startalder, 68 kg som gjennomsnittskroppsvekt og 1,79 m² som gjennomsnittskroppsoverflate i den helseøkonomiske analysen.

I sitt base case har MSD tatt utgangspunkt i pasientkarakteristika fra pasienter i studien som var av europeisk opprinnelse og som hadde CPS score ≥10. Det var kun 57 pasienter fra KN-590 som oppfylte disse to kriteriene. Disse pasientene har en median alder på 60 år, gjennomsnittsalder på 61 år.

Kroppsvekt og kroppsoverflate i den innsendte kliniske dokumentasjonen er hentet fra den europeiske subpopulasjonen og er noe lavere enn verdiene LIS benytter (15). MSD argumenterer med at dette kan forklares ved at avansert stadium spiserørskreft kan medføre alvorlig vekttap. Kroppsvekt og kroppsoverflate påvirker kun beregning av legemidler som er vektbaserte.

Legemiddelverkets vurdering

Generelt om benyttet studiepopulasjon:

MSD benytter pasientkarakteristika fra den begrensede populasjonen europeere med PD-L1 CPS ≥10 (kun 57 pasienter i KN-590 studien). Verdiene som benyttes i modellen fra denne populasjonen er vekt, kroppsoverflate og alder. Effektdata er hentet fra hele populasjonen med PD-L1 CPS ≥10, så det blir i utgangspunktet inkonsistent å hente pasientkarakteristika til den helseøkonomiske modellen fra kun en

mindre subpopulasjon. Etter diskusjon og innspill fra norske kliniske eksperter antar Legemiddelverket at det er akseptabelt å benytte enkelte pasientkarakteristika fra pasienter i KN-590 fra den europeiske populasjonen i studien, da disse antagelig bedre reflekterer pasienter i norsk klinisk praksis. Populasjonen med spiserørskreft mister ofte vekt før behandling og er kanskje derfor noe mindre enn en gjennomsnittlig norsk pasient. (Fra KN-590, europeisk populasjon: 68 kg og 1,79 m² kroppsoverflate).

Legemiddelverket aksepterer at vekt og kroppsoverflate i analysen hentes fra den europeiske subpopulasjonen i KN-590. Pembrolizumab har flat dosering og påvirkes ikke av pasientenes vekt/overflate, mens doseringen av kjemoterapi avhenger av pasientens kroppsoverflate. Vekt og overflate forventes ikke å ha innvirkningen av betydning på den helseøkonomiske analysen ifølge Legemiddelverkets scenarioanalyse.

Alder:

MSD refererer til gjennomsnittsalder fra KN-590 på 61 år i den helseøkonomiske modellen. Norske kliniske eksperter viser til en noe høyere alder (65 år) for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis enn det som rapporteres fra KN-590 studien, gjennomsnittlig alder ved diagnose for hele pasientpopulasjonen med spiserørskreft er 70 år. Legemiddelverket har valgt å endre startalderen i de helseøkonomiske analysene til 65 år på bakgrunn av innspill fra norske kliniske eksperter. Pasientpopulasjonen har de seneste årene blitt yngre, dette er en av årsakene til at Legemiddelverket legger 65 år til grunn i den helseøkonomiske analysen i stedet for 70 år som er median alder for hele pasientpopulasjonen.

Fordelinger av histologiske subtyper i norsk klinisk praksis:

Legemiddelverket bemerker at fordelingen av subtypene av spiserørskreft i KN-590-studien, PEK og AK, ikke representerer det som forventes å være fordelingen i norsk klinisk praksis. Dette medfører en utfordring i overførbarheten fra KN-590 studien til norsk klinisk praksis.

Pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen består av pasienter med to ulike subtyper av spiserørskreft. 75-80 % av pasientene i norsk klinisk praksis har adenokarsinom (AK) mens 20-25 % har plateepitelkarsinom (PEK). Til sammenlikning var 73 % av tilfellene i KN-590 studien PEK og 27 % AK. Legemiddelverket vurderer at KN-590-studien belyser effekten i PEK-populasjonen tilstrekkelig. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket vurdere hvor stor den relative effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi kommer til å bli i AK-populasjonen, som er den største pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel valgt å videreføre vurderingen basert på hele populasjonen fra bestillingsordlyden i denne metodevurderingen, da dette reflekterer markedsføringstillatelsen og etter ønske fra norske kliniske eksperter. Utfordringene knyttet til AK populasjonen er belyst videre gjennom denne metodevurderingen.

Legemiddelverket vurderer overførbarheten av pasientpopulasjonen fra KN-590 studien til norsk klinisk praksis som lav, da fordelingen av de histologiske subtypene PEK og AK i den kliniske studien ikke gjenspeiler fordelingen som forventes i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel videreført vurderingen i henhold til bestillingsordlyden (som er i tråd med godkjent indikasjon), men belyser utfordringene og konsekvensene studiepopulasjonen gir for resultatene i den helseøkonomiske analysen og relevansen av disse.

3.2. INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Pembrolizumab forventes å bli dosert iht. godkjent preparatomtale dvs. 200 mg hver 3. uke (eventuelt 400 mg hver 6. uke) sammen med kjemoterapi for maksimalt 6 sykluser hver 3 uke. Norske kliniske eksperter har gitt innspill om at de ikke kommer til å behandle pasientene lengre enn det som er dokumentert i den kliniske studien, dvs. maksimalt to år.

Cisplatin + 5-FU har vanligvis behandlingspause etter 4-6 måneder, 5-FU behandling kan videreføres i inntil 2 år. Behandling forutsetter klinisk toleranse og fortsettes så lenge pasienten har effekt. Etter endt behandling (avsluttet behandling etter to år) med enten pembrolizumab + kjemoterapi eller kun kjemoterapi er det ikke forventet at noen av disse vil motta immunterapi dersom progresjon finner sted. Dersom behandling avsluttes grunnet toksisitet kan det være aktuelt å gjenoppta behandling hvis behandlingens lengde ikke har overskredet to år. Ved avsluttet behandling grunnet komplett remisjon etterfulgt av progresjon vil det også kunne være aktuelt å gjenoppta behandling, dette ville kunne gjelde for i underkant av 10-20% av pasientene.

I norsk klinisk praksis vil det antagelig bli benyttet oksaliplatin i kombinasjon med pembrolizumab og 5-FU i stedet for cisplatin, dette begrunnes med toksisitet ved cisplatinbehandling som kan kreve sykehusinnleggelse.

Markedsføringstillatelsen for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi forutsetter PD-L1 CPS \geq 10, behandling i henhold til indikasjon forutsetter derfor at pasienter blir testet for PD-L1 uttrykk. I norsk klinisk praksis er det nylig innført testing av PD-L1 uttrykk ved noen av helseforetakene.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I KN-590 studien ble pasientene i intervensjonsarmen behandlet med pembrolizumab 200 mg pluss 5-FU og cisplatin hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon i 30 minutter.

Pembrolizumab ble gitt sammen med kjemoterapi (5-FU 800 mg/m² på dag 1–5 pluss cisplatin 80 mg/m² på dag 1) for maksimalt 6 sykluser hver 3 uke for opptil 35 sykluser (ca 2 år). All behandling ble gitt intravenøst. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, sykdom, behandler eller pasientens avgjørelse om å trekke seg fra studien, non-compliance, 35 behandlingssykluser, komplett respons, eller avsluttet behandling grunnet for andre administrative årsaker. Ved siste datakutt hadde 15 av 373 pasienter fullført 35 behandlingssykluser og 27 pasienter var fremdeles under behandling.

I KN-590 studien ble det observert følgende relativ doseintensitet av kjemoterapikomponentene i intervensjonsarmen:

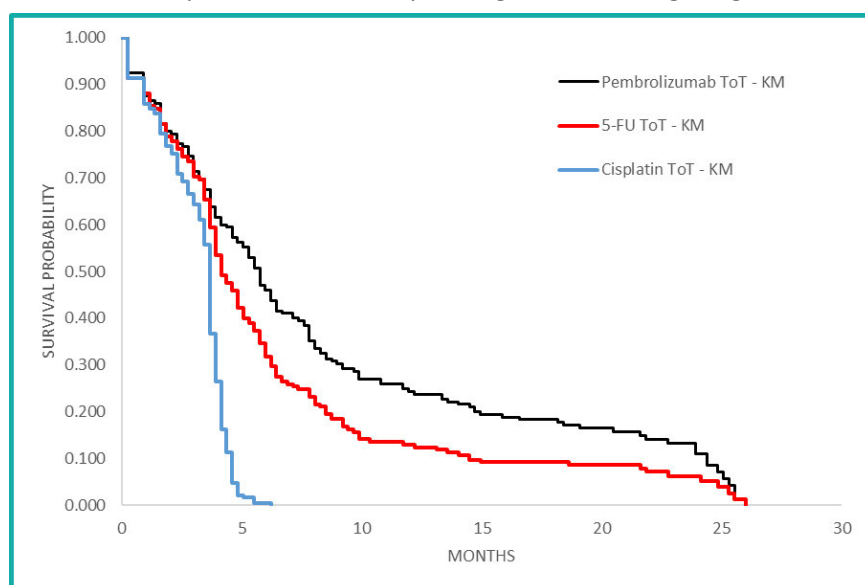
5-FU	71,8 %
Cisplatin	58,2 %

Gjennomsnittlig relativ doseintensitet av pembrolizumab var 93,4%.

I KN-590 studien ble 4 % rebehandlet med immunterapi.

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

Doseringen fra KEYNOTE-590-studien ble brukt av MSD i sin base case modell. Behandlingslengden i den innsendte modellen er i henhold til tid på behandling basert på KN-590-studien (Figur 2). Ettersom Kaplan Meier-data for behandlingstid med alle komponentene i behandlingsregimet var komplett, var det ikke behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingstid.



Figur 2: Behandlingstid (ToT) fra KN-590: intervensjonsarm

Etterfølgende behandling i modellen er basert på KN-590-studien (Tabell 5). Ramucirumab og nivolumab var ikke inkludert i MSDs modell som etterfølgende behandling.

Tabell 5: Etterfølgende behandling i intervensjonsarmen

KN590 Trial	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin			
	140			
Patients with disease progression before trial database cut-off date(N)	n	%	Mean duration (days)	Mean duration (weeks)
Cisplatin	16	12,0%	59,3	8,5
Docetaxel	17	12,7%	47,1	6,7
5-FU	21	15,7%	61,1	8,7
Irinotecan hydrochloride	10	7,5%	30,7	4,4
Oksaliplatin	10	7,5%	78,1	11,2
Paclitaxel	47	35,2%	70,0	10,0
Source	KN590_HTA_PEM_Report_CPS10, Table 28			

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar forutsetningene som er lagt til grunn for dosering av pembrolizumab i MSD sitt base case. Legemiddelverket antar på bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter at pembrolizumab vil bli benyttet i kombinasjon med oksaliplatin i stedet for cisplatin. Legemiddelverket har derfor lagt dette til grunn med følgende dosering med oksaliplatin: 130mg/m² Q3W.

Som etterfølgende behandling har Legemiddelverket lagt til grunn bruk av immunterapi som rapportert i KN-590 studien (4%), dette var ikke inkludert i MSD sitt base case.

Legemiddelverket inkluderer testkostnader for testing av PD-L1 uttrykk i sin helseøkonomiske analyse da PD-L1 uttrykk undersøkes for å kunne behandle pasienter i henhold til indikasjon, dette er i samsvar med MSD sitt base case.

3.3. KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis benyttes det i all hovedsak oksaliplatin som platinabasert kjemoterapi til denne pasientgruppen. Cisplatin benyttes noe til pasienter med PEK, men bruken er på vei ned og erstattes av oksaliplatin. Oksaliplatin og cisplatin har sammenliknbar effekt, men ulik toksisitet. Platinabasert kjemoterapi (oksaliplatin eller cisplatin baserte kjemoterapikombinasjoner) vil være førstevalg ved behandling. Norske kliniske eksperter henviser til en nettverksmetaanalyse (16) som viser at kjemoterapikombinasjoner med mer enn en komponent er har bedre effekt enn monoterapi og at kombinasjoner som inneholdt 5-FU hadde bedre effekt enn kombinasjoner uten 5-FU.

Som andrelinjebehandling benyttes kjemoterapiregimer med irinotekan (Irinotecan/Folfiri/FLIRI) eller taksaner. Norske kliniske eksperter antar at 40-50 % av pasienter som mottar platinabasert kjemoterapi i førstelinje vil få andrelinjebehandling med irinotekanbasert kjemoterapikombinasjoner eller taksaner. I eventuell tredje linjebehandling benyttes det som ikke ble benyttet i andrelinje (irinotekan eller taksaner), dette vil være aktuelt for ca 10-20 % av pasientene.

Immunterapi blir benyttet i enkelte tilfeller ved individuell søknad. Enkelte sykehus tilbyr pasienter med MSI-H sykdom immunterapi i 2. linje etter progresjon på kjemoterapi. Immunterapi gis per i dag ikke i 1. linje utenfor en klinisk studie.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Komparatorarmen i KN-590-studien besto av placebo (saltvann) i kombinasjon med 5-FU og cisplatin hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon.

Doseringsregimet var: 5-FU 800 mg/m² på dag 1–5 pluss cisplatin 80 mg/m² på dag 1 hver 3. uke. Det gis maksimalt 6 sykluser med cisplatin og opptil 35 sykluser (2 år) med 5-FU.

Behandling ble gitt frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, sykdom, samtykke ble trukket tilbake, komplett respons, fullført 35 behandlingssykluser eller avsluttet behandling grunnet avvik fra protokoll eller administrative årsaker. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 5,8 måneder (STD 4,76).

I KN-590 studien ble det observert følgende relativ doseintensitet av kjemoterapikomponentene i komparatorarmen:

5-FU	76.9%
Cisplatin	65.2%

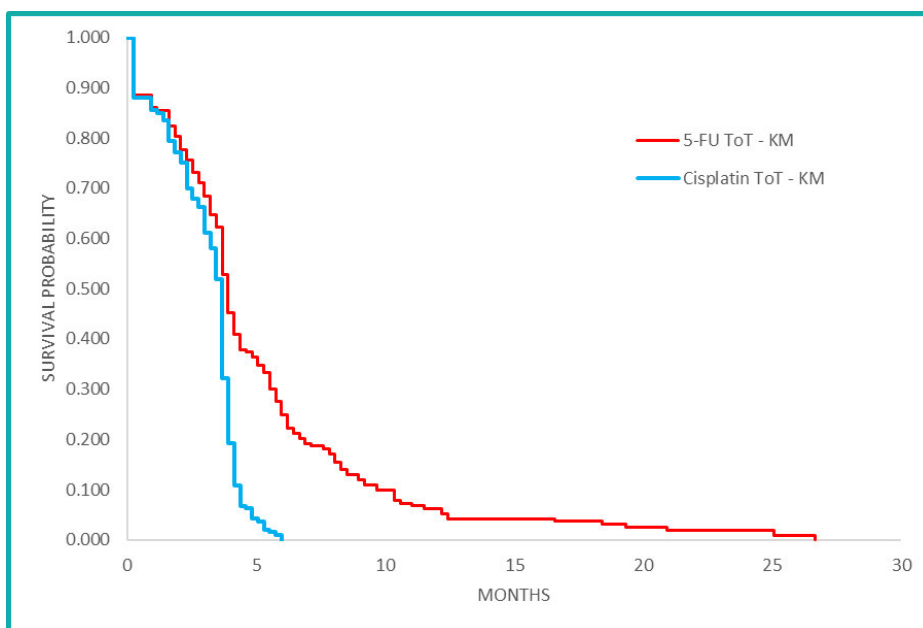
Norske kliniske eksperter bekrefter at doseringen og behandlingsslengde som er benyttet i studien er representativ for norsk klinisk praksis.

I norsk klinisk praksis benyttes det i all hovedsak oksaliplatin som platinabasert kjemoterapi til denne pasientgruppen. Cisplatin benyttes noe til pasienter med PEK, men bruken er på vei ned og erstattes av oksaliplatin.

I KN-590 studien fikk 12 % etterfølgende behandling med immunterapi.

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

Doseringen fra KN-590-studien ble brukt av MDS i sin base case modell. Behandlingslengden i den innsendte modellen er i henhold til tid på behandling basert på KN-590-studien (Figur 3). Ettersom Kaplan Meier-data for behandlingstid med alle komponentene i behandlingsregimet var komplett, var det ikke behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingstid.



Figur 3: Behandlingstid (ToT) fra KN-590: komparatorarm

Etterfølgende behandling i modellen er basert på KN-590-studien (Tabell 6). Ramucirumab og nivolumab var ikke inkludert i MSDs modell som etterfølgende behandling.

Tabell 6: Etterfølgende behandling i komparatorarmen

KN590 Trial	5-FU + cisplatin			
Patients with disease progression before trial database cut-off date(N)	174			
	n	%	Mean duration (days)	Mean duration (weeks)
Cisplatin	12	7,8%	82,2	11,7
Docetaxel	16	10,4%	40,4	5,8
5-FU	15	9,7%	125,5	17,9
Irinotecan hydrochloride	15	9,7%	72,3	10,3
Oksaliplatin	8	5,2%	179,2	25,6
Paclitaxel	52	33,7%	122,5	17,5
Source	KN590 HTA PEM Report CPS10, Table 28			

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis vil det i hovedsak bli benyttet oksaliplatin i stedet for cisplatin grunnet toksisitet. Norske kliniske eksperter viser til sammenliknbar effekt på cisplatin og oksaliplatin og på de ulike kjemoterapikombinasjonen som benyttes i norsk klinisk praksis, Legemiddelverket har konferert med norske kliniske eksperter mtp dosering. Legemiddelverket aksepterer at komparatorarmen i KN-590 studien kan benyttes for å reflektere effekten av de kjemoterapikombinasjonen som benyttes i dagens praksis i Norge.

Som etterfølgende behandling har Legemiddelverket lagt til grunn bruk av immunterapi som rapportert i KN-590 studien (12%), dette var ikke inkludert i MSD sitt base case. Norske kliniske eksperter vil i noen tilfeller søke om bruk av sjekkpunktshemmere til enkelte pasienter, på enkelte sykehus er sjekkpunktshemmere tatt i bruk hos pasienter med MSI-H fenotypisk spiserørskreft. Legemiddelverket antar at 12% derfor kan være representativt for norsk klinisk praksis.

3.4. UTFALLSMÅL

Utfallsmålene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen er total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), tid på behandling (TOT), sikkerhet og livskvalitetsdata. Effektdataene som ligger til grunn for utfallsmålene er basert på data fra KN-590 (datakutt 2. juli 2020, IA1). De helseøkonomiske analysene er kun gjort på data fra pasienter med PD-L1 CPS score ≥ 10 (n=383). Legemiddelverket presenterer også separate data for de to histologiske subtypene plateepitelkarsinom (PEK) og adenokarsinom (AK).

KN-590-studien var designet for å kunne undersøke effekt og sikkerhet av pembrolizumab pluss kjemoterapi i flere subpopulasjoner, blant annet i alle pasienter med CPS ≥ 10 og i den histologiske subtypen PEK. Legemiddelverket presiserer at KN-590-studien ikke var designet for å undersøke effekt av pembrolizumab pluss kjemoterapi i subtypen AK som separat subpopulasjon. AK er den dominerende histologiske subtypen i norsk klinisk praksis.

3.4.1. Effekt

Utfallsmålene i KN-590-studien var:

- Totaloverlevelse (OS) (tid fra randomisering til død uavhengig av årsak) i pasienter med PEK, pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , pasienter med PEK i spiserør og PD-L1 CPS ≥ 10 , og i alle randomiserte pasienter.
- Progresjonsfri overlevelse (PFS) (tid fra randomisering til sykdomsprogresjon eller død) etter RECIST v1.1 i pasienter med PEK, pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 og i alle randomiserte pasienter.

Legemiddelverket har fått ettersendt PFS og OS data fra IA1 datakuttet for pasienter med adenokarsinom i spiserør og PD-L1 CPS ≥ 10 .

Markedsføringstillatelsen innebefatter kun pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 og det er kun denne populasjonen som er metodevurdert.

Innsendt klinisk dokumentasjon

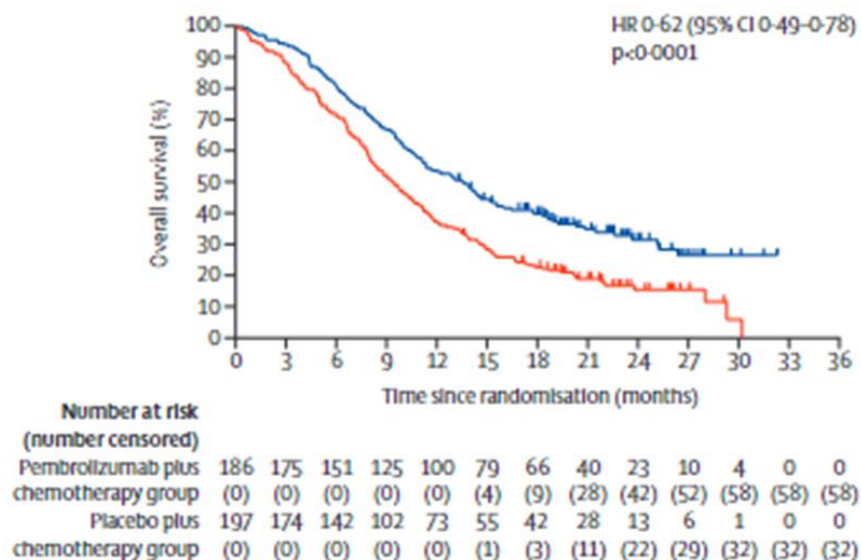
Tabell 7: OS resultater fra KN-590

	PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 186 vs n = 197)		PEK PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 143 vs n = 143)		AK PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 43 vs n = 54)		Alle pasienter (n = 373 vs n = 376)	
	Median OS (mnd)		Median OS (mnd)		Median OS (mnd)		Median OS (mnd)	
Pembrolizumab + cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU)	13,5 mnd	HR: 0.62 [95% KI: 0,49-0,78]	13,9 mnd	HR: 0,57 [95% KI 0,43–0,75] p<0.0001	12,1 mnd	HR: 0.83 [95% KI 0.52-1.34]	12,4 mnd	HR: 0,73 [95% CI: 0,62-0,86] p<0,0001
vs	vs	p<0.0001	vs		vs	p=0,2225	vs	
Cisplatin + 5-FU	9,4 mnd		8,8 mnd		10,7 mnd		9,8 mnd	

Resultater for OS

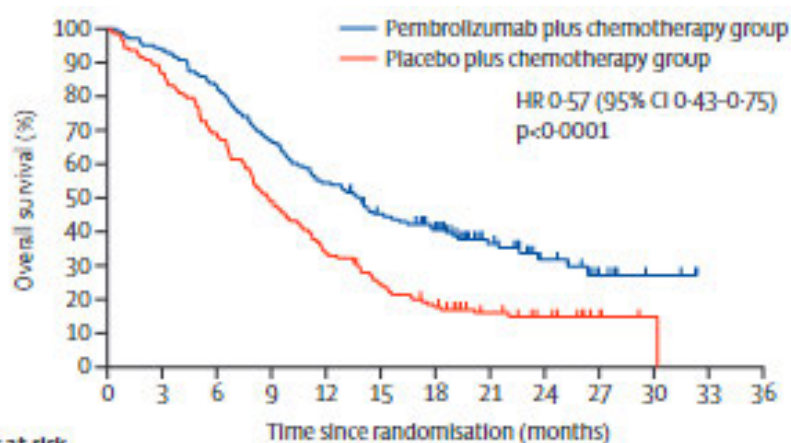
Ved første datakutt, IA1 (median oppfølging på 22,6 måneder), viste kombinasjonen av pembrolizumab og kjemoterapi bedret median OS sammenlignet med komparator hos den samlede pasientpopulasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 og hos pasienter med PEK og PD-L1 CPS ≥ 10 .

Som vist i Tabell 7, var forskjellen i median OS for pasienter som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi statistisk signifikant høyere enn komparator, som kun fikk kjemoterapi, i alle grupper bortsett fra pasienter med AK og PD-L1 CPS ≥ 10 (p=0,2).



Figur 4: Kaplan-Meier estimat av OS hentet fra KN-590, alle PD-L1 CPS ≥ 10 (IA1, juli 2020) (1)

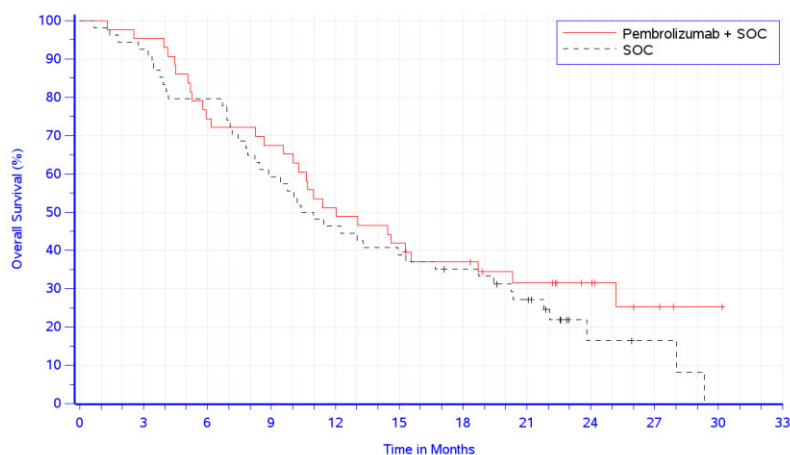
For pasienter (uavhengig av histologisk subtype) med PD-L1 CPS ≥ 10 var median OS på 13,5 måneder ved behandling med pembrolizumab pluss kjemoterapi, sammenliknet med 9,4 måneder med behandling med kjemoterapi alene, HR: 0,62 med $p < 0,0001$. MSD har sendt Legemiddelverket resultater fra et nytt datakutt for denne studien fra juli 2021, etter ytterligere 12 måneder oppfølging, for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 . Data for overlevelse for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra dette datakuttet viser median OS på 13,6 måneder for intervensjonsarmen mot 9,4 i komparatorarmen, HR: 0,64 [95% KI 0,51-0,80]. Resultatene for OS fra siste datakutt ble ifølge MSD ikke hypotesetestet, da studien hadde positive resultater ved forrige datakutt (juli 2020).



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Number at risk (number censored)													
Pembrolizumab plus chemotherapy group	143 (0)	134 (0)	119 (0)	96 (0)	78 (0)	61 (4)	51 (8)	29 (25)	16 (35)	7 (42)	3 (46)	0 (49)	0 (49)
Placebo plus chemotherapy group	143 (0)	124 (0)	99 (0)	70 (0)	48 (0)	34 (1)	24 (2)	15 (9)	10 (13)	4 (19)	1 (22)	0 (22)	0 (22)

Figur 5: Kaplan-Meier estimat av OS hentet fra Keynote 590, PEK PD-L1 CPS ≥ 10 (IA1, juli 2020) (1)

Resultatene fra KN-590 viste en høyere median OS for pasienter med PEK og PD-L1 CPS ≥ 10 som ble behandlet med pembrolizumab pluss kjemoterapi sammenliknet med komparator som var kjemoterapi alene, resultatene var statistisk signifikante.



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Number at risk												
Pembrolizumab + SOC	43	41	32	29	22	18	15	11	7	3	1	0
SOC	54	50	43	32	25	21	18	13	3	2	0	0

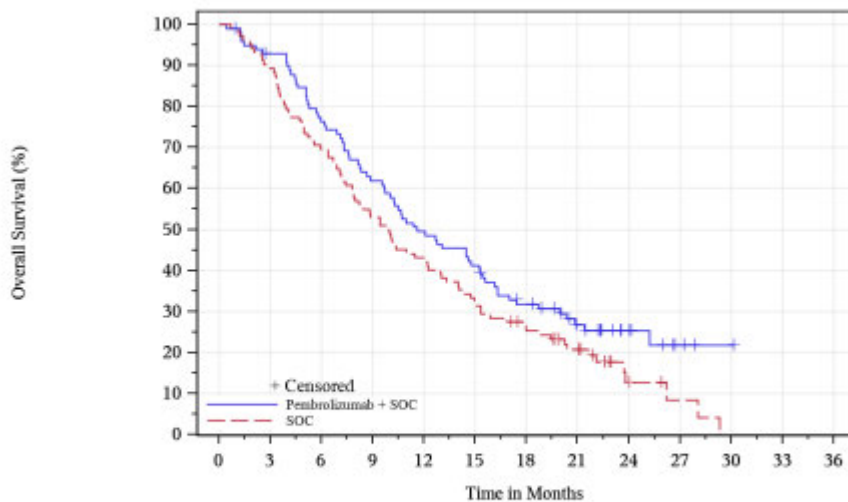
Database Cutoff Date: 02.JUL2020

Figur 6: Kaplan-Meier estimat av OS - AK PD-L1 CPS ≥ 10 , Kilde: upubliserte data fra MSD

Legemiddelverket fikk etter forespørsel tilsendt effektdata for AK med PD-L1 CPS ≥ 10 . For pasienter med AK og PD-L1 CPS ≥ 10 var median OS på 12,1 mnd mot 10,7 for henholdsvis intervensjon- og

komparatorarmen, med HR 0,83 og $p = 0,2225$ som ikke er statistisk signifikant. KN-590 studien var ikke designet med statistisk styrke for å kunne analysere denne subgruppen.

Overall Survival



Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	99	90	74	60	48	40	29	18	9	3	1	0	0
SOC	102	91	71	54	44	33	25	17	5	2	0	0	0

Figur 7 :Kaplan-Meier estimat av OS - AK totalpopulasjon Kilde: EPAR

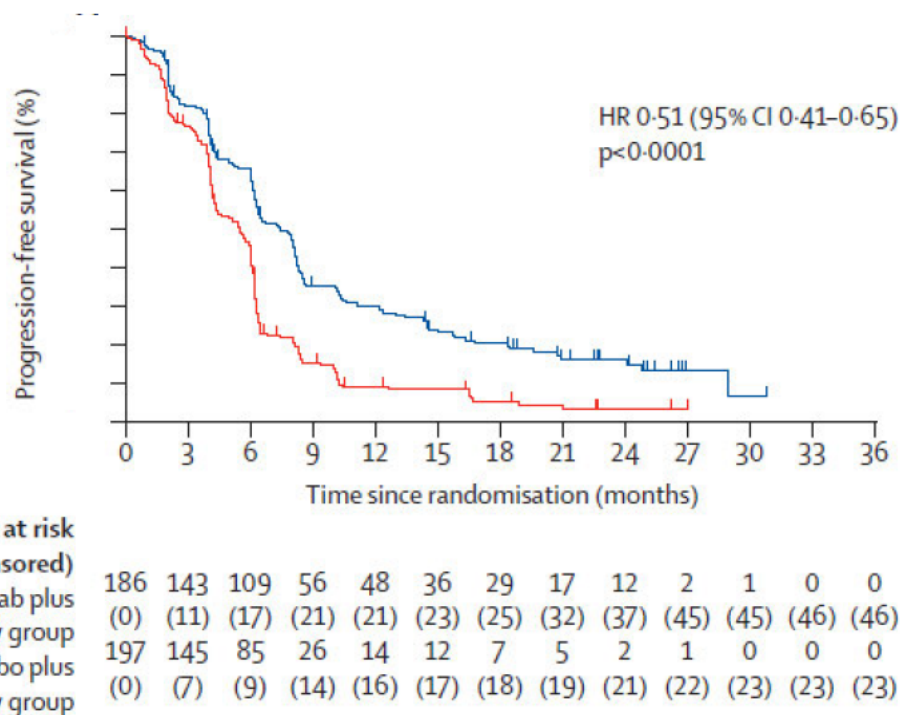
For å illustrere usikkerheten i subpopulasjonen av pasienter som hadde AK og PD-L1 CPS ≥ 10 , har Legemiddelverket også inkludert KM estimat for totalpopulasjonen av pasienter med AK. Sammenlikning av kurvene viser at OS gevinsten som vises i totalpopulasjonen (Figur 7) ikke kan observeres i subpopulasjonen som både har AK og PD-L1 CPS ≥ 10 (Figur 6). En slik «destabilisering» i overlevelseskurvene kan bero på bias i prognostiske faktorer når pasientene selekteres på en postrandomiseringsvariabel.

Resultater for PFS

Tabell 8: PFS resultater fra KN-590

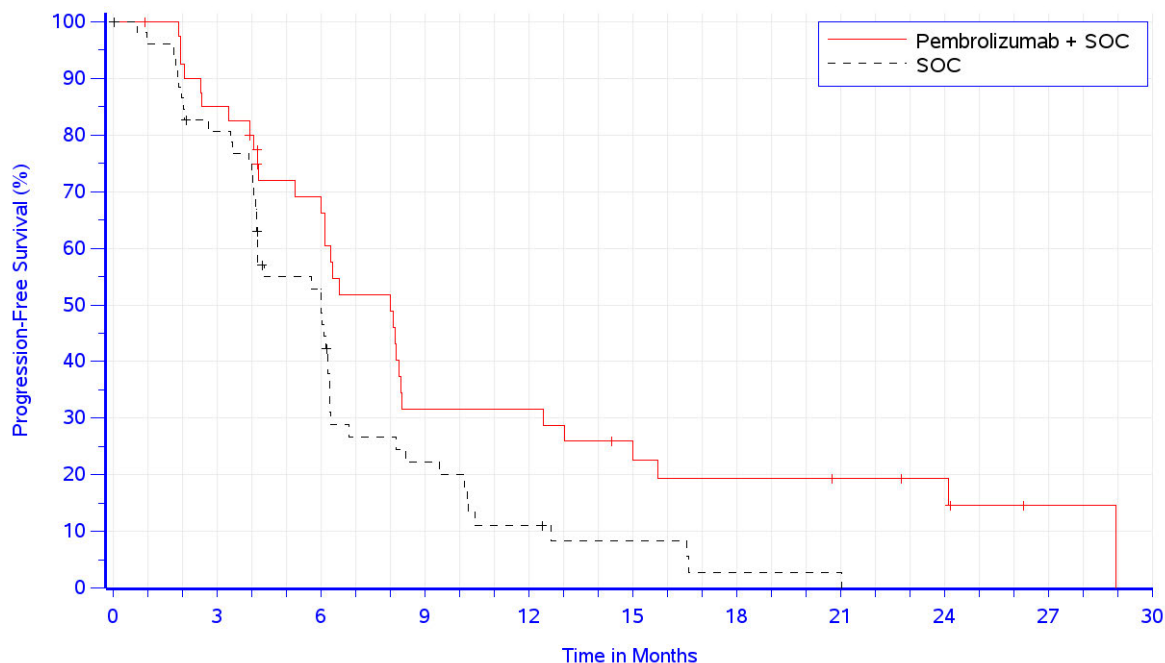
	PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 186 vs n = 197)		PEK: PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 143 vs n = 143)		AK: PD-L1 CPS ≥ 10 (n = 43 vs n = 54)		Alle pasienter (n = 373 vs n = 376)	
	Median PFS (mnd)		Median PFS (mnd)		Median PFS (mnd)		Median PFS (mnd)	
Pembrolizumab + cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU)	7,5 mnd	HR: 0,51	7,3 mnd	HR: 0.53	8 mnd	HR 0.49	6,3 mnd	HR: 0,65
Vs	vs	[95% CI: 0,41–0,65]; p<0,0001)	Vs	(95% CI:0.40-0.69)	Vs	(95% CI: 0.30-0.81) p = 0,0023	vs	[95% CI: 0,55–0,76]; p<0,0001
Cisplatin + 5-FU	5,5 mnd		5,4 mnd		6 mnd		5,8 mnd;	

Det var statistisk signifikant økt PFS for pasientene som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med komparator, som kun fikk kjemoterapi, i alle subpopulasjoner bortsett fra pasienter med AK og PD-L1 CPS ≥ 10 .



Figur 8: Kaplan-Meier kurver for PFS for alle med PD-L1 CPS ≥ 10 , fra KN-590(1)

For pasienter (uavhengig av histologisk subtype) med PD-L1 CPS ≥ 10 var median PFS på 7,5 måneder ved behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, mot 5,5 måneder med behandling med kjemoterapi alene, HR: 0,51, p< 0,0001.



Number at risk

Pembrolizumab + SOC

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab + SOC	43	34	24	11	11	8	6	5	4	1	0
SOC	54	41	25	10	5	3	1	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020

Figur 9: Kaplan-Meier kurver for PFS for AK-populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 , upubliserte data fra KN-590

For AK-populasjonen ble det observert median PFS på 8 måneder ved behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi mot 6 måneder ved behandling med kjemoterapi alene, HR 0,49, $p = 0,0023$. KN-590 studien var ikke designet med statistisk styrke for å kunne analysere denne subgruppen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar bruk av studiedata fra KN-590 studien for å estimere effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ved metastatisk spiserørskreft, men vil påpeke at det er usikkerhet knyttet til overførbarheten av disse resultatene til den norske pasientpopulasjonen. KN-590 studien er hovedsakelig basert på pasienter med PEK og kun 27% av studiepasientene har AK, mens hos norske pasienter utgjør AK 75-80% av tilfellene. Det er problematisk å bruke effektdata for PEK til å estimere effekten for AK, spesielt når studien viser lavere effekt for AK enn for PEK.

Legemiddelverket har fått tilsendt effektdata for AK-populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 , disse resultatene viser en numerisk mindre forskjell fra komparator for OS ved behandling med pembrolizumab pluss kjemoterapi, resultatet er heller ikke statistisk signifikant. Legemiddelverket har bedt MSD om å ettersende AK populasjonen som en egen subgruppe i den helseøkonomiske modellen, noe de ikke har ønsket å gjøre. Pasientgruppen med AK og PD-L1 CPS ≥ 10 er liten og mangler derfor statistisk styrke, men resultatene fra KN-590 viser betydelig mindre effekt på OS for denne gruppen (HR 0,83) enn for de øvrige subpopulasjonene som er undersøkt

Legemiddelverket ønsker å påpeke at resultatene for AK populasjonen med høyt uttrykk av PD-L1 er beheftet med stor usikkerhet. KN-590-studien er ikke designet for å se på effekten i subpopulasjonen med AK separat, og når man i tillegg trekker ut subgruppen med PD-L1 CPS ≥ 10 blir effektestimaterne enda mer usikre. Pasientene ble ikke stratifisert på PD-L1 uttrykk og en slik post-hoc analyse vil derfor kunne medføre ubalanse i baseline karakteristika som har en innvirkning på effektestimaterne.

For hele AK populasjonen uavhengig av PD-L1 uttrykk, viser OS kurvene en tydeligere effektforskjell enn for AK populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 . Dette kan tyde på at det blir en ubalanse i pasientpopulasjonen når kun pasienter med høyt PD-L1 uttrykk selekteres da det ikke er biologisk plausibelt at pasienter med lavt PD-L1 uttrykk har en bedre respons til en PD-1 hemmer enn pasienter med høyt uttrykk av PD-L1. Baseline karakteristika for AK populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 viser at andelen eldre pasienter (over 65 år) og gjennomsnittsalderen er noe høyere i intervensjons-armen enn i kontroll-armen og det er også en høyere andel av pasientene i kontroll-armen som mottar etterfølgende behandling, da særlig immunterapi. Dette kan ha en innvirkning på overlevelsen til pasientene i de to studie-armene, som underestimerer effekten i pembrolizumab-armen.

PFS resultatene for pasienter med AK og PD-L1 CPS ≥ 10 gir en HR som er i samme størrelses orden som for PEK. Forskjellen er ikke signifikant, men det er sannsynligvis fordi pasientantallet er lavt og derfor sannsynligvis beror på lavt pasientantall.

Legemiddelverket anser overførbarheten av effektdata fra KN-590 til den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis som usikker grunnet ulik fordeling av subpopulasjoner. Det er en betydelig forskjell i resultatene i KN-590 studien for de to ulike subpopulasjonene PEK og AK, og den statistisk signifikante økte overlevelsesgevinsten observert i totalpopulasjonen drives av effekten i PEK populasjonen. Dette peker i retning av at den relative effekten mellom behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen vil være overestimert sammenlignet med det som forventes for den norske pasientpopulasjonen med spiserørskreft. Dette er en vesentlig svakhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket ønsker likevel å presisere at resultatene for AK-populasjonen er usikre grunnet design på studien.

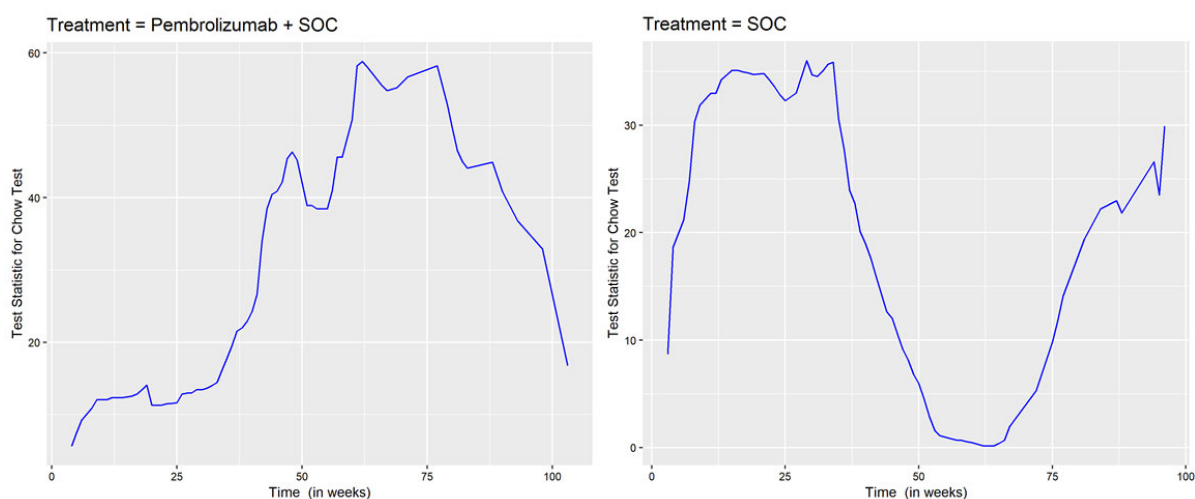
Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata i *partitioned survival*-modellen er basert på KN-590, PD-L1+ (CPS ≥ 10)- populasjonen, datakutt 2. juli 2020 med median oppfølgingstid på 22,6 måneder. Ved dette datakuttet var OS-data umodne da bare 75,5% (289/383) av pasientene var døde.

Parametriske overlevelsesfunksjoner ble tilpasset BICR-vurdert PFS og OS Kaplan-Meier (KM) data for å ekstrapolere overlevelse over tidshorizonten i CUA-modellen. Behandlingstid (ToT) trengte ikke å bli ekstrapolert ettersom fullstendige KM-kurver var tilgjengelige. MSD baserte utvalget av de parametriske overlevelsesfunksjonene på visuell og statistisk passform (dvs. laveste AIC (Akaike -informasjonskriterium) og BIC (Bayesiansk informasjonskriterium)) samt klinisk plausibilitet. Gitt tilgjengeligheten av IPD (eng. *individual patient data*) og de forskjellige virkningsmekanismene til pembrolizumab og kjemoterapi, ble parametriske overlevelsesmodeller tilpasset hver behandlingsarm, da denne tilnærmingen krevde færre antakelser enn felles tilpassede modeller. Fullparametriske modeller, så vel som *piecewise* modeller, ble vurdert. OS- og PFS-ekstrapoleringer ble validert av britiske kliniske eksperter (ad-board utført av MSD UK).

Ekstrapolering av totaloverlevelse (OS)

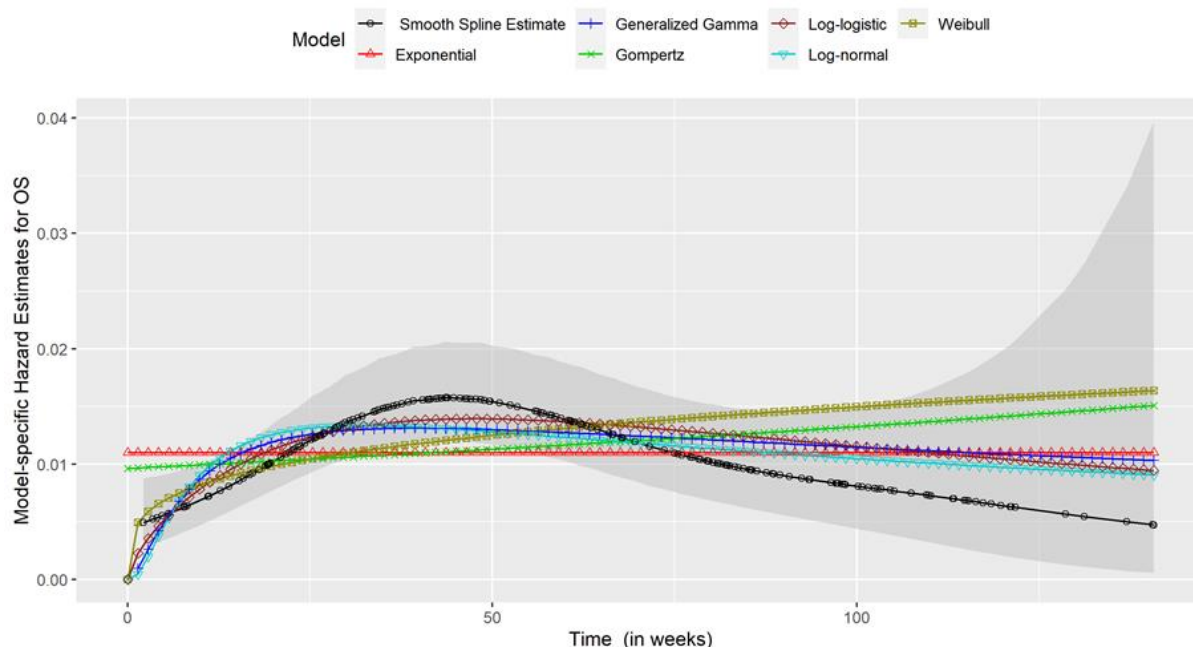
I følge MSD har fullparametriske modeller dårlig tilpasning til KM-data. I stedet valgte firmaet å tilpasse *piecewise* modeller der KM-data brukes frem til uke 40, og en parametriske funksjon basert på KM-halen brukes til å modellere OS over tidshorizonten i CUA-modellen. Et 40-ukers tidspunkt ble valgt basert på de strukturelle endringene foreslått av Chow-testene (Figur 10) basert på observerte KM-data og det ikke-parametriske *smoothed* hasardplottet (Figur 11). Litteratur antyder at 5-års total overlevelse for stadium IV spiserørskreft før immunterapi blir tilgjengelig er rundt 5 % (17, 18). Den mest passende full loglogistiskdistribusjonen underestimerte 5-års overlevelse for komparatorarmen, og undervurderte også sannsynligvis 5-års overlevelsesraten for intervensjonsarmen, som forventes å være over 10 % basert på vurderinger fra kliniske eksperter (ad-board utført av MSD UK). I tillegg var ikke hasardfunksjonen til fullparametriske modeller på linje med den empiriske hasarden fra uke 75 (Figur 11).



Key: 5-FU, fluorouracil; CPS, combined positive score; OS, overall survival; PD-L1+, programmed death-ligand 1-positive; SOC, standard of care.

Figur 10: Plott av Chow -teststatistikker for å oppdage bruddpunkter i OS for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin (til venstre) eller FU + cisplatin (til høyre), KN-590, PD-L1+ (CPS \geq 10) populasjonen

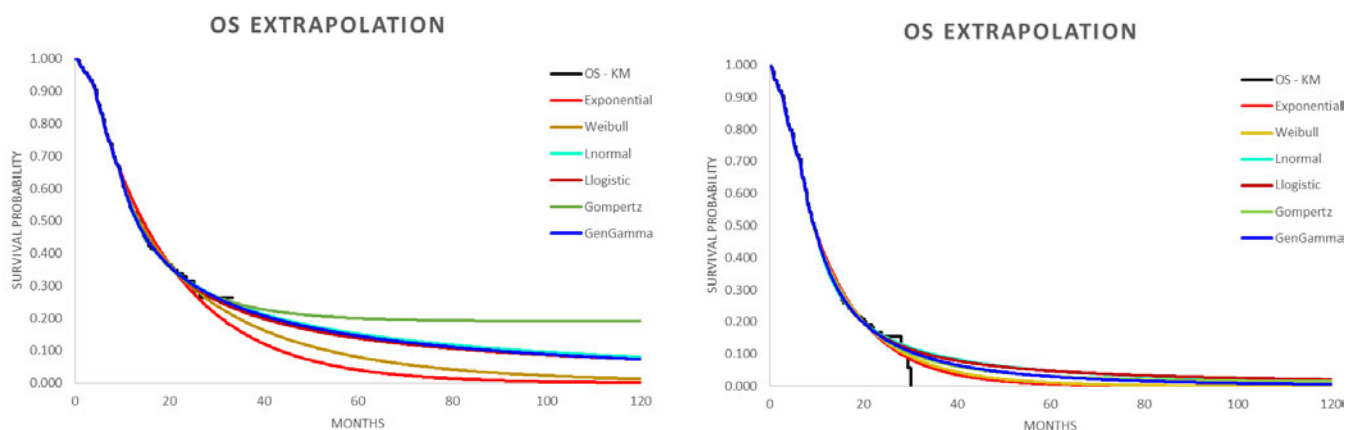
Pembrolizumab + SOC



Note: The shaded area refers to 95% CIs for the smooth spline estimates.

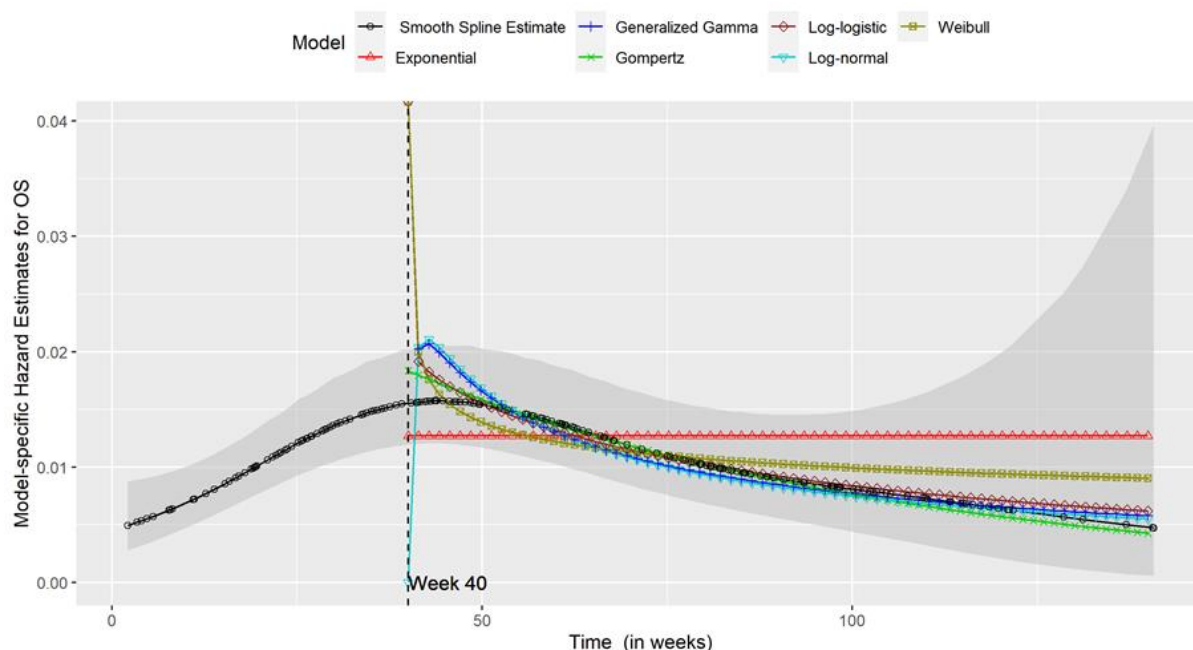
Figur 11: Smoothed hazardplot av de observerte OS-dataene fra KN-590 med plot av hazardfunksjoner for fullparametriske fordelinger for pembrolizumab + SOC, PD-L1+ (CPS ≥ 10) populasjonen

MSD valgte *piecewise* lognormal i begge armer på grunn av den beste matematiske passformen med tanke på AIC og BIC og god visuell passform (Figur 12). Videre ble den lognormale modellen vist som den best tilpassede kurven for å beskrive trenden i hazarden som vist i Figur 13.



Figur 12: MSD sin base case: OS for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin (til venstre) og 5-FU + cisplatin (til høyre) ekstrapolert med *piecewise* lognormal med 40-ukers tidspunkt, PD-L1+ (CPS ≥ 10) populasjonen

Pembrolizumab + SOC

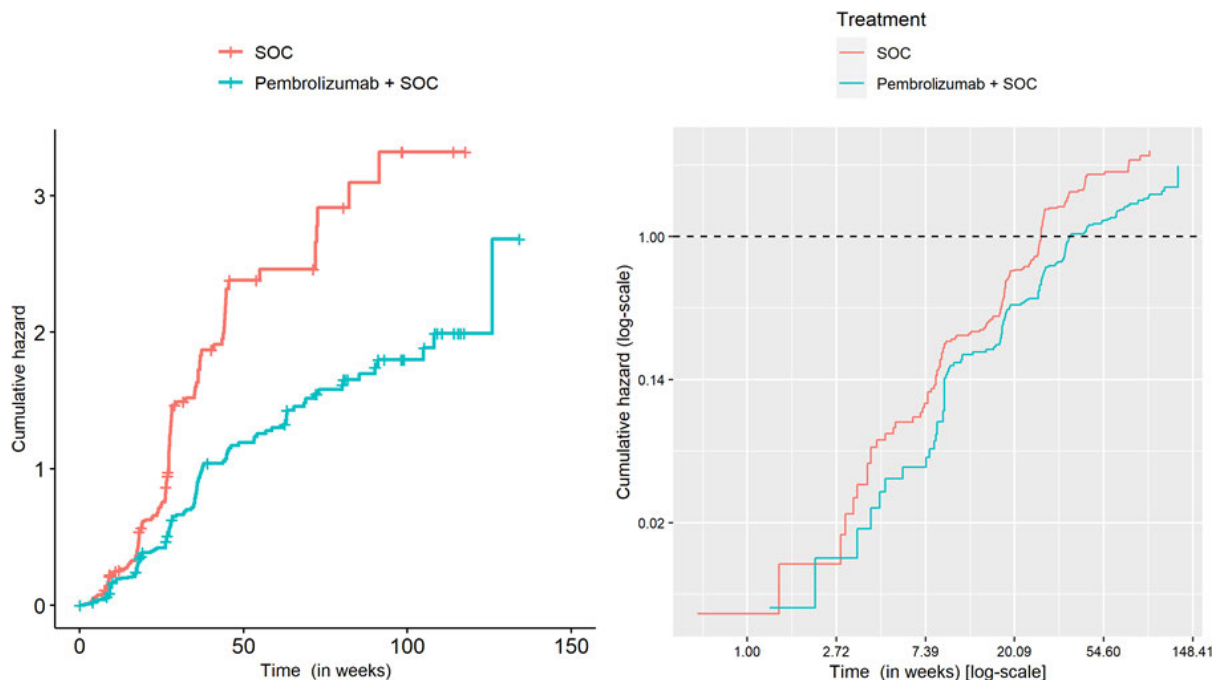


Note: the shaded area refers to 95% CIs for the smooth spline estimates.

Figur 13: Smoothed hazard plot av de observerte OS-dataene fra KN-590 med plott av hasardfunksjoner for *piecewise* fordelinger for Pembrolizumab + SOC, PD-L1+ (CPS ≥ 10) populasjonen

Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse (PFS)

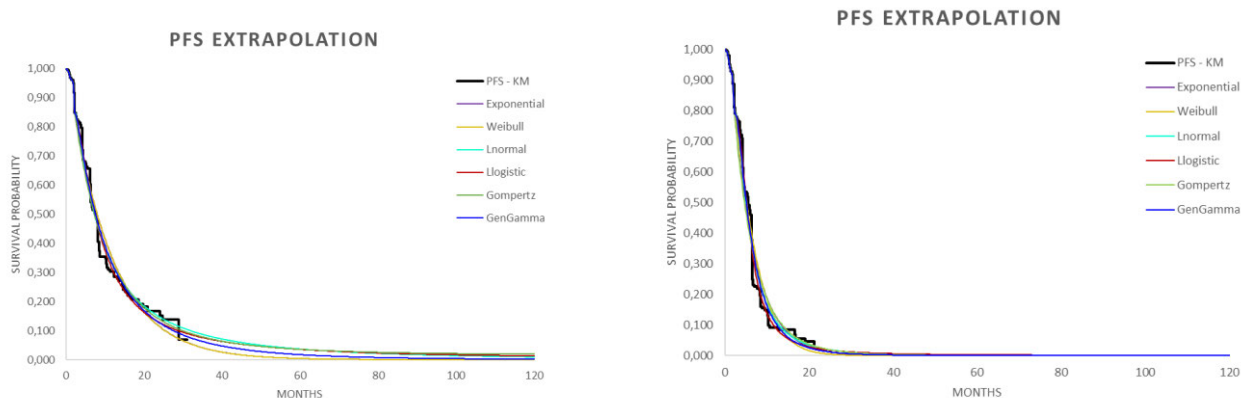
MSD valgte å tilpasse en *piecewise* modell uavhengig til hver arm. Basert på KN-590-protokollen, ble den første planlagte vurdering av tumoravbildning utført ved uke 9 (± 1 uke) og visuell inspeksjon av PFS KM-data avslørte et bratt fall mellom randomisering og uke 10 i begge armer. Derfor ble *piecewise* modeller med 10-ukers tidspunkt valgt som base case da de stemmer overens med den første planlagte tumoravbildningsvurderingen i studien og har plausible langsiktige ekstrapoleringer basert på validering av kliniske eksperter (ad-board utført av MSD UK). PFS er ikke en nøkkeldriver for modellresultater basert på utførte sensitivitets- og scenarioanalyser.



Key: SOC, standard of care.

Figur 14: (Log-)kumulative hasard plot av PFS fra KN-590, PD-L1+ (CPS ≥ 10) populasjonen

MSD valgte *piecewise* loglogistisk for begge armer på grunn av den beste matematiske passformen og god visuell passform (Figur 15). Den anslåtte 5-års progresjonsfrie andelen på 3,5 % for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin og 0,4 % for 5-FU + cisplatin ble ansett som plausibel av kliniske eksperter.

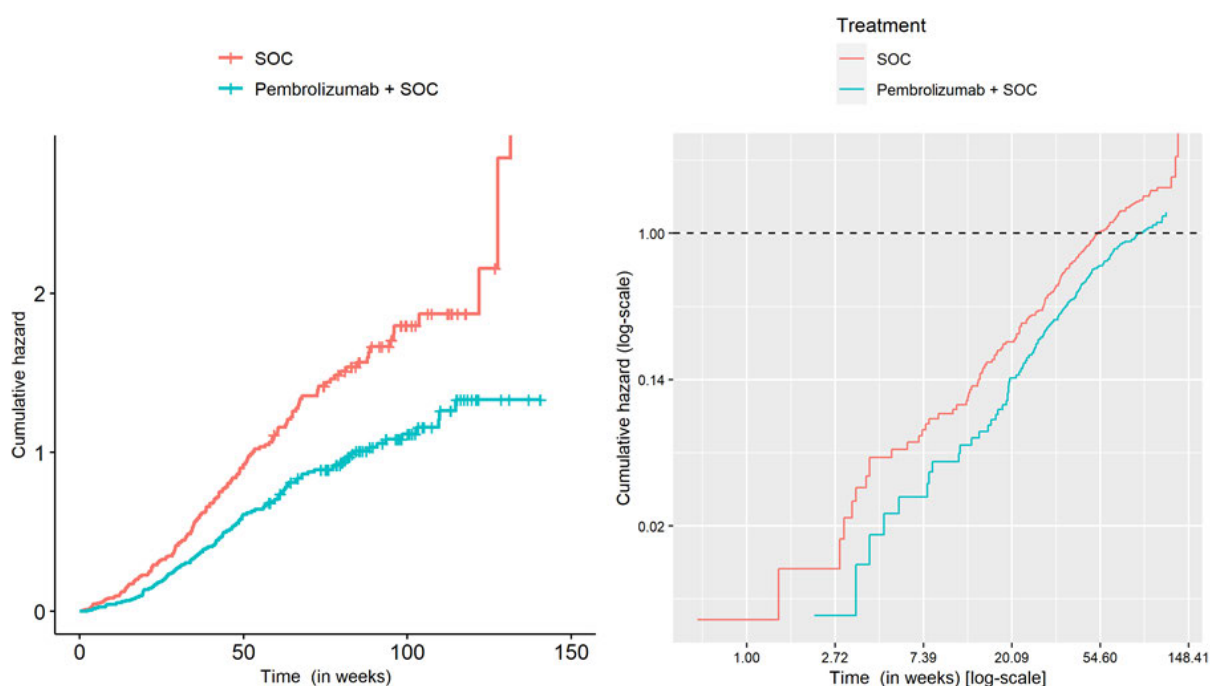


Figur 15: MSD sin base case: PFS for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin (til venstre) og 5-FU + cisplatin (til høyre) ekstrapolert med *piecewise* loglogistisk med 10-ukers tidspunkt, PD-L1+ (CPS ≥ 10) populasjonen

Legemiddelverkets vurdering

Ekstrapolering av OS

MSD valgte å tilpasse parametriske funksjoner uavhengig til hver arm på grunn av den forskjellige virkningsmekanismen og færre antakelser sammenlignet med fellesmodellering via en konstant behandlingseffekt. Det log-kumulative hasardplottet viser parallelle kurver som indikerer at fellesmodellering av OS kan være hensiktsmessig (Figur 16). Plottet basert på Schoenfeld residualer og den globale testen (ikke vist) bekrefter også at antakelsen om proporsjonal hasard (PH) holder. Til tross for det tillater ikke CUA-modellen fellesmodellering som anses som en begrensning. Quantile-Quantile-plottet som kreves i Legemiddelverkets retningslinjer for vurdering av egnetheten til en fellestilpasset AFT (eng. *accelerated failure time*)-modell er ikke presentert. Med tanke på den visuelle tilpasningen til de uavhengige modellene (diskutert senere i denne delen), anså Legemiddelverket det som hensiktsmessig å ekskludere fellestilpassede modeller (både PH og AFT).

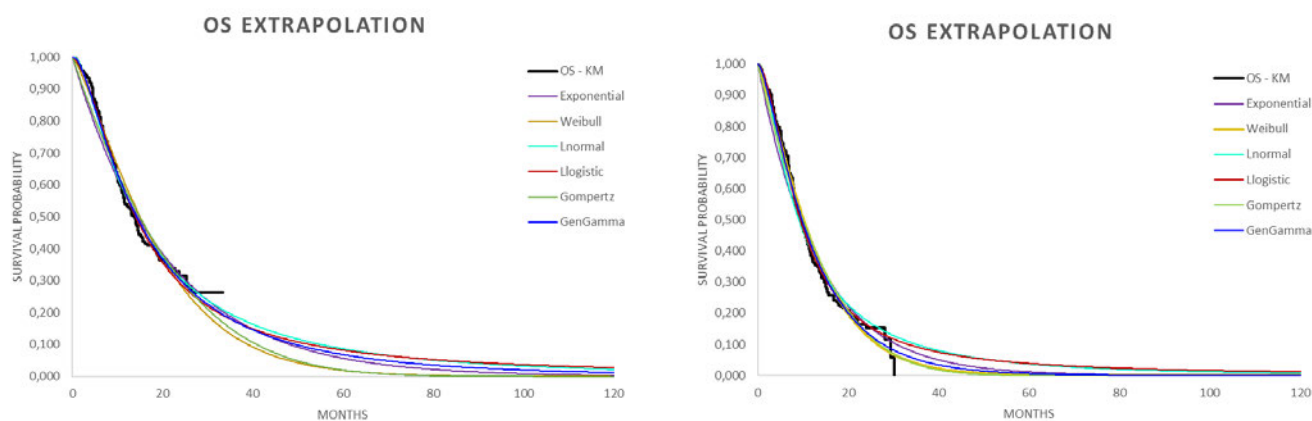


Figur 16: (Log-) kumulative hasard plott av OS fra KN-590, PD-L1+ (CPS \geq 10) populasjonen

Legemiddelverket er enig i at *piecewise* lognormal gir god visuell tilpasning til begge armer og at 5-års overlevelse i 5-FU + cisplatin-armen på 5 % stemmer overens med litteraturen. Den anslåtte 5-års overlevelsen på 15 % i pembrolizumab + 5-FU + cisplatin-armen ser også ut til å være akseptabel av britiske klinikere. Legemiddelverket er imidlertid ikke helt enig i modelleringsmetoden som brukes av MSD. *Piecewise* funksjoner er mer fleksible enn fullparametriske funksjoner og vil alltid gi en bedre visuell tilpasning fordi de kun er tilpasset en del av KM-data. Fordi disse funksjonene er avhengige av halen av KM-kurven som er sterkt sensurert (se Figur 4), anses ekstrapoleringene som mer usikre enn når alle KM-dataene brukes. Legemiddelverket støtter vanligvis bruk av fleksible parametriske funksjoner når det er en klar endring i den kumulative hasarden, men dette er ikke tilfellet her (Figur 16). I stedet presenterte

MSD Chow-teststatistikken som viser en endring i mønsteret, men det er ikke klart hvordan disse plottene skal tolkes (Figur 10). For pembrolizumab + 5-FU + cisplatin skjer toppen ved ca. uke 60, som er senere enn det valgte tidspunktet på 40 uker. For 5-FU + cisplatin er plottet usikkert da mønsteret endres flere ganger. Derfor anses tidspunktet for tilpassing av en parametriske hale på 40 uker som vilkårlig.

Følgelig har Legemiddelverket utforsket tilpassing av fullparametriske funksjoner. Loglogistisk hadde den beste matematiske tilpasningen til begge armer, men den undervurderte OS i pembrolizumab + 5-FU + cisplatin-armen. Lognormal (nest laveste AIC) ga mye bedre passform i intervensjonsarmen (Figur 17). Estimert 5-års overlevelse med lognormal i intervensjonsarmen var 8 % mot 4 % for komparatorarmen hvor loglogistisk ble brukt. MSD hevder at hasarden ved fullparametriske funksjoner ikke er på linje med den *smoothed* hasarden basert på KM-dataen (Figur 11). Legemiddelverket er enig i at dette er tilfellet, men bemerker at de brede 95 % konfidensintervallene indikerer høyst variabel hasard fra uke 100, og at lognormal er plassert godt innenfor grensene. Til slutt er den teoretiske formen til lognormal hazardfunksjonen, som kan øke og deretter reduseres, lik som den *smoothed* hasardformen til KM-dataene.



Figur 17: Tilpasning av fullparametriske funksjoner til OS KM data; OS for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin (til venstre) og 5-FU + cisplatin (til høyre), PD-L1+ (CPS \geq 10) populasjonen

Totalt sett er Legemiddelverket enig i at *piecewise* funksjoner gir en bedre visuell tilpasning enn fullparametriske funksjoner, men kravet for bruk av disse funksjonene (en tydelig endring i hasardmønsteret) er ikke oppfylt, og derfor anses tidspunktet på 40 uker som vilkårlig. De utvalgte *piecewise* modellene gir en mer optimistisk overlevelse ettersom de stoler på halen og ignorerer de første 40 ukene med KM-data. Valget av en parametriske modell har stor innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene. Tatt i betraktning alle argumentene presentert ovenfor, valgte Legemiddelverket å bruke et gjennomsnittlig estimat av OS der OS er estimert med likt vektet *piecewise* lognormal og full lognormal i pembrolizumab + 5-FU + cisplatin-armen, og med likt vektet *piecewise* lognormal og full loglogistisk i 5-FU + cisplatin-armen.

Ekstrapolering av PFS

CUA-modellen tillater ikke fullparametrisering av PFS. I stedet er kun *piecewise* modeller med 2 tidspunktalternativer tilgjengelige. Mangelen på fleksibilitet anses som en begrensning i modellering av PFS-effekten. Men gitt at KM-dataene er nesten fullt modne med svært begrenset sensurering, er det ikke forventet at fullparametrisering vil endre kostnadseffektivitetsresultatene i stor grad. Faktisk viser Figur 15 at bruken av forskjellige *piecewise* modeller resulterer i svært like anslag.

MSD valgte *piecewise* loglogistisk med 10 -ukers tidspunkt. Den første planlagte tumoravbildningsvurderingen ble utført på det tidspunktet, og firmaet fant ikke de første 10 ukene informative for å drive PFS-projeksjoner. Legemiddelverket er enig i at endringen i hasarden kan observeres på det tidspunktet, men trinnvise overlevelseskurver (og dermed kumulative hasardkurver, Figur 14) er vanlige for PFS der vurderinger er regelmessige. På den måten kan et hvilket som helst annet «trinn» velges i stedet. Likevel aksepterer Legemiddelverket MSDs valg av *piecewise* loglogistisk da funksjonen hadde den klart beste matematiske tilpasningen (7 poeng forskjell i AIC til generalisert gamma i intervensjonsarmen) og god visuell tilpasning til KM-data. *Piecewise* generalisert gamma ble testet i en scenarioanalyse, men har liten innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene.

3.4.2. Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger ble vurdert for alle pasienter som var inkludert i KN590 studien uavhengig av PD-L1 uttrykk og som mottok minst én dose med pembrolizumab. Alle pasientene som mottok pembrolizumab pluss kjemoterapi og nesten alle av pasientene (99 %) som mottok placebo pluss kjemoterapi i KN-590-studien rapporterte bivirkninger (AE). Disse uønskede medisinske hendelsene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 86 % av pasientene i intervensjonsarmen og hos 83 % av pasientene i komparatorarmen.

De vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3+) i KN-590 studien var redusert nøytrofiltall (24% i intervensjonsarmen vs. 17% i komparatorarmen), anemi (17% i intervensjonsarmen vs. 22% i komparatorarmen), og nøytropeni (15% i intervensjonsarmen vs. 16% i komparatorarmen). Tabell 9 viser en oversikt over rapporterte bivirkninger i KN-590-studien.

Tabell 9: Bivirkninger i KN-590-studien (1)

	Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=370)		Placebo plus chemotherapy group (n=370)	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
Any adverse event	370 (100%)	318 (86%)	368 (99%)	308 (83%)
Treatment-related adverse events*				
Nausea	233 (63%)	26 (7%)	220 (59%)	24 (6%)
Decreased appetite	145 (39%)	13 (4%)	119 (32%)	16 (4%)
Anaemia	143 (39%)	46 (12%)	162 (44%)	54 (15%)
Fatigue	135 (36%)	23 (6%)	107 (29%)	20 (5%)
Decreased neutrophil count	135 (36%)	84 (23%)	109 (29%)	62 (17%)
Vomiting	110 (30%)	23 (6%)	99 (27%)	18 (5%)
Diarrhoea	97 (26%)	12 (3%)	85 (23%)	7 (2%)
Neutropenia	96 (26%)	53 (14%)	88 (24%)	60 (16%)
Stomatitis	96 (26%)	21 (6%)	93 (25%)	14 (4%)
Decreased white blood cells	89 (24%)	32 (9%)	69 (19%)	18 (5%)
Increased blood creatinine	67 (18%)	5 (1%)	70 (19%)	1 (<1%)
Decreased platelet count	61 (16%)	7 (2%)	56 (15%)	17 (5%)
Mucosal inflammation	59 (16%)	12 (3%)	65 (18%)	13 (4%)
Leukopenia	24 (6%)	6 (2%)	28 (8%)	11 (3%)
Thrombocytopenia	25 (7%)	5 (1%)	33 (9%)	10 (3%)
Tinnitus	33 (9%)	2 (1%)	25 (7%)	0
Hyperthyroidism	19 (5%)	0	2 (1%)	0
Hypothyroidism	38 (10%)	0	22 (6%)	0
Constipation	50 (14%)	0	63 (17%)	0
Asthenia	45 (12%)	12 (3%)	35 (9%)	4 (1%)
Malaise	43 (12%)	2 (1%)	39 (11%)	4 (1%)
Increased aspartate aminotransferase	18 (5%)	3 (1%)	19 (5%)	2 (1%)
Decreased lymphocyte count	21 (6%)	7 (2%)	20 (5%)	5 (1%)
Decreased weight	43 (12%)	4 (1%)	47 (13%)	8 (2%)
Dehydration	20 (5%)	8 (2%)	16 (4%)	8 (2%)
Hypokalaemia	34 (9%)	17 (5%)	41 (11%)	19 (5%)
Hypomagnesaemia	21 (6%)	2 (1%)	14 (4%)	3 (1%)
Hyponatraemia	32 (9%)	20 (5%)	40 (11%)	20 (5%)
Dysgeusia	34 (9%)	0	32 (9%)	0
Peripheral neuropathy	32 (9%)	1 (<1%)	32 (9%)	0
Peripheral sensory neuropathy	34 (9%)	1 (<1%)	29 (8%)	1 (<1%)
Hiccups	40 (11%)	0	33 (9%)	0
Pneumonitis	20 (5%)	7 (2%)	0	0
Alopecia	51 (14%)	0	39 (11%)	0
Pruritus	23 (6%)	1 (<1%)	8 (2%)	0
Rash	29 (8%)	0	18 (5%)	1 (<1%)

	Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=370)		Placebo plus chemotherapy group (n=370)	
	Any	Grade ≥ 3	Any	Grade ≥ 3
(Continued from previous page)				
Adverse events of special interest†				
Hypothyroidism	40 (11%)	0	24 (6%)	0
Pneumonitis	23 (6%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Hyperthyroidism	21 (6%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Colitis	8 (2%)	4 (1%)	6 (2%)	3 (1%)
Infusion reactions	6 (2%)	1 (<1%)	4 (1%)	0
Hepatitis	5 (1%)	5 (1%)	0	0
Adrenal insufficiency	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0
Severe skin reactions	4 (1%)	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Hypophysitis	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
Pancreatitis	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Myositis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Nephritis	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)
Thyroiditis	1 (<1%)	0	0	0
Type 1 diabetes	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). The as-treated population included all patients who were randomly assigned to a treatment group and received at least one dose of study treatment. *Treatment-related adverse events with incidence of 5% or higher in any group are shown; treatment-related grade 5 events included febrile neutropenia, diarrhoea, multiple organ dysfunction, hepatic failure, pneumonia, acute kidney injury, interstitial lung disease, pneumonitis, and pulmonary embolism, which each occurred in one patient in the pembrolizumab plus chemotherapy group, and febrile neutropenia, death, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis, and interstitial lung disease, which each occurred in one patient in the placebo plus chemotherapy group. †Immune-mediated adverse events and infusion reactions were based on a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any study treatment by investigators.

7 % av pasientene som fikk pembrolizumab pluss kjemoterapi og 2 % av pasientene som fikk behandling med kjemoterapi opplevde alvorlige immunrelaterte bivirkninger (grad 3+).

24 % av pasientene i intervensjonsarmen og 20 % av pasientene i komparatorarmen måtte avslutte behandlingen som følge av (alvorlige) bivirkninger. 8 % av pasientene i intervensjonsarmen og 10 % av pasientene i komparatorarmen døde av en grunn som var behandlingsrelatert.

Data fra KN-590 studien viser en trend mot økt toksisitet for pasienter ≥ 75 år, i tillegg peker studien mot en forventet lavere effekt av behandlingen i denne aldersgruppen (19). Dette er basert på et lavt antall

pasienter i studien, men en nytte-risikovurdering for eldre pasienter er viktig med tanke på at gjennomsnittsalderen ved diagnose i Norge er 70 år.

Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner i den helseøkonomiske modellen. De har tilknyttede kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er tilknyttet et nyttetap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. I den helseøkonomiske modellen blir alle bivirkninger av grad 3 eller høyere, og med forekomst $\geq 5\%$ i KN-590 inkludert. Tabell 10 viser bivirkningene av grad 3 fra KN-590-studien som MSD har inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 10: Bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN-590-studien

Safety population	185	193
AEs (Grades 3+)	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
Anemia	18.9%	21.8%
Dysphagia	8.1%	4.1%
Fatigue	9.2%	6.7%
Hypokalemia	7.6%	9.3%
Hyponatremia	15.1%	10.4%
Nausea	5.9%	6.2%
Neutropenia	15.1%	16.1%
Neutrophil count decreased	23.8%	20.7%
Platelet count decreased	2.2%	6.2%
Pneumonia	7.0%	8.8%
Stomatitis	5.9%	4.7%
Vomiting	8.1%	4.1%
Weight decreased	2.2%	6.2%
White blood cell count decreased	8.6%	6.7%
<p>Key: 5-FU, fluorouracil; AE, adverse event; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1.</p> <p>Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020) (32).</p>		

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at det for bivirkninger legges til grunn dokumentasjon for hele ITT populasjonen uavhengig av PD-L1 uttrykk, da det er lite sannsynlig at PD-L1 status vil ha betydelig innvirkning på bivirkningene. Firmaets modellering med kun bivirkninger av grad ≥ 3 som forekommer hos $\geq 5\%$ av pasientene anses som tilstrekkelig for metodevurderingen.

Kombinasjonsbehandlinger er ofte forbundet med høy forekomst av bivirkninger, men KN-590 studien viser at kombinasjonen av pembrolizumab og kjemoterapi ikke vesentlig forverret bivirkningsprofilen. Legemiddelverket bemerker at for pasienter ≥ 75 år bør nytte/risiko vurderes nøye for hver pasient individuelt. I KN-590 studien ble det vist en lavere effekt i denne pasientgruppen i tillegg til en trend mot økt toksisitet for eldre pasienter ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

3.4.3. Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Pasientrapporterte utfallsmål som livskvalitet var et sekundært endepunkt i KN-590-studien. I studien bruker MSD flere pasientrapporterte utfallsmål til å belyse pasienters livskvalitet. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble dokumentert ved bruk av det generiske måleinstrumentet EQ-5D-5L data samlet inn i KN-590-studien.

I tillegg til EQ-5D-5L ble et kreftspesifikt og et spiserørkreftspesifikt instrument brukt i KN-590-studien: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) og The EORTC Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES18). Svar fra disse instrumentene kan imidlertid ikke brukes direkte til å beregne QALYs (quality-adjusted life years). MSD har i sin dokumentasjon ikke presentert resultater fra de sykdomsspesifikke livskvalitetsmål (se Mansoor et al 2021 (20) for EORTC resultater). Derfor omtaler resten av 3.4.3 hovedsakelig EQ-5D data.

EQ-5D-5L dataene er basert på ITT- populasjonen og omfatter alle pasientene som oppfyller følgende kriterier: de som ble randomisert, har fått minst én dose og som har fylt inn minst ett pasientrapportert spørreskjema i løpet av studien. Pasientene i begge studiearmene svarte på EQ-5D-5L hver tredje uke opp til uke 24, og så hver niende uke opp til 1 år eller til de avsluttet behandling, og 30 dager etter de hadde avsluttet behandlingen.

MSD beregnet nyttevekter basert på ITT-populasjonen i KN-590-studien, uavhengig av PD-L1 uttrykk. Av 749 pasienter i ITT-populasjonen har 713 pasienter blitt randomisert til livskvalitetsmålinger: 360 i intervensjonsarmen og 353 i kontrollarmen.

MSD har konvertert EQ-5D-5L dataene til EQ-5D-3L data ved hjelp av konverteringsalgoritmen fra van Hout et al. (2012) (21). Deretter ble nyttevektene beregnet ved bruk av lineær blandet effekt modeller med pasientspesifikke tilfeldige effekter.

Beregning av nyttevekter

MSD har levert to sett av nyttevekter basert på 1) tid-til-død-tilnærmingen og 2) progresjonsbaserte helsetilstander. Progresjonsbaserte helsetilstander er stadiabaserte helsetilstander basert på stadiene i den helseøkonomiske modellen. MSD har levert målte nyttevekter fra to stadier, progredierte og progresjonsfri.

MSDs base case: Tid-til-død-tilnærming

MSD har benyttet en tid-til-død-tilnærming i sitt base case. Tid-til-død-tilnærmingen er ment å reflektere reduksjonen i kreftpasienters helserelatert livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden (22, 23). I denne tilnærmingen benyttes det flere tidsbaserte helsetilstander. Dermed har tilnærmingen potensialet til å gjenspeile pasienters livskvalitet i sykdomsforløpet mer nøyaktig. I KN-590-studien hadde 571 av 749 pasienter i ITT-populasjonen kjent dødsdato. I tillegg, hadde 318 av 5744 EQ-5D målinger ukjent dødsdato

og kunne ikke brukes til å beregne tid-til-død-nyttevekter. Tabell 11 oppsummerer hvor mange målinger og personer tid-til-død-nyttevektene er basert på.

Tabell 11: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for tid-til-død-nyttevekter (kilde:MSD)

Time-to-death (days)	Number of records	Number of patients
<30	114	95
[30, 90)	483	255
[90, 180)	971	355
[180, 360)	1488	353
≥360	2370	320
Unknown	318	105- sensurert

MSD leverte resultater fra en lineær blandet effekt modell som inkluderte indikatorer for tid-til-død, fordelt på 5 grupper (0-29 dager, 30-89 dager, 90-179 dager, 180-359 dager eller ≥360 dager fra døden), og bivirkninger av grad 3+ AE (ja eller nei). MSD brukte følgende likning og variabler for å beregne tid-til-død-nyttevekter:

Tabell 12: Likning og beskrivelse av variabler brukt til å beregne tid-til-død-nyttevekter (kilde: MSD)

$Utility_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Time\ to\ death_{ij} + \beta_2 AE_{ij} + e_i$	
Variable (variable name)	Variable description
Utility	EQ-5D-3L utility based on mapping EQ-5D-5L data to EQ-5D-3L value set using the mapping function from van Hour et al. (2012)
AE	Indicator for an EQ-5D-5L score measured during grade 3+ AEs
Time-to-death	<30, 30-90, 90-180, 180-360, ≥360 days until death. An "Unknown" category was created for records measured within 360 days from OS censoring date due to uncertain time-to-death category.

Tilfeldig effekt-variabelen (dvs. en pasient) var statistisk signifikant, noe som antyder at en blandet effekt modell er passende. Behandlingseffekten var ikke statistisk signifikant, og derfor ikke inkludert i blandet effekt modellen. Modellen skiller dermed ikke mellom livskvaliteten til pasientene som mottar intervensjons- eller komparatorbehandlingen og resulterer i samlede nyttevekter for begge armer. Tid-til-død-nyttevekter fra den lineære blandet effekt modellen som MSD leverte er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13: Oversikt over «tid-til-død»-nyttevekter som benyttes av MSD i sitt base case

Time to death (days)	Pooled pembrolizumab + 5-FU + cisplatin and 5-FU + cisplatin
≥360	0.855
[180, 360)	0.814
[90, 180)	0.748
[30, 90)	0.647
<30	0.499
Disutility for Grade 3+ AE	-0.036
Key: 5-FU, fluorouracil; AE, adverse events; CPS, combined positive score; PD-L1+, programmed death-ligand 1-positive. Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020) (32).	

Nyttevekter basert på progresjonsbaserte helsetilstander:

MSD har levert progresjonsbaserte nyttevekter som en scenarioanalyse. Progresjonsbaserte nyttevekter er stadiebaserte nyttevekter for de helsetilstandene som benyttes i den helseøkonomiske modellen. Progresjonsbaserte nyttevekter er livskvalitetsdata som varierer med pasientens sykdomsprogresjon. Forskjellige nyttevekter er knyttet til det å være i progresjonsfri eller i progrediert tilstand, i tråd med de ulike stadiene i modellen (PFS, PD og død).

MSD mener at nyttevekten knyttet til progrediert sykdom ikke gjenspeiler livskvaliteten til pasientene når de er på slutten av livet siden pasienten kan ha det annerledes ved tidspunkt for progresjon og når de nærmer seg døden.

Tabell 14: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for progresjonsbaserte nyttevekter (kilde:MSD)

Progressionstatus	Number of records	Number of patients
No progression	4921	707
With progression	761	407
Unknown	62	41

MSD har beregnet progresjonsbaserte nyttevekter basert på en lineær blandet effekt modell som inkluderte indikatorer for helsetilstand (PFS eller PD) og bivirkninger av grad 3+ (ja eller nei).

$Utility_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Progression Status_{ij} + \beta_2 AE_{ij} + e_i$	
Variable (variable name)	Variable description
Utility	EQ-5D-3L utility based on mapping EQ-5D-5L data to EQ-5D-3L value set using the mapping function from van Hour et al. (2012)
Progression Status	Progression-free (No_PD) vs. progressive disease (W_PD), according to RECIST, version 1.1, as based on investigator's assessment. An "Unknown" category was created for records measured with unknown progression status.
AE	Indicator for an EQ-5D-5L score measured during grade 3+ AEs

Behandlingseffekt variabelen var ikke statistisk signifikant. Blandet effekt modellen skiller ikke mellom livskvaliteten til pasientene som mottar intervensjons- eller komparatorbehandlingen og resulterer i samlede nyttevekter.

MSD mener at progresjonsstatus alene ikke fanger opp forandringer i livskvalitet som pasientene kan oppleve mellom tidspunkt for progresjon og død på en tilfredsstillende måte.

Progresjonsbaserte nyttevekter per helsetilstand fra den lineær blandet effekt modellen som MSD leverte er oppsummert i Tabell 15.

Tabell 15: Oversikt over progresjonsbaserte nyttevekter som benyttes av MSD i en scenarioanalyse

Progression status	Pooled pembrolizumab + 5-FU + cisplatin and 5-FU + cisplatin
Progression-free	0.804
Progressive disease	0.678
Disutility for Grade 3+ AE	-0.050
Key: 5-FU, fluorouracil; AE, adverse event; CPS, combined positive score; PD-L1+, programmed death-ligand 1-positive.	
Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020) (32).	

Nyttevektene i progresjonsfri og progrediert tilstand avviker ikke vesentlig fra gjennomsnittsverdiene som MSD leverte (0,805 og 0,685).

Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i KN-590-studien er brukt til beregning av QALY-tapet relatert til bivirkninger (se 3.4.2 for en nærmere beskrivelse). MSD anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har MSD multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm, med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger, og det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad 3+. Tabell 16 viser estimerte tapte QALYs som engangshendelse per behandlingsarm for tid-til-død og progresjonsbasert helsetilstand tilnærminger.

Tabell 16: Tapte QALYs knyttet til grad 3+ bivirkninger per behandlingsarm

Average disutility per patient due to Grade 3+ AEs	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
Time to death approach (Base case)	0.0078	0.0075
Progression-based approach (Scenario analysis)	0.0108	0.0104

Key: 5-FU, fluorouracil; AE, adverse event; QALY, quality-adjusted life year.

Innsendt helseøkonomisk modell

MSD har benyttet samlede nyttevekter for begge behandlingsarmer i PFS og PD i sitt base case. Nyttvektene i MSD sitt base case er beregnet basert på en tid-til-død tilnærming.

Aldersjustering

MSD har aldersjustert alle nyttevekter som brukes i den helseøkonomiske modellen i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer som igjen er beregnet etter Stavem et al. (2018)(24, 25).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er positivt at MSD har samlet inn livskvalitetsdata med flere pasientrapporterte utfallsmål i KN-590-studien. Sentralt for vurdering av kostnadseffektivitet er livskvalitetsdata samlet inn med det generiske, preferansebaserte instrumentet EQ-5D som kan konverteres til QALYs.

EQ-5D dataene er ikke stratifisert for PD-L1 uttrykk. Dermed er livskvalitetsdata fra en bredere populasjon enn den PD-L1 CPS \geq 10 populasjonen som skal vurderes i denne metodevurderingen. MSD har levert analyser som de bruker for å argumentere at PD-L1 uttrykk ikke er en avgjørende faktor i beregningen av tid-til-død nyttevekter og progresjonsbasert nyttevekter. Legemiddelverket aksepterer bruk av EQ-5D dataene som ikke er stratifisert for PD-L1 uttrykk.

Legemiddelverket aksepterer bruk av samlede nyttevekter for begge armer i KN-590-studien som MSD bruker i sitt base case, og hvordan MSD har gjennomført aldersjustering og hvordan QALY-tapet relatert til bivirkninger basert på progresjonsbasert nyttevekter er modellert i den helseøkonomiske modellen.

Antall pasienter som svarte på livskvalitetsinstrumentene gikk ned over tid, med en betydelig nedgang fra uke 60. Nedgangen etter uke 60 var forventet siden livskvalitetsdataene ble samlet opp til ett år eller når pasienten avslutter behandling. Legemiddelverket vurderer frafall i livskvalitetsdataene som akseptabelt.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konferert med har framhevet to aspekter som de vurderer som avgjørende for den helserelaterte livskvaliteten til pasientene som vurderes i denne metodevurderingen:

1) Livskvalitet er tett knyttet til ernæring: Kreft i spiserøret kan føre til problemer med å svelge, noe som gjør at livskvaliteten blir dårligere. Kan behandling derimot føre til at pasienter kan svelge bedre enn før, kan livskvaliteten gå opp igjen.

Etter forespørsel har Legemiddelverket fått tilsendt utvalgte resultater fra de sykdomsspesifikke livskvalitetsinstrumentene (EORTC QLQ-C30 og QLQ-OES18) for å kunne se nærmere på om livskvalitetsdata fra KN-590-studien kan knyttes opp mot svelgefunksjon som klinikere vurderer som sentralt i denne pasientpopulasjonen. På dimensjonene som er relatert til svelgefunksjon (physical functioning, dysphagia and reflux) var det i gjennomsnitt ikke noen statistisk signifikante forskjeller mellom pasienter som fikk intervensjons- og komparatorbehandling mellom baseline og uke 18. QLQ-

OES18 smerte skåren var lavere for pasienter som fikk intervensjonsbehandling (LSM difference: -2.94 ; 95% CI, -5.86 to -0.02 ; two-sided nominal $P=0.0487$).

2) Livskvalitet er tett knyttet til utvikling av metastaser: Når pasientene får metastaser har de mer symptomer og trenger tyngre behandling. Dette påvirker deres livskvalitet i gjennomsnitt negativt.

Beregning av nyttevekter

Legemiddelverket aksepterer regresjonslikningene som ligger til grunn for beregning av nyttevektene, selv om dokumentasjonen levert fra MSD ikke var tilstrekkelig til å vurdere om alle forutsetningene til bruk av en lineær blandet effekt modell er oppfylt (se krav i Legemiddelverkets retningslinjer, kap. 7). Dette gjør at likningene ikke kan anses som validert til bruk i framtidige metodevurderinger.

MSD har brukt tid-til-død tilnærmingen i sitt base case. MSD argumentere at denne tilnærmingen gjenspeiler livskvaliteten i sykdomsforløpet til pasientene bedre enn det er mulig å gjenspeile med progresjonsbaserte nyttevekter. Argumentasjonen er basert på at tid-til-død-nyttevekter beregnes for flere tids-baserte tilstander enn progresjonsbaserte nyttevekter som rapporteres bare ved to tidspunkt: mens pasienten er i en progresjonsfri tilstand og når pasienten progredierer. De gjenspeiler ikke hvordan pasientene har det når det har vært i progrediert tilstand en stund. MSD mener at tid-til-død-nyttevekter kan gi et mer detaljert bildet av livskvalitet mellom tidspunkt for progresjon fram til livets slutt.

Legemiddelverket følger argumentasjonen for hvorfor MSD velger en tid-til-død tilnærming i sitt base case. Legemiddelverket vurderer antall pasienter som svarte i hver av de fem tidsperiodene som tilfredsstillende stort og at antall pasienter med uviss dødsdato er lav i KN-590-studien.

Legemiddelverket anerkjenner fordelene ved bruk av tid-til-død-tilnærmingen for å beregne nyttevekter, men ser også ulemper.

Tid-til-død-nyttevektene er basert på et mindre utvalg enn progresjonsbaserte nyttevekter, siden spørreskjemaer som ble målt innenfor 360 dager fra OS-sensurering ble avvist fra analysesettet grunnet uviss tid-til-død-kategori. Mens livskvalitetsdata til 41 pasienter ikke kunne brukes i beregningen av progresjonsbaserte nyttevekter, var det data til 105 pasienter som ikke kunne brukes i beregningen til tid-til-død-nyttevekter. Legemiddelverket har videre ikke mottatt argumentasjon fra MSD på at 360-dager er en fornuftig cut-off for deres beregninger av nyttevekter.

Legemiddelverket er kritisk til tid-til-død-nyttevekter siden tid-til-død-nyttevekter ≥ 360 dager og 180 til 360 dager til død er høyere enn livskvaliteten til den vanlige befolkningen i Norge for tilsvarende alder. (0,811, basert på Stavem et al 2018 (24), se Legemiddelverkets retningslinjer). Legemiddelverket har tatt kontakt med MSD under saksbehandlingen angående denne problemstillingen. For å løse problemet har MSD foreslått å endre tid-til-død-nyttevektene for kategoriene ≥ 360 dager og 180 til 360 dager til død i sitt base case slik at ingen av tid-til-død-nyttevektene overstiger nivået til normalbefolkningen med tilsvarende alder. Det å nedjustere nyttevektene for kategoriene ≥ 360 dager og 180 til 360 dager til død i sitt base case ville øker IKER i MSDs base case med cirka 35 000 NOK.

Legemiddelverket mener på prinsipielt grunnlag at det er feil å justere på resultater som kommer fra bruk av preferansebaserte pasient-rapporterte utfallsmål. Forslaget til MSD vurderes som ikke tilfredsstillende løsning for problemet og Legemiddelverket har ikke lagt inn denne endringen. Legemiddelverket holder fast i at det er lite troverdig at pasientene med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk spiserørekreft som skal dø om mer enn 360 til 180 dager har så høy livskvalitet som tid-til-død-nyttevektene fra KN-590-studien tilsier. Både tilsvarende vurdering fra NICE (26) og eksperter fra norsk klinisk praksis som Legemiddelverket har vært i kontakt støtter denne vurderingen.

MSD har inkludert progresjonsbasert nyttevekter som et scenario i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vurderer denne typen nyttevekter som mer troverdig. Vurderingen støttes av tilsvarende vurdering fra NICE (26), av klinikerinnspill samt en vurdering om hva som er konsistent med modellstrukturen.

Progresjonsbaserte nyttevekter gjenspeiler livskvalitet etter progresjon. Legemiddelverket vurderer at det er en begrensning at tid-til-død-nyttevektene kun avhenger av totaloverlevelse (OS) og vil ikke skille mellom om pasienten befinner seg i progresjonsfri eller progrediert helsetilstand. Legemiddelverket vurderer det som viktig at de nyttevektene som benyttes i modellen støtter opp modellstrukturen i den helseøkonomiske modellen som MSD leverte for denne metodevurderingen. Modellen er basert på helsetilstandene: progresjonsfri, progredierte sykdom og død (se 4.1 for nærmere beskrivelse av modellstruktur). Legemiddelverket velger å bruke progresjonsbaserte nyttevekter og QALY-tapet relatert til bivirkninger beregnet basert på progresjonsbaserte nyttevekter i sin hovedanalyse.

4. ØKONOMISK ANALYSE

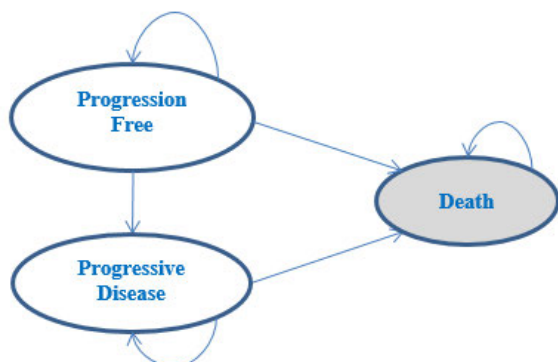
I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab + 5-FU + cisplatin med placebo + 5-FU + cisplatin (komparator i KN-590-studien) i førstelinjebehandling av lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 (CPS ≥ 10). MSD leverte også en scenarioanalyse med andre relevante (ikke i studien) komparatorer (*blandet kjemoterapi*): 5-FU + cisplatin, 5-FU + oksaliplatin + calcium folinate (FOLFOX), capecitabine + cisplatin, capecitabine + oksaliplatin (CAPOX), 5FU + irinotecan + calcium folinate (FOLFIRI).

4.1. MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

MSD har levert en helseøkonomisk analyse basert på studiedata fra KEYNOTE-590-studien.

Den innleverte helseøkonomiske analysen er basert på en kohort-modell av typen *partitioned survival model* (PSM). PSM har tre helsetilstander: progresjonsfri (PFS), progrediert sykdom (PD) og død. Figur 18 gir en skjematisk presentasjon av modellen.



Figur 18: Partition survival model, kilde MSD.

Denne typen modell estimerer antall pasienter som til enhver tid oppholder seg i en av de tre helsestadiene (PFS, PPD eller død). Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse:

$$PF = P(PFS)$$

$$Død = 1 - P(OS)$$

$$PD = P(OS) - P(PFS)$$

Parametriseringen av PFS og OS er oppsummert og vurdert i kapittel 3.4.1. Nyttevekter (3.4.3), legemiddelkostnader, administrasjons- og bivirkningskostnader (3.4.2) er tilknyttet alle helsetilstandene.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen presenteres i kostnader per QALY (kvalitetsjusterte leveår) og per LYG (Life years gained/vunnet leveår).

Pasientkarakteristika fra europeiske pasienter med PD-L1 CPS score ≥ 10 er brukt i modellen. MSD har benyttet gjennomsnittsalder (ikke median) på 61 år som startalder, 68 kg som gjennomsnittskroppsvekt

og 1,79 m² som gjennomsnittskroppsoverflate i den helseøkonomiske analysen. Effektdata brukt i modellen er fra pasienter med PD-L1 CPS score ≥ 10 .

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at MSD har valgt en modelltype som er egnet til å beskrive sykdomsforløpet. Modellen er transparent, og Legemiddelverket kan endre og utforske viktige parametere i modellen.

4.1.1. Analyseperspektiv

Analysen til MSD er gjort i et begrenset helsetjenesteperspektiv. Analyseperspektivet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår og bare direkte helsekostnader forbundet med sykdommen.

Modellen benytter en ukentlig sykluslengde med halvsykluskorrigerings. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og helsegevinster, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidshorisonen i modellen er satt til 30 år, med mulighet for å utforske kortere tidshorisoner.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godkjenner valgene som MSD har tatt med hensyn til analyseperspektivet, diskontering, halvsykluskorrigerings og tidshorisoner.

4.1.2. Kostnader (input data)

MSD har i sitt base case lagt inn direkte kostnader for legemiddelbruk og administrasjon i førstelinje, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger, testing, samt kostnader i forbindelse med livets slutt.

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene i MSDs basecase er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (27) og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (Tabell 17). MSD antar perfekt deling av hetteglass (ingen svinn) for legemidlene som er dosert avhengig av pasientens kroppsoverflate.

Tabell 17: Enhetskostnader inkludert i modellen. Maksimal AUP uten mva. NOK.

Drug	Administration route	Vial/package size (mg)	Drug costs	Cost per mg
Pembrolizumab	IV infusion	100	kr 30,375.36	kr 303.754
5-FU	IV infusion	500	kr 52.48	kr 0.105
	IV infusion	1000	kr 75.92	kr 0.076
	IV infusion	2500	kr 146.32	kr 0.059
	IV infusion	5000	kr 263.68	kr 0.053
Cisplatin	IV infusion	50	kr 197.28	kr 3.946
	IV infusion	100	kr 337.04	kr 3.370
Oxaliplatin	IV infusion	50	kr 1,798.72	kr 35.974
	IV infusion	100	kr 3,568.40	kr 35.684
	IV infusion	200	kr 7,107.76	kr 35.539
Calcium Folate	IV infusion	1000	kr 3,318.56	kr 3.319
Capecitabine	Tablet (oral)	9000	kr 289.92	kr 0.032
	Tablet (oral)	60000	kr 1,754.56	kr 0.029
Irinotecan	IV infusion	40	kr 1,469.92	kr 36.748
	IV infusion	100	kr 4,351.76	kr 43.518
	IV infusion	300	kr 611.28	kr 2.038
	IV infusion	500	kr 7,233.68	kr 14.467
Key: 5-FU, fluorouracil; IV, intravenous.				
Source: The Norwegian Medicines Agency, Drug search (2021) (60)				

Doseregimet for intervensjon og komparator benyttet for beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen:

Intervensjon: pembrolizumab gis som 200 mg flat dose administrert som 30-minutters intravenøs infusjon hver 3. uke.

Komparator (i KN-590-studien): Kjemoterapi i kombinasjonsbehandling (5-FU + cisplatin) gis avhengig av kroppsoverflate. Denne komparatoren er brukt i MSD sitt base case.

Komparator (ikke i studien): Blandet kjemoterapi i kombinasjonsbehandling (5-FU + cisplatin, 5-FU + oksaliplatin + calcium folinate (FOLFOX), capecitabine + cisplatin, capecitabine + oksaliplatin (CAPOX), 5FU + irinotecan + calcium folinate (FOLFIRI)) gis avhengig av pasientens kroppsoverflate. Denne komparatoren er brukt i MSDs scenario analyse.

I intervensjonsarmen (pembrolizumab + 5-FU + cisplatin) og komparatorarmen (5-FU + cisplatin) er behandlingsvarigheten modellert basert på KN-590-studien, der pasientene har fått behandling opp til 35 syklener eller inntil progresjon eller uakseptable bivirkninger. Pasientene ble gitt cisplatin i opptil 6 sykluser. I tillegg til behandlingsvarighet, er det tatt høyde for etterlevelsen tilsvarende KN-590-studien ved beregning av legemiddelkostnadene. Det er mulig for Legemiddelverket å endre etterlevelsen i innsendt modell.

Doseintensitet registrert i KN-590-studien vises i Tabell 18.

Tabell 18: Etterlevelse (kilde: MSD)

Regimen	Component	Dose schedule	Treatment cycle (weeks)	Relative dose intensity	Source/ assumption
Treatment arms in KEYNOTE-590 trial					
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	Pembrolizumab	200 mg Q3W	3	93.4%	Source: KEYNOTE-590
	5-FU	800 mg/m ² Q3W, Day 1-5	3	71.8%	
	Cisplatin	80 mg/m ² Q3W	3	58.2%	
5-FU + cisplatin	5-FU	800 mg/m ² Q3W, Day 1-5	3	76.9%	
	Cisplatin	80 mg/m ² Q3W	3	65.2%	
Treatment regimen in the blended chemotherapy arm (apart from 5-FU + cisplatin)					
5-FU + oxaliplatin + calcium folinate (FOLFOX)	5-FU	400mg/m ² bolus, Q2W	2	76.9%	5-FU, calcium folinate and irinotecan is assumed to have same dose intensity as 5-FU in the 5-FU + cisplatin arm in KEYNOTE-590 Cisplatin, capecitabine and oxaliplatin are assumed to have the same dose intensity as cisplatin in the 5-FU + cisplatin arm in KEYNOTE-590
		2,400 mg/m ² 46-hour IV, Q2W			
	Oxaliplatin	85 mg/m ² Q2W	2	65.2%	
Calcium folinate	400 mg/m ² Q2W	2	76.9%		
Capecitabine + cisplatin	Capecitabine	1,000 mg/m ² bid, Q3W, Day 1-14	3	65.2%	
	Cisplatin	80 mg/m ² Q3W	3	65.2%	
Capecitabine + oxaliplatin (CAPOX)	Capecitabine	1,000 mg/m ² bid, Q3W, Day 1-14	3	65.2%	
	Oxaliplatin	130 mg/m ² Q3W	3	65.2%	
5-FU + irinotecan + calcium folinate (FOLFIRI)	5-FU	400mg/m ² bolus, Q2W	2	76.9%	
		2,400mg/m ² 46-hour IV, Q2W			
	Irinotecan	180 mg/m ² Q2W	2	76.9%	
Calcium folinate	400mg/m ² Q2W	2	76.9%		
<p>Key: 5-FU, fluorouracil; Q2W, once every 2 weeks; Q3W, once every 3 weeks; bid, twice daily. Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020)(32); Enzinger et al. (2010)(61) ; Kang et al. (2009)(62); Kim et al. (2012) (63)and Ferte et al.(2011)(64).</p>					

Tabell 19: Legemiddelkostnader per syklus, kilde: MSD

Treatment	Drug	Acquisition cost per regimen per treatment cycle		Administration frequency
		With vial sharing	Without vial sharing	
Treatment arms in KEYNOTE-590 trial				
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	Pembrolizumab	kr 56,741.17	kr 56,741.17*	Q3W
		kr 113,482.34	kr 113,482.34*	Q6W
	5-FU	kr 271.11	kr 946.61	Q3W
	Cisplatin	kr 280.90	kr 392.52	Q3W
5-FU + cisplatin	5-FU	kr 290.37	kr 1,013.85	Q3W
	Cisplatin	kr 314.68	kr 439.74	Q3W
Treatment regimen in the blended chemotherapy arm (apart from 5-FU + cisplatin)				
5-FU + oxaliplatin + calcium folinate (FOLFOX)	5-FU	kr 29.04	kr 202.77	Q2W
		kr 174.22	kr 222.47	
	Oxaliplatin	kr 3,525.51	kr 4,679.08	Q2W
	Calcium folinate	kr 1,827.21	kr 2,557.42	Q2W
Capecitabine + cisplatin	Capecitabine	kr 563.54	kr 563.54*	Q3W
	Cisplatin	kr 314.68	kr 439.74	Q3W
Capecitabine + oxaliplatin (CAPOX)	Capecitabine	kr 563.54	kr 563.54*	Q3W
	Oxaliplatin	kr 5,391.96	kr 8,816.11	Q3W
5-FU + Irinotecan + calcium folinate (FOLFIRI)	5-FU	kr 29.04	kr 202.77	Q2W
		kr 174.22	kr 222.47	
	Irinotecan	kr 504.86	kr 812.88	Q2W
	Calcium folinate	kr 1,827.21	kr 2,557.42	Q2W
Key: 5-FU, fluorouracil. *Note: Vial sharing is applied only for drugs based on weight or body surface area, so the costs remain same for both vial sharing and vial wastage				

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

Legemiddelverket fokuserer sin vurdering av legemiddelkostnader på pembrolizumab + 5-FU + oksaliplatin i intervensjon og 5-FU + oksaliplatin i komparator. Se kapittel 3.2 & 3.3 for valg av intervensjon og komparator.

Legemiddelverket har oppdatert pembrolizumabs pris til maksimal AUP som gjelder per 1. desember 2021. Samtlige av legemidlene i analysen har rabatterte priser, og Legemiddelverket benytter disse i hovedanalysen med LIS-AUP.

Legemiddelverket aksepterer ikke MSD sin vurdering om deling av hetteglass (ingen svinn) og regner derfor med svinn i sin hovedanalyse.

Administrasjonskostnader

I tillegg til legemiddelkostnadene er kostnader forbundet med administrasjon inkludert i den helseøkonomiske modellen. I modellen er det angitt at både intervensjons- og komparatorbehandlingen administreres intravenøst (IV). Intervensjons- og komparatorbehandlingen er en kompleks og tid- og ressurskrevende IV-administrasjon som består av kombinasjons IV-administrasjon på sykehuset og bruk av en bærbar infusjonspumpe som pasienten tar med hjem og som må fjernes på sykehuset etter behandlingen. Selv om intervensjonen krever en mer kompleks IV-administrasjon enn komparator i KN-590-studien, har MSD valgt å bruke samme kostnad på kr 3039 per behandlingssyklus i begge studiearmene. Kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsbase (27). Intervensjonen og komparatorbehandling har dermed samme administrasjonskostnad på kr 3039 i modellen. Dette er en forenkling som MSD begrunner med at de mangler data på faktisk ressursbruk knyttet til kompleks kjemoterapi behandling.

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Legemiddelverket godtar hvordan MSD har modellert administrasjonskostnader. MSD har valgt å legge inn samme administrasjonskostnader for intervensjon og komparator i modellen. I klinisk praksis derimot krever behandlingen i intervensjonsarmen en mer kompleks administrasjon. Dette kan medføre at administrasjonskostnadene knyttet til intervensjonen i norsk klinisk praksis undervurderes i modellen. Legemiddelverket vurderer pragmatisk at administrasjonskostnadene som er brukt i modellen gjenspeiler kostnadene i norsk klinisk praksis på en tilfredsstillende måte. Legemiddelverket har undersøkt hvilken påvirkning høyere administrasjonskostnader for intervensjonsarmen har på IKER. Dersom administrasjonskostnader for intervensjonsarmen økes med 10% - 100%, øker ICER med om lag 5 000 – 50 000 NOK. Legemiddelverket anser det som lite sannsynlig at administrasjonskostnadene økes i stor grad ved administrasjon av pembrolizumab i tillegg til kjemoterapi.

Kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen er fordelt på pasientenes helsetilstand. Antatt forbruk av ulike helsetjenester er basert på informasjon fra norske kliniske eksperter. MSD antar at kostnadene knyttet til oppfølging/monitorering er de samme uavhengig av hvilken behandling pasienten får.

Tabell 20 oppsummerer kostnader som er knyttet til oppfølging og monitorering per syklus i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 20: Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen som er inkludert i den helseøkonomiske modellen fra MSD hver 9 uke

Resource	Unit cost	Frequency per week		References (unit cost)
		Progression-free	Progressive disease	
CT scan	kr 2,310.00	0.11	0.00*	Aleris Pricelist 2021 (69)
Total cost per week		kr 265.63	kr 0.00	
Key: CT, computerized tomography.				
*Note: According to clinician feedback, CT scan is required only for patients in progression free state.				

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, får pasientene CT scan hver andre eller tredje måned både i progresjonsfri tilstand og i progrediert tilstand. Legemiddelverkets hovedanalyse legger derfor til grunn kostnader knyttet til CT scan annenhver måned (ca. 0.11 ganger i uken /hver 8. - 9. uke) for begge helsetilstander.

Legemiddelverket hadde foretrukket at kostnadene hadde vært hentet fra DGR kodelisten, men det finnes ikke en DRG kode for bare CT scan. Derfor aksepterer Legemiddelverket enhetskostnaden fra privat aktør i denne metodevurderingen. Legemiddelverket godkjenner kostnadene knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen.

Kostnader knyttet til etterfølgende behandling

MSD har tatt med legemiddel- og administrasjonskostnader for etterfølgende behandlinger i modellen.

Dosering, administrasjonsmåte og enhetskostnader er presentert i Tabell 21. Behandlingsvarighet for etterfølgende behandling er basert på KN-590-studien. MSD inkluderer ikke kostnader til immunterapi som gis som etterfølgende behandling i KN-590-studien i sitt base case. MSD antar deling av hetteglass (ingen svinn) og 100% etterlevelse.

Tabell 21: Dosering, administrasjonsmåte og enhetskostnader til etterfølgende behandling

Drug	Administration route	Dose schedule	Treatment cycle (weeks)	Vial/package size (mg)	Drug costs (2020 price)	Cost per mg	Administration cost per cycle (2020 price)
Cisplatin	IV infusion	80 mg/m ² , Q3W	3	100	kr 337.04	kr 3.370	kr 1,013.00
Docetaxel	IV infusion	75 mg/m ² , Q3W	3	160	kr 8,330.88	kr 52.068	kr 1,013.00
5-FU	IV infusion	800 mg/m ² , Q3W, Day 1-5	3	2500	kr 146.32	kr 0.059	kr 1,013.00
Irinotecan hydrochloride	IV infusion	180 mg/m ² , Q2W	2	500	kr 7,233.68	kr 14.467	kr 1,519.50
Oxaliplatin	IV infusion	130 mg/m ² , Q2W/Q3W	2.5	100	kr 3,568.40	kr 35.684	kr 1,215.60
Paclitaxel	IV infusion	90 mg/m ² , Q4W, Days 1, 8, 15 of 28 day	4	150	kr 5,115.68	kr 34.105	kr 759.75
Nivolumab	IV infusion	3 mg/kg, Q2W, Day 1	2	240	kr 25,716.64	kr 107.153	kr 1,519.50

Key: 5-FU, fluorouracil; Q#W, every # week(s); IV, intravenous.
Source: for drug acquisition cost: The Norwegian Medicines Agency, Drug search. 2021(60); for drug administration cost: Norwegian Medicines Agency, Unit cost database (65) .

140 av 186 pasienter i intervensjonsarmen og 174 av 197 pasienter i komparatorarmen får etterfølgende behandling. Andel pasienter som fikk hvilken type etterfølgende behandling (Tabell 22) og tilsvarende behandlingsvarighet (Tabell 23) er basert på studiedata fra KN-590.

Tabell 22: Andel pasienter som har progrediert og får etterfølgende behandling

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
Patient number	140	174
Cisplatin	12.0%	7.8%
Docetaxel	12.7%	10.4%
5-FU	15.7%	9.7%
Irinotecan hydrochloride	7.5%	9.7%
Oxaliplatin	7.5%	5.2%
Paclitaxel	35.2%	33.7%

Key: 5-FU, fluorouracil; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1.
Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020) (32).

Tabell 23: Behandlingsvarighet (uker) for etterfølgende behandling for PD-L1+ (CPS≥10) brukt i MSD sitt base case

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
Cisplatin	8.5	11.7
Docetaxel	6.7	5.8
5-FU	8.7	17.9
Irinotecan hydrochloride	4.4	10.3
Oxaliplatin	11.2	25.6
Paclitaxel	10.0	17.5

Key: 5-FU, fluorouracil; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1.
Source: KEYNOTE-590 (data cut-off date: July 2, 2020) (32).

Engangskostnader for etterfølgende behandling for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin og 5-FU + cisplatin for PD-L1+ (CPS ≥ 10) pasientene er delt i legemiddelkostnader og administrasjonskostnader som presenteres i Tabell 24.

Tabell 24: Engangskostnader for etterfølgende behandling for PD-L1+ (CPS≥10) pasienter brukt i MSD sitt base case

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
Drug acquisition cost	kr 20,417.85	kr 32,819.53
Drug administration cost	kr 7,483.63	kr 10,911.39
Total cost	kr 27,901.48	kr 43,730.91

Key: 5-FU, fluorouracil; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1.

MSD har ikke tatt med kostnader til immunterapi i modellen som brukes som etterfølgende behandling i KN-590-studien. Dette begrunnes med at immunterapi ikke er besluttet innført for den påfølgende behandlingslinjen for den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har MSD levert følgende data om etterfølgende behandling med immunterapi i KN-590-studien (Tabell 25).

Tabell 25: Antall pasienter og behandlingsvarighet (dager) for etterfølgende behandling med immunterapi i KN-590

Immunotherapy	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	Mean treatment duration across all lines (days)	n	Mean treatment duration across all lines (days)
Avelumab	0	NA	1	22
Nivolumab	5	55.4	8	60
Pembrolizumab	0	NA	8	92.5
Sintilimab	1	39	1	14

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til etterfølgende behandling

Fordelingen av etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på det som ble gitt i KN-590-studien. Legemiddelverket godtar hvordan MSD har modellert etterfølgende behandling, men tar med kostnader til immunterapi som etterfølgende behandling i sin hovedanalyse. Legemiddelverket legger til grunn den andel etterfølgende behandling med immunterapi som er rapportert i KN-590-studien, således gjenspeiler effekten målt i KN-590 studien de kostnadene som er inkludert i de helseøkonomiske analysene.

I Legemiddelverkets hovedanalyse legges det til grunn behandlingslengde og pasientandel for nivolumab og pembrolizumab fra KN-590-studien. De fleste pasientene som fikk etterfølgende behandling med immunterapi, får nivolumab eller pembrolizumab i studien. Behandlingslengde og pasientandel for nivolumab og pembrolizumab er samlede i en immunterapi kategori for etterfølgende behandling. Tabell 26 viser en gjennomsnittlig behandlingslengde for nivolumab og pembrolizumab. Legemiddelverket bruker kun kostnadene for pembrolizumab som kostnader for immunterapi, siden pembrolizumab framfor nivolumab forventes brukt i norsk klinisk praksis hvis pembrolizumab blir innført.

Tabell 26: Antall pasienter og behandlingsvarighet for etterfølgende behandling brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse

Norway-specific market shares	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin			5-FU + cisplatin		
	%	Mean duration (days)	Mean duration (weeks)	%	Mean duration (days)	Mean duration (weeks)
Cisplatin	13 %	59,3	8,5	9 %	82,2	11,7
Docetaxel	13 %	47,1	6,7	12 %	40,4	5,8
5-FU	17 %	61,1	8,7	11 %	125,5	17,9
Irinotecan hydrochloride	8 %	30,7	4,4	11 %	72,3	10,3
Oksaliplatin	8 %	78,1	11,2	6 %	179,2	25,6
Paclitaxel	37 %	70,0	10,0	39 %	122,5	17,5
Immunotherapy (nivolumab / pembrolizumab)	4 %	55,4	7,9	12 %	76	10,9
Source	KN590_HTA_PEM_Report_CPS10, Table 28					

Bivirkningskostnader

Kostnader knyttet til bivirkninger er basert på forekomsten av bivirkninger av grad 3 eller høyere i KN-590-studien. Alle bivirkninger med forekomst over $\geq 5\%$ er inkludert. Kostnadene er beregnet på bakgrunn av bivirkningsfrekvensene fra KN-590-studien (Tabell 9). Tabell 27 viser tilhørende kostnadsvekting for de ulike DRG-vektene fra Helsedirektoratets regelverk for innsatsstyrt finansiering (28).

Tabell 27: Bivirkningskostnader brukt i MSD sin modell

	Unit cost (2020 price)	DRG code
Anemia	kr 42,647.25	DRG 395
Decreased appetite	kr 1,923.94	DRG 906O
Dysphagia	kr 37,745.79	DRG 185
Fatigue	kr 28,309.34	DRG 464
Hypokalemia	kr 31,607.52	DRG 297
Hyponatremia	kr 31,607.52	DRG 297
Nausea	kr 1,923.94	DRG 906O
Neutropenia	kr 41,502.05	DRG 399
Neutrophil count decreased	kr 5,634.38	DRG 816P
Platelet count decreased	kr 5,634.38	DRG 816P
Pneumonia	kr 39,486.50	DRG 90
Stomatitis	kr 2,152.98	DRG 903B
Vomiting	kr 1,923.94	DRG 906O
Weight decreased	kr 1,923.94	DRG 906O
White blood cell count decreased	kr 5,634.38	DRG 816P
Key: DRG, Diagnostic-related group		
Source: Norwegian Directorate of Health Effort-driven financing (ISF) - regulations (2020) (68)		

De totale bivirkningskostnadene, fordelt på behandlingsarm er presentert i Tabell 28.

Tabell 28: Totale kostnader for bivirkninger, fordelt på behandlingsarm som i MSDs base case

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin
One-off AE costs	kr 32,316.17	kr 31,436.52
Key: 5-FU, fluorouracil; AE, adverse event; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1.		

Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

Legemiddelverket godkjenner MSD modellerings av bivirkningskostnader i modellen.

Testkostnader

MSD har tatt med testkostnader for PD-L1 i intervensjonsarmen i sitt base case. Antall pasienter som må testes for PD-L1 for å få en PD-L1-positiv pasient er beregnet som 1 delt på prosent av PD-L1-positive pasienter. Kostnader per test er delt på prosent av PD-L1-positive pasienter. PD-L1-testkostnader er presentert i Tabell 29.

Tabell 29: Testkostnader brukt i MSD sin modell

Description	Value (2020 price)	Source
Unit PD-L1 testing cost, 2019	kr 512.14	NICE TA522 (original cost year 2015/2016 price). Cost 2018/2019 43.528£. Converted to Norwegian cost on 09 March 2021 (1£ = 11.77 NOK)
% PD-L1 positive (CPS \geq 10)	50.0%	KEYNOTE-590, based on EU patients
Overall PD-L1 testing cost	kr 1,024.64	-
Key: CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1; NOK, Norwegian Kroner.		

Legemiddelverkets vurdering av testkostnader

PD-L1-testing er per i dag ikke en del av standard klinisk praksis i pasientgruppen som omtales i denne metodevurderingen. Dette bekreftes av kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Legemiddelverket er derfor enig i at MSD tar med kostnader til PD-L1-testing i intervensjonsarmen. Legemiddelverket vurderer testkostnadene som er inkludert for PD-L1 testing som ikke direkte overførbar til norsk klinisk praksis. Testkostnaden er basert på en metodevurdering fra England. I en tidligere metodevurdering (ID2019_002) har Legemiddelverket akseptert en høyere enhetskostnad knyttet til PD-L1-testing i norsk klinisk praksis på 800 NOK. Legemiddelverket har undersøkt hvilken påvirkning høyere testkostnader har på IKER og har vurdert endring i IKER som underordnet. Dersom testkostnader settes på 800 NOK, øker ICER med om lag 1000 NOK. Dermed aksepterer Legemiddelverket testkostnadene til MSD til bruk i denne metodevurderingen.

Kostnader i forbindelse med livets slutt

MSD benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsbase (27). Det er beregnet en engangskostnad i den helseøkonomiske modellen på 59 001 NOK som er tilskrevet alle pasientene som dør.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Legemiddelverket godtar MSDs modellering og inputverdier forbundet med livets slutt.

4.2. RESULTATER

4.2.1. Firmaets base caseanalyse

Resultatene fra MSDs base case analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 30: Resultater fra firmaet sin analyse.

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin	Differanse
Totale kostnader	870 782	163 755	707 027
Totale QALYs	2,0766	1,0258	1,0508
Totale leveår	2,5516	1,3104	1,2412
Merkostnad per vunnet QALY			672 868
Merkostnad per vunnet leveår			569 634

4.2.2. Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til leverandøren, bortsett fra følgende:

- Gjennomsnittlige alder til pasientgruppen er endret fra 61 år til 65 år
- Vektet parametrisering av OS:
 - o Like vektete piecewise lognormal og full lognormal i pembrolizumab + 5-FU + cisplatin-armen
 - o Like vektete piecewise lognormal og full loglogistisk i 5-FU + cisplatin-armen.
- Oksaliplatin brukes istedenfor cisplatin i intervensjons- og komparatorarm med dosering tilsvarende innspill fra kliniske eksperter.
- Immunterapi som etterfølgende behandling er endret fra pembrolizumab og nivolumab til bare pembrolizumab (behandlingens lengde og pasientandel hentet fra KN-590; kostnader til pembrolizumab brukt i modellen)
- Kostnader til pembrolizumab er oppdatert til gjeldende maksimal AUP per 1. desember 2021
- Bruk av progresjonsbaserte nyttevekter
- Bruk av QALY-tapet relatert til bivirkninger beregnet basert på progresjonsbasert nyttevekter
- Inkludert kostnader forbundet med legemiddelsvinn
- Kostnader knyttet til CT scan inkludert ved progresjon i tillegg til progresjonsfri tilstand

4.2.3. Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse

Tabell 31: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab+ 5-FU + oksaliplatin	5-FU + oksaliplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	955 704	249 274	706 430
Totale QALYs	1,6104	0,9265	0,6839
Totale leveår	2,1901	1,2852	0,9049
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 032 971
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			780 670

Tabell 32: Kostnad (per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS-AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab+ 5-FU + oksaliplatin	5-FU + oksaliplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	████████	████████
Totale QALYs	1,6104	0,9265	0,6839
Totale leveår	2,1901	1,2852	0,9049
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			████████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			████████

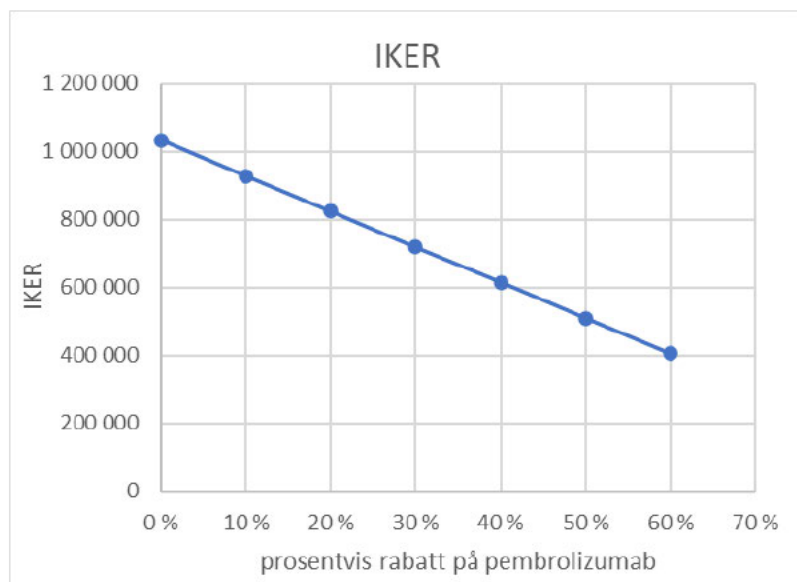
Som beskrevet i kapittel 3.4.1, mener Legemiddelverket at den relative effekten sannsynligvis er overestimert som følge av en overrepresentasjon av pasienter med PEK-subtypen i KN-590- studien sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette resulterer i at beregnet IKER i Legemiddelverkets hovedanalyse sannsynligvis er underestimert. Dersom den helseøkonomiske analysen kun inkluderte pasienter med subtypen AK (som er om lag 75 % av norske pasienter), ville IKER blitt vesentlig høyere. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket tallfeste hvor mye IKER for AK-populasjonen er underestimert.

4.2.4. Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

MSD har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i MSD sin basecase analyse er parametrisering av OS i intervensjonsarmen.

Merkostnad per vunnet QALY ved ulike prisnivåer vises i Figur 19.



Figur 19: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på pembrolizumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maksimal AUP for alle legemidler som inngår i analysen)

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjennomført enveis sensitivitetsanalyser for å utforske effekten av å variere input til Legemiddelverkets hovedanalyse. Disse er presentert i Tabell 33 under.

Tabell 33: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer	Se [5.2.2] for alle endringer	-	1 032 971	
1	PFS ekstrapolering		Piecewise generalized gamma (cutoff 10 weeks) for begge armene	1 056 675 (23 704)	
2	OS ekstrapolering		Piecewise lognormal (cutoff 40 weeks) for begge armene	791 494 (-241 477)	
3	OS ekstrapolering		One-piece lognormal for intervensjonsarmen og one-piece loglogistic for kontrollarmen	1 493 188 (460 217)	
4	Størrelse på OS-effekt		Null mereffekt på OS i intervensjonsarmen	9 644 393 (8 611 422)	

			(sammenliknet med komparator)		
5	Modellering av nyttevekter		Tid-til-død tilnærming	919 819 (-113 152)	
6	Testkostnader		Null testkostnader	1 031 473 (-1 498)	
7	Kjemoterapi behandling		Cisplatin istedenfor oksaliplatin	1 027 129 (-5 842)	
8	Blandet kjemoterapi		Andel av ulike kjemoterapiregimer	1 002 799 (-30 172)	

I tillegg til legemiddelpriser, er det hvordan overlevelsen fremskrives i modellen og valg av nyttevekter som er de valgene med størst innvirkning på IKER.

I studie KN-590 ble overlevelsesgevinsten for i intervensjonsarmen i all hovedsak drevet av pasientene med PEK-subtypen, som utgjør bare 25 % av den norske pasientpopulasjonen med spiserørskreft. I norsk klinisk praksis har 75 % av pasientene med avansert spiserørkreft AK-subtypen. Legemiddelverket har derfor bedt firmaet om å ettersende AK-populasjonen som en egen subgruppe i den helseøkonomiske modellen, noe de ikke har ønsket å gjøre. For å likevel kunne belyse usikkerheten som en pasientpopulasjon som ikke tilsvarer norsk klinisk praksis har i den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket valgt å beregne et sterkt forenklet og konservativt scenario som vises som scenario 4 i Tabell 33. I dette scenarioet antas det null mereffekt på overlevelsen i intervensjonsarmen sammenliknet med komparator. Med denne antakelsen ligger IKER på 9,5 millioner basert på maks AUP og [REDACTED] med LIS-priser (se Tabell 33). Legemiddelverket understreker at denne scenarioanalysen er veldig konservativ og vurderer sin egen hovedanalyse som mer sannsynlig enn scenarioanalysen som antar null OS-effekt.

I scenario 8 er komparatorarmen basert på de ulike kjemoterapiregimene som benyttes i norsk klinisk praksis. Denne scenarioanalysen legger til grunn effekten som måles av behandlingen i komparatorarmen, med prisene basert på den fordelingen som benyttes i norsk klinisk praksis. Norske kliniske eksperter bekrefter at de aktuelle kjemoterapiregimene kan sidestilles effektivt. Handlingsprogrammet beskriver at et kombinasjonsregime bør vurderes for den aktuelle pasientgruppen for denne metodevurderingen, de mest aktuelle er FOLFOX, CAPOX eller FLOX, men andre regimer kan også være relevante (12). Norske kliniske eksperter bekrefter bruk av disse regimene og beskriver følgende fordeling mellom behandlingene basert på tabell oversendt fra Legemiddelverket:

Tabell 34: Markedsandeler for blandet kjemoterapi

Kjemoterapiregime	Markedsandel
5-FU + cisplatin	10 %
5-FU + oksaliplatin + calcium folinate (FOLFOX)	65 %
Capecitabine + cisplatin	sjeldent
Capecitabine + oksaliplatin (CAPOX)	20 %
5-FU + irinotecan + calcium folinate (FOLFIRI)	5 %

Scenario 8 (blandet kjemoterapi) har ikke en stor innvirkning på IKER som reduseres med rundt 30 000 NOK basert på maksimal AUP.

4.2.5. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med 5-FU + oksaliplatin:

1 032 971 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva.

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP uten mva.).

780 670 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva.

██████ NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP uten mva.).

Legemiddelverket vurderer sannsynligheten for at IKER er underestimert i den helseøkonomiske analysen som stor. Skjevfordelingen av PEK- og AK-subpopulasjonene mellom norsk klinisk praksis og effektstudien medfører at overførbarheten til norsk klinisk praksis blir svekket. Fordelingen mellom histologiene er «motsatt» i den kliniske studien og i norsk klinisk praksis. Dette er utfordrende ettersom den dokumenterte effekten er ulik i disse to subgruppene i den kliniske studien KN-590. Majoriteten av pasientene i studien er av subgruppen med PEK som har størst dokumentert effekt, mens majoriteten av pasientene i norsk klinisk praksis (75%) er av subgruppen AK. Det er basert på dette at Legemiddelverket vurderer den modellerte effekten som høyst sannsynlig overestimert for den norske populasjonen i den helseøkonomiske analysen, noe som igjen fører til en høyst sannsynlig underestimert IKER. Det er ikke mulig å endre fordelingen andel i de ulike histologiene i den innsendte modellen.

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:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 87 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP inkludert mva.) vil det være ca. [REDACTED] NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 5 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Legemiddelverket vurderer dokumentasjonen som MSD har levert på kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen som for tynt grunnlag for å kunne beregne en budsjettanalyse for spesialisthelsetjenesten som gjenspeiler norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at hovedkostnaden som påfører spesialisthelsetjenesten er dekket av kostnader som vises i legemiddelbudsjettet.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

For utdypende redegjørelser vises det til Appendiks 2.

6. OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekten at pembrolizumab i kombinasjon med platina- og 5 FU- basert kjemoterapi til behandling av avansert spiserørskreft ble dokumentert gjennom den randomiserte, kontrollerte fase III-studien KN-590. I studien ble det demonstrert en overlevelsesgevinst ved bruk av pembrolizumab og kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene for den totale studiepopulasjonen med PD-L1 CPS ≥ 10 . Ved siste datakutt var median OS i intervensjonsarmen 13,6 måneder mot 9,4 måneder i komparatorarmen. Denne overlevelsesgevinsten var i all hovedsak drevet av subpopulasjonen i studien med PEK, som var sterkt overrepresentert i den kliniske studien sammenlignet med det som er forventet for den norske pasientpopulasjonen med spiserørskreft. I subpopulasjonen med AK i studien ble det observert en trend mot forbedret OS, men denne effekten var av en vesentlig mindre størrelse enn for PEK-populasjonen og var ikke statistisk signifikant. Med tanke på at AK utgjør den klart største histologiske subtypen av spiserørskreft blant norske pasienter med spiserørskreft representerer dette en vesentlig utfordring i overførbarheten fra KN-590 studien til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at KN-590-studien belyser effekten i PEK-populasjonen tilstrekkelig, men vurderer at det er vanskeligere å etablere størrelsen på relativ effekt for AK-populasjonen ettersom KN-590-studien ikke var designet for å undersøke effekten i denne subgruppen. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket vurderer hvor stor den relative effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi kommer til å bli for den største pasient populasjonen i norsk klinisk praksis (AK-populasjonen). Dette vurderes som den største mangelen i den innsendte dokumentasjonen. Ettersom resultatene for AK er vesentlig svakere enn for PEK, er sannsynligheten stor for at IKER blir underestimert i den helseøkonomiske analysen. Gitt det svake datagrunnlaget for å si noe om relativ effekt for pasienter med AK er det vanskelig å gi noe overslag for hvor mye IKER kan være underestimert. Resultatene i subgruppen med AK er usikre da det var få pasienter og studien ikke var designet for å undersøke effekt separat i denne gruppen. Når populasjonen ble ytterligere begrenset (halvert) til pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 bidrar dette til ytterligere usikkerhet i tolkningen av resultatene. Dette reflekteres også gjennom OS kurvene, da det observeres at effekten som vises i totalpopulasjonen av pasienter med AK forsvinner når det kun er pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 som trekkes ut og analyseres.

Kliniske eksperter på feltet har gitt innspill om at pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er en behandling som har god effekt, med signifikant økning i overlevelse, for pasienter med spiserørskreft av typen PEK. De tror at behandlingen vil gi god effekt for pasienter som er aktuelle for metoden uavhengig av om de har AK eller PEK. Selv om dokumentasjonen for effekten på AK fra MSD ikke viser en signifikant effekt av å kombinere pembrolizumab med kjemoterapi versus kjemoterapi alene, peker de på at dette er en gruppe som i studien er for liten til å ha statistisk styrke. De påpeker også at måten de kliniske studiene har rekruttert på gir en underrepresentasjon av AK pasienter fordi de er utført i geografiske regioner hvor forekomsten av spiserørskreft i all hovedsak består av pasienter med PEK. Dette gjør at AK populasjonen blir mindre og gir mer usikkerhet i effektresultatene. De kliniske ekspertene beskriver også en pasientpopulasjon som blir stadig yngre og ønsker behandlingsalternativer som har et større kurativt potensiale.

På tross av utfordringene med populasjoner i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket likevel valgt å vurdere hele populasjonen med lokalavansert ikke-resektabel eller metastasert spiserørskreft under ett. Dette er basert på bestillingsordlyden i Nye metoder som ikke spesifiserer histologiske subtyper, samt innspill fra kliniske eksperter som ser nytte av metoden for begge subtyper. Det foreligger også per i dag de samme nasjonale behandlingsretningslinjene for PEK og AK. I tillegg var også EMAs vurdering å gi MT for hele populasjonen, uavhengig av histologisk subtype, kun begrenset på PD-L1 uttrykk.

I EPAR påpeker EMA at PD-L1 uttrykk er en større driver av effekten av pembrolizumab enn histologi, KN-590 studien var heller ikke designet for å undersøke effekt i AK med PD-L1 CPS ≥ 10 . Der ingen klinisk relevant effekt kunne observeres for PEK-populasjonen med PD-L1 CPS < 10 , ble det observert en overlevelsesegevinst for AK populasjonen. Men det begrensede antallet pasienter i subpopulasjonen med AK og CPS ≥ 10 og det faktum at disse dataene representerer en analyse av en subgruppe, der randomisering ikke var stratifisert for verken histologi eller PD-L1 uttrykk gjør tolkningen av disse dataene krevende. Videre vurderer EMA at OS dataene ikke virker å være pålitelige; OS gevinsten for AK pasienter var høyere for pasienter med PD-L1 CPS < 10 enn for pasienter med CPS ≥ 10 (OS HR 0.66 vs. 0.83) noe som ikke er biologisk plausibelt og ikke er konsistent med data fra litteraturen på effekten av sjekkpunkthemmere i spiserørskreft av typen AK (19).

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er assosiert med betydelig høyere kostnader enn dagens standardbehandling til den aktuelle pasientgruppen. Dette skyldes i all hovedsak at legemiddelprisen på pembrolizumab, som er et kostbart legemiddel, kommer i tillegg til dagens behandling med kjemoterapi.

Legemiddelverket vurderer sannsynligheten for at IKER blir underestimert i den helseøkonomiske analysen som stor. Skjevfordelingen av PEK- og AK-subpopulasjonene mellom norsk klinisk praksis og effektstudien medfører at mereffekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sannsynligvis overestimerer den relative effekten som kan forventes for den norske populasjonen med avansert spiserørskreft.

Usikkerheten i IKER-beregningen diskuteres nærmere under Legemiddelverket har vurdert usikkerhet.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har brukt en kvantitativ tilnærming for å beregne alvorligheten til lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang som kalles absolutt prognosetap (APT). APT i denne metodevurderingen er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av å ha spiserørekreft med SoC i form av ulike kjemoterapier som eneste behandlingsalternativ.

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap (APT) på om lag 15 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket vurderer at effektdokumentasjonen fra den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen er bedre egnet for å etablere størrelsen på relativ effekt for PEK-populasjonen enn for AK-populasjonen. Legemiddelverket vurderer dette som den største usikkerheten i den helseøkonomiske analysen, siden de fleste pasienter i norsk klinisk praksis tilhører AK-populasjonen og resultatene for AK-populasjonen er vesentlig dårligere enn for PEK-populasjonen. Den innsendte modellen tillater ikke å modellere effekt i de to subtyper (AK og PEK) separat. Legemiddelverket har bedt firmaet om å ettersende AK -populasjonen som en egen subgruppe i den helseøkonomiske modellen, noe de ikke har ønsket å gjøre. Dersom den helseøkonomiske analysen kun inkluderte pasienter med subtypen AK (som er om lag 75 % av norske pasienter), ville IKER blitt vesentlig høyere. Gitt dokumentasjonen som MSD leverte, kan ikke Legemiddelverket tallfeste hvor mye IKER for AK-populasjonen er underestimert. Legemiddelverket har gjort en sterkt forenklet konservativ analyse hvor OS effekten er satt til null mereffekt i intervensjonsarmen forhold til komparatorarmen (scenario 4) for å belyse den potensielle effekten i AK-populasjonen, denne analysen kan ansees som et ytterpunkt for hvor den reelle IKER for den norske pasientpopulasjonen antagelig befinner seg. Legemiddelverket anser sin hovedanalyse som mer sannsynlig enn dette scenariet.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil omtrent 100 nye pasienter hvert år være aktuelle for behandling med pembrolizumab dersom dette innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. Estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter eventuell innføring på om lag 87 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.). Basert på LIS-priser blir budsjettet i år 5 ca. [REDACTED].

Budsjettvirkningene av økt administrasjon og oppfølging vil være beskjedne.

Statens legemiddelverk, 24-05-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ania Urbaniak
Beatriz Luís
Ida Jonson
Ingrid Johanne Bettum
Lise Kristin Bollum
Yvonne Anne Michel
saksutredere

REFERANSER

1. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2021;398(10302):759-71.
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Spiserørskreft 2022 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/spiseror/spiserorskreft>].
3. Warner R, Foster, T. Siewert-Stein classification of esophageal adenocarcinoma. *Radiopaedia* [Internet]. 2022. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/63972>.
4. Guo W, Wang P, Li N, Shao F, Zhang H, Yang Z, et al. Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(17):13920-33.
5. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-48.
6. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):546-50.
7. Hogner A, Thuss-Patience P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2).
8. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49.
9. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Keytruda.
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Cisplatin.
11. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Fluorouracil (5-FU).
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 07. februar 2020, lest 16. desember 2021); 2015.
13. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Oksaliplatin.
14. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019;15(10):1057-66.
15. Sykehusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. 2021.
16. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Anderegg MC, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10).
17. American Cancer Society. Survival rates for Esophageal Cancer 2020 [Available from: <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates>].
18. Cancer Net. Esophageal cancer statistics 2020 [Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/esophageal->

[cancer/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20of%20people%20with%20cancer%20located,the%20survival%20rate%20is%205%25.](#)

19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Keytruda. 2021.
20. Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):168-.
21. van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, 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 in Health*. 2012;15(5):708-15.
22. Batty A, Fisher D, Winn B, Wang Q, Tolley K, Rowen D. PCN148 Estimating Quality of Life in Advanced Melanoma; A Comparison of Standard Gamble, SF-36 Mapped, and Eortc QLQ-C30 Mapped Utilities. *Value in Health*. 2011;14(7):A461-A2.
23. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:140.
24. 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.
25. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer (TA737). 2021.
27. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabasen. 2021.
28. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2021 (ISF regelverket). Oslo; 2020. Contract No.: IS-2966.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi.

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:

- Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er informasjon fra kliniske eksperter. I følge norske kliniske eksperter, er gjennomsnittsalder på aktuelle pasienter som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin 65 år. Gjennomsnittsalder for hele pasientpopulasjonen er 70 år, men det er en del eldre pasienter som ikke kan motta aktuell behandling.
- 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 aldre³. 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)⁴. Tabell 35 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 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.
- 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).
- $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 35: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ 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.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (Tabell A1) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helselerelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁵ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

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* (24), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². 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 helselerelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. 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).

⁵ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ 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.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ 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.

Tabell A 1: 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: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket velger å kun beregne det første scenariet i denne metodevurderingen. Dette er fordi dokumentasjonen som MSD har levert på kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen vurderes som for tynt grunnlag for å kunne beregne en budsjettanalyse for spesialist helsetjenesten som gjenspeiler norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at hovedkostnaden som påfører spesialisthelsetjenesten er dekket av kostnader som vises i legemiddelbudsjettet. I tillegg, mener Legemiddelverket og MSD at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen inneholder legemiddelkostnader i den aktuelle behandlingslinjen og legemiddelkostnader til etterfølgende behandling.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har estimert et pasientantall som er basert på innspill fra kliniske eksperter med klinisk praksis i norske sykehus. De kliniske ekspertene anslår at det er omtrent 100 pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor gjeldende indikasjon.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Keytruda (pembrolizumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og SoC over den neste femårsperioden – dersom Keytruda tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin	100	100	100	100	100
SoC (5-FU + oksaliplatin)	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og SoC den neste femårsperioden – dersom Keytruda IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin	0	0	0	0	0
SoC (5-FU + oksaliplatin)	100	100	100	100	100

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 3 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient i første linje og i etterfølgende linje, hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5. I henhold til studiedesign og nasjonale retningslinjer, er det antatt at legemiddelbehandling med pembrolizumab varer inntil 2 år, men i KN-590-studien åpnes det for rebehandling med pembrolizumab gitt visse kriterier (3.2).

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Keytruda blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maks AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	785 820	231 685	2 415	1 071	580
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		785 820	231 685	2 415	1 071
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			785 820	231 685	2 415
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				785 820	231 685
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					785 820
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin)	0	0	0	0	0

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Keytruda IKKE blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maks AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	141 225	7 618	1 071	342	150
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		141 225	7 618	1 071	342
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			141 225	7 618	1 071
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				141 225	7 618
Dagens SoC (5-FU + oksaliplatin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					141 225
Keytruda (pembrolizumab) + 5-FU + oksaliplatin	0	0	0	0	0

A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De følgende beregninger tar hensyn til legemiddelkostnader (pembrolizumab + 5-FU + oksaliplatin hvis pembrolizumab får offentlig finansiering, og 5-FU + oksaliplatin hvis pembrolizumab ikke får offentlig finansiering) og kostnader til etterfølgende behandling. Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (i NOK maks. AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) får offentlig finansiering	78 581 980	101 750 475	101 992 008	102 099 084	102 157 052
Keytruda (pembrolizumab) får ikke offentlig finansiering	14 122 546	14 884 361	14 991 417	15 025 617	15 040 597
Budsjettvirkning av anbefaling	64 459 434	86 866 114	87 000 591	87 073 467	87 116 455

Pasientantall som MSD og Legemiddelverket antar er ikke vesentlig forskjellige (se Tabell 1 og Tabell 6). Legemiddelverkets estimat støttes av kliniske eksperter.

Tabell 6: Antall pasienter som MSD forventer å bli behandlet med Keytruda og SoC over den neste femårsperioden – dersom Keytruda tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	100	104	109	114	121
5-FU + cisplatin	0	0	0	0	0

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 87 millioner NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er det femte året etter innføringen. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. NOK med [REDACTED] i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 5 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Oslo, 31. mai 2022

MSD takker Legemiddelverket for konstruktiv dialog underveis av metodevurderingen av ID2021_030, for Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .

Effekten av pembrolizumab pluss kjemoterapi til bruk i den aktuelle pasientgruppen er dokumentert gjennom Keynote-590 (KN-590)¹. KN590 er en dobbeltblindet, randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab pluss kjemoterapi (cisplatin + 5-FU) med kjemoterapi alene. KN590 viser en signifikant gevinst i overlevelse uavhengig av histologisk subtype, med en hasard ratio (HR) for totaloverlevelse (OS) i Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi-armen for pasienter med CPS ≥ 10 på 0,62 (95% KI: 0,49-0,78) sammenlignet med kjemoterapi alene.

Legemiddelverket bemerker usikkerhet for overførbarheten av pasientpopulasjonen fra KN-590-studien til norsk klinisk praksis siden fordelingen av de histologiske subtypene plateepitelkarsinom og adenokarsinom i den kliniske studien ikke nøyaktig gjenspeiler det som forventes i norsk klinisk praksis. Som beskrevet av Legemiddelverket i metodevurderingen, har kliniske eksperter på feltet i Norge gitt innspill om at de tror behandlingen vil gi god effekt for pasienter som er aktuelle for metoden uavhengig av om de har adenokarsinom eller plateepitelkarsinom. EMA godkjente indikasjonen uavhengig av histologisk subtype, med kun begrensning på PD-L1 uttrykk, ved utgangen av juni 2021. I EPAR påpeker EMA at PD-L1 uttrykk er en større driver av effekten av pembrolizumab enn histologi.²

Avansert eller metastatisk spiserørskreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Kreftregisteret viser at 5-års relativ overlevelse for spiserørskreft med fjernmetastaser i Norge er 5%, sammenlignet med henholdsvis 46-54% og 24-50% med spiserørskreft ved lokalisert og regionalt stadium.³ Dette viser det store behovet disse pasientene har for ny effektiv behandling i Norge.

MSD leverte inn dokumentasjonsgrunnlaget til Legemiddelverket 2 juli 2021. Nærmere et år etter godkjenning i EMA håper vi på en beslutning slik at disse pasientene får tilgang til ny effektiv behandling.

Med vennlig hilsen

MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg



Sylvi Nguyen