

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.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av pembrolizumab. DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_120: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved nå Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i inntil ett år.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Effektdata fra siste datakutt (september 2023) som muliggjorde en kostnad-nytte vurdering ble ettersendt av MSD i november 2023. DMP fikk først begynt saksbehandling av ID2021_120 innenfor rammene av en metodevurdering med helseøkonomisk analyse etter dette.

Sykdom

Adjuvant behandling av nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner	
Om sykdommen	Nyrecellekarsinom (RCC), eller nyrekreft rammer oftere menn enn kvinner, og median alder ved diagnose er 67 år. Nyrekreft utvikler seg vanligvis langsomt og prognosen er ofte god. Sykdommen behandles først og fremst kirurgisk, hvor man fjerner hele eller deler av nyren (nefrektomi). Om lag 20 % av pasientene får imidlertid tilbakefall, oftest i form av fjernspredning der prognosen er betydelig dårligere.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er nyrekreftpasienter med medium og høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi som er aktuelle for denne metodevurderingen. Registerdata viser at det er om lag 750 nyrekreftpasienter som gjennomgår nefrektomi årlig ved norske sykehus. Medisinske fageksperter har spilt inn at om lag halvparten av pasientene vil tilhøre risikogruppen med intermediaær til høy risiko for tilbakefall. DMP estimerer at opp til 300 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for denne pasientgruppen og dagens standardbehandling er observasjon for å kunne fange opp eventuelle tilbakefall tidlig.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.
Intervensjon	Pembrolizumab, 200 mg hver tredje uke
Komparator	Observasjon (placebo, 200 mg hver tredje uke i KEYNOTE-564)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KEYNOTE- 564, fase 3 randomisert kontrollert studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont i modellen	Livstid

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra MSD og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Pembrolizumab	Observasjon	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 630 571	908 178	722 392
Totale QALYs	10,41	9,52	0,89
Totale leveår	12,33	11,36	0,98
Merkostnad per vunnet QALY		813 108	
Merkostnad per vunnet leveår		739 626	

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab sammenlignet med observasjon (placebo) for pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner er dokumentert i KEYNOTE-564 studien. KEYNOTE-564 er en randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert fase 3-studien som inkluderte 994 pasienter. DMP vurderer at observasjon er riktig komparator.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles adjuvant med pembrolizumab i gjennomsnitt får 0,89 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som kun observeres etter nefrektomi. Resultater fra KEYNOTE-564 viser at pembrolizumab hindrer tilbakefall for om lag 1 av 10 pasienter og så langt antyder data fra studien at disse pasientene kan være kurert. Det er imidlertid usikkerhet i estimert nyttegevinst over tid ved bruk av adjuvant pembrolizumab til aktuell pasientpopulasjon grunnet umodne data på totaloverlevelse fra den kliniske studien og modellering av effekt over et livstidsperspektiv i den helseøkonomiske analysen. Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer kun data fra forrige datakutt (juni 2021). DMP har bedt MSD levere en oppdatert modell med data fra nyeste datakutt, noe MSD ikke har ønsket å levere da de mente dette ville forsinke vurderingen unødvendig. DMP har derfor, basert på publiserte aggregerte KM-data for DFS og OS fra nyeste datakutt, selv digitalisert og framskrevet KM kurvene for å validere framskrivninger av overlevelse i innsendt modell. Å ikke benytte data fra det nyeste datakuttet direkte inn i modellen øker usikkerheten rundt modellert overlevelse.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er kjent og bivirkninger er generelt håndterbare. Noen immunmedierte bivirkninger kan imidlertid være alvorlige og langvarige. I KEYNOTE-564 var det 18,6 % av pasientene i pembrolizumab-armen som opplevde alvorlige bivirkninger (grad 3+) mot 1,2 % i kontrollarmen. Alvorlige immunmedierte bivirkninger oppsto hos 9 % av pasientene i pembrolizumab-armen mot 0,6 % i kontrollarmen, hvorav nesten alle krevde høydose systemisk behandling med kortikosteroider.

Keynote-564 er den første studien som viser en signifikant effekt på overlevelse og de medisinske fagekspertene DMP har konsultert fremhever at dette er en potensielt kurativ behandling for noen av pasientene.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pembrolizumab er om lag 74 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med sykdomshåndtering, administrasjon av legemidler, håndtering av bivirkninger og kostnader i livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pembrolizumab er ca. 1 630 000 per pasient (diskontert). Dette er omtrent 722 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med observasjon.

DMP har estimert at merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med observasjon basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

813 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

740 000 NOK per vunnet leveår

Medisinske fageksperter har gitt innspill om at innføring av adjuvant pembrolizumab kan medføre økning i ressursbruk hos spesialister i onkologi. Det var imidlertid litt ulik tilbakemelding fra fagekspertene, som har estimert alt fra ingen økning i ressursbruk (kun en overføring fra urolog til onkolog) til en økning på om lag 14 spesialistbesøk per pasient. DMP har belyst dette i en scenarioanalyse, ved å legge til kostnad for 14 onkologbesøk i pembrolizumab-armen økte IKER med omtrent 30 000 NOK (fra 813 108 til 842 749 NOK).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall for denne populasjonen som ikke mottar adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 3 - 6 QALYs. Gjennomsnittlig alder ved diagnose for nyrekreftpasienter i Norge er 67 år, noe som tilsvarer en APT på 3 QALYs. Medisinske fageksperter har imidlertid spilt inn at de eldste pasientene, grunnet almenntilstand, ikke vil være aktuelle for adjuvant behandling. De vurderer derfor at gjennomsnittsalderen fra KEYNOTE-564 studien på 59 år kan være representativt for aktuelle norske pasienter, noe som tilsvarer en APT på 6 QALYs.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk adjuvant pembrolizumab ved behandling av RCC med risiko for tilbakefall vil være opp til 312 millioner NOK per år i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

KEYNOTE-564 er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Medisinske fageksperter vurderer at pasientene i KEYNOTE-564 er representative for aktuelle norske pasienter. Det finnes relativt modne data for sykdomsfri overlevelse fra studien, men data for totaloverlevelse er umodne og sykdomsfri overlevelse er ikke et validert surrogat for totaloverlevelse. I innsendt analyse er overlevelse ikke modellert direkte basert på data fra studien, men predikert overlevelse er i stedet en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen. Dette gir høy usikkerhet i estimatene for totaloverlevelse. På grunn av umodne data vil modellering av overlevelse direkte også gi relativt usikre estimater. Ved siste datakutt fra september 2023 (ikke inkludert i innsendt analyse) er kun 141/994 (14 %) hendelser observert, innsendt analyse benytter data fra juni 2021 der kun 66/994 (7 %) hendelser var observert.

Relativ effekt mellom adjuvant pembrolizumab og ingen behandling (observasjon) i et livstidsperspektiv er usikker, og valg av framskrivningskurve for sykdomsfri overlevelse samt valg av studier å se til for å estimere effekt av etterfølgende behandling, har stor innvirkning på resultatet i modellen.

For pasienter i kontrollarmen i KEYNOTE-564 er behandling ved tilbakefall ikke helt i samsvar med standardbehandling i norsk klinisk praksis. Av pasientene som mottok systemisk behandling ved tilbakefall var det 70 % som mottok en PD-(L)1-hemmer. Medisinske fageksperter har spilt inn at 90 % av pasientene som får tilbakefall mottar slik behandling i norsk klinisk praksis i dag. DMP vurderer derfor at overlevelsen for observasjons-armen i KEYNOTE-564 kan være noe lavere enn det som er å forvente for en tilsvarende pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. I hvilken grad dette har en innvirkning på overlevelsesgevinsten i studien er vanskelig å vurdere, da også pasientene i intervensjonsarmen ved tilbakefall ikke fikk tilsvarende behandling som forventet systemisk behandling i norsk klinisk praksis ifølge medisinske fageksperter. Fagekspertene estimerer at 65 % av pasientene som får adjuvant behandling med pembrolizumab vil få behandling med en PD-(L)1-hemmer ved tilbakefall, mens det kun var 41 % av pasientene pembrolizumab-armen i KEYNOTE-564 som fikk dette. Der det er vist at tillegg av en PD-(L)1-

hemmer ved etterfølgende behandling i observasjons-armen vil ha en signifikant effekt på overlevelse, er det usikkert hvilken effekt re-behandling med en PD-(L)1-hemmer ved tilbakefall etter adjuvant behandling med pembrolizumab vil ha. Det er derfor usikkert i hvor stor grad effektforskjellene som rapporteres i studien vil overføres til pasienter i norsk klinisk praksis.

Ved høy usikkerhet i estimerer for nytte over tid er det vanlig å blant annet se til eksterne studier for å underbygge effekten av den relevante metoden. Tre studier; IMmotion010 (atezolizumab), Checkmate-914 (nivolumab + ipilimumab) og PROSPER (nivolumab), som alle dokumenterte adjuvant behandling med PD-(L)1-hemmere for RCC, viste ingen signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse eller totaloverlevelse. Det er derfor en inkonsistens i effektresultater rapportert i KEYNOTE -564 sammenliknet med liknende studier med andre sjekkpunkthemmere, med samme virkningsmekanisme som pembrolizumab. Det er ikke kjent hva som er årsaken til de sprikende resultatene, om det ligger i seleksjon av pasienter, ulikheter ved legemidlene eller behandlingsprotokollen i de respektive studiene.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER	13
LISTE OVER FIGURER	15
LOGG	16
LISTE OVER FORKORTELSER	18
1 BAKGRUNN	19
1.1 Oversikt over oppdraget	19
1.1.1 Intervensjon.....	19
1.1.2 Oppdragsramme.....	20
1.2 Nyrecellekarsinom hos pasienter med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.....	20
1.3 Behandling av nyrekreft i norsk klinisk praksis	22
1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	22
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
3 ANALYSEMETODE OG PICO	26
3.1 Problemstilling.....	26
3.2 Helseøkonomisk modell	26

3.3	Pasientpopulasjon	28
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	28
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	29
3.3.3	Norsk klinisk praksis	30
3.3.4	DMPs vurdering.....	30
3.4	Intervensjon	31
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	31
3.4.2	Implementering av intervensjon og etterfølgende behandling i modellen	31
3.4.3	DMPs vurdering av intervensjon og etterfølgende behandling	33
3.5	Komparator	35
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	35
3.5.2	Implementering av komparator og etterfølgende behandling.....	35
3.5.3	DMPs vurdering av komparator og etterfølgende behandling	36
3.6	Kliniske utfallsmål	37
3.6.1	Relativ effekt	37
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	55
3.6.3	Livskvalitet.....	56
3.7	Ressursbruk og kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	62
3.7.1	Legemiddelkostnader	62
3.7.2	Administrasjonskostnader.....	65
3.7.3	Kostnader ved uønskede hendelser	65
3.7.4	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell (monitorering, oppfølging, kirurgi).....	66
3.7.5	Kostnader i livets slutfase	68
4	ANALYSERESULTATER	69
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	69
4.1.1	MSD sin grunnanalyse	69
4.1.2	DMPs hovedanalyse	69
4.1.3	Analyser av usikkerhet.....	72
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	75
4.3	DMPs evaluering av analyseresultater	75
5	BUDSJETTBEREGNINGER	77
5.1	Estimat av antall pasienter aktuelle for adjuvant pembrolizumab til behandling av nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi i Norge	77
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient (adjuvant behandling)	78
5.3	Budsjettkonsekvenser	78
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens budsjett.....	79
REFERANSER	81	

APPENDIKS 1: MSDS VALG AV PARAMETRISKE FUNKSJONER FOR SYKDOMSFRI-TILSTANDEN

Calculation of transition probabilities based on cause-specific hazards	84
Selection of base-case parametric functions	85
APPENDIKS 2: OVERSIKT OVER KLINISKE STUDIER BRUKT TIL EKSTERN VALIDERING	88
APPENDIKS 3: RECONSTRUCTION OF INDIVIDUAL PATIENT DATA FROM PUBLISHED SURVIVAL CURVES USING THE IPD FROM KM SHINY APPLICATION.....	89
APPENDIKS 4: EXTRAPOLATION OF DFS AND OS BASED ON IA3 FROM KEYNOTE-564	93
APPENDIKS 5: BIVIRKNINGER OG BIVIRKNINGSRELATERTE KOSTNADER FRA GRUNNANALYSEN TIL MSD	99
APPENDIKS 6: ETTERFØLGENDE BEHANDLING	103
APPENDIKS 7: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	105
APPENDIKS 8: GODKJENTE INDIKASJONER OG STATUS I NYE METODER FOR PEMBROLIZUMAB 108	
APPENDIKS 9: LITTERATURSØK.....	110
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	116

Liste over tabeller

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	20
Tabell 3 Risikoscoreing basert på UISS/Leibovich score av pasienter operert for RCC (4)	21
Tabell 4 Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	23
Tabell 5 Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	27
Tabell 6 Valgene i modellen til grunnanalysen til MSD for adjuvant og etterfølgende behandling (MSD, innsendt dokumentasjon)	27
Tabell 7 Pasientkarakteristika for ITT-populasjonen i KEYNOTE-564 (6)	29
Tabell 8 Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen.	29
Tabell 9 Karakteristikk ved intervensjon.....	31
Tabell 10 Fordeling av etterfølgende systemisk behandling i grunnanalysen til MSD (intervensjonsarmen)	32
Tabell 11 Fordeling av etterfølgende systemisk behandling i intervensjonsarmen DMPs analyse.....	34
Tabell 12 Karakteristikk ved komparator (MSD, innsendt dokumentasjon)	35
Tabell 13 Fordeling av etterfølgende behandling i grunnanalysen til MSD (komparatorarmen).....	35
Tabell 14 Fordeling av etterfølgende behandling i komparator-armen i grunnanalysen til DMP (basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter)	36
Tabell 15 Sykdomsfri overlevelse (DFS), resultater fra KEYNOTE-564 fra ulike datakutt (MSD, innsendt dokumentasjon)	38
Tabell 16 Fordeling av ulike DFS hendelser i KEYNOTE-564 ved siste datakutt, september 2023 (8).....	39
Tabell 17 Validering av DFS som indirekte modellert i MSD og DMP hovedanalyse mot ekstrapoleringer fra IA3	43
Tabell 18 Totaloverlevelse, resultater fra KEYNOTE-564 fra ulike datakutt (MSD innsendt dokumentasjon)	47
Tabell 19 HRs of OS and PFS failure with other treatment regimens vs. sunitinib in the 1L advanced RCC setting, basert på publiserte NMA-resultater (5).....	49
Tabell 20 Førstelinjemarkedsandeler av avanserte RCC-behandlinger, etter adjuvant behandlingsarm, og hasard-forhold vs sunitinib brukt i DMPs hovedanalyse.	53
Tabell 21 Etterlevelseshastighet av EQ-5D-5L per arm fra KEYNOTE-564 (DMP sin tabell basert på ytterligere innsendt dokumentasjon)	57
Tabell 22 DMP sitt krav til beskrivelse av innsendt dokumentasjon for livskvalitet.....	57
Tabell 23 Oversikt av nyttevekter i de ulike modellstadier fra MSD sin innsendte dokumentasjon.....	58
Tabell 24 Regresjonsanalyse (nytttemålinger i DF-stadiet, KEYNOTE-564). Fra innsendt dokumentasjon. .	59
Tabell 25 Regresjonsanalyse, "utility records in any local recurrence state, KEYNOTE-564" (MSD, innsendt dokumentasjon).	59
Tabell 26 EQ-5D-3L helsenytte etter progresjonsstatus (pooled, KEYNOTE-426), brukt for nyttevekter i DM stadiet.....	60
Tabell 27 Vektete gjennomsnitt av før- og etter progresjon- nyttevekter (MSD, innsendt dokumentasjon)	60
Tabell 28 Aldersjustering av nyttevekter fra den innsendte modellen til MSD.....	61
Tabell 29 Legemiddelkostnader for pembrolizumab, etterfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen til MSD. Priser med maksimal AUP uten mva, priser fra 2021 (MSD, innsendt dokumentasjon) .	63
Tabell 30 Legemiddelpriser for intervensjon (pembrolizumab) og etterfølgende behandling fra den innsendte helseøkonomiske analysen til MSD.	64
Tabell 31 Oppdaterte priser fra DMP sin hovedanalyse (DMP prisdatabase februar 2024). Andre priser MSD brukte er uendret siden dokumentasjon blir innsendt.	64

<i>Tabell 32 Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon, MSD)</i>	65
Tabell 33 Ressursbruk i ulike modellstadier (basert på innsendt dokumentasjon).....	66
Tabell 34 Enhetskostnader MSD brukte for estimering av kostnader relaterte til ressursbruk.....	67
Tabell 35 Oppdaterte kostnader brukt i DMP sin hovedanalyse	68
Tabell 36 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i MSD sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	69
Tabell 37 Enkeltvis og samlet påvirkning på IKER av endringer som DMP har gjort i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMP sin hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	70
Tabell 38 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71
Tabell 39 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.....	73
Tabell 40 DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	75
Tabell 41 MSD sitt anslag for antall pasienter egnet for adjuvant behandling med pembrolizumab i år 5 etter innføring.....	77
Tabell 42 Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	78
Tabell 43 Legemiddelutgifter per pasient for Keytruda (pembrolizumab) arm og observasjonsarm (kun adjuvant behandling). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	78
Tabell 44 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett av Keytruda (pembrolizumab) til adjuvant behandling av RCC med medium til høyrisiko for tilbakefall (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	79
Tabell 45 Summary of selection process for base-case parametric distributions of disease-free → locoregional recurrence and disease-free → distant metastases	85
Tabell 46 Summary statistics of accuracy assessment.....	91
Tabell 47 Summary statistics of accuracy assessment.....	92
Tabell 48 Mathematical fit of standard parametric functions fitted individually to pembro and placebo. Best fit (lowest AIC and BIC) is marked in bold. DMP's analysis using Stata 16.1.	94
Tabell 49 Mathematical fit of standard parametric functions fitted jointly to pembro and placebo. Best fit (lowest AIC and BIC) is marked in bold. DMP's analysis using Stata 16.1.....	95
Tabell 50 DFS estimates based on IA3 data from KEYNOTE-564. Estimates in green were used for validation of parametric function selection on the economic model based on earlier datacut.	98
Tabell 51 Bivirkninger fra grunnanalysen til MSD med forekomst $\geq 5\%$ uansett grad, risiko per arm og varighet (fra innsendt dokumentasjon)	99
Tabell 52 Unit costs of AE management (innsendt dokumentasjon)	101
Tabell 53 Fordeling av behandlingalternativer for etterfølgende behandling som estimert av medisinske fageksperter	103
Tabell 54 Etterfølgende behandling i KEYNOTE-564, datakutt 15.09.2023 (8).....	104
Tabell 55 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning	107
Tabell 56 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	110
Tabell 57 Inkluderte studier	113

Liste over figurer

Figur 1 Illustrasjon av Markov kohort modell og kilder til overgangssannsynligheter mellom ulike stadier (DMP sin figur basert på innsendt dokumentasjon). Forkortelser: NO = Norge, OS = Overall survival, PFS = Progression Free Survival.	26
Figur 2 Behandlingslengde (Time on treatment, TOT) for pembrolizumab-armen fra KEYNOTE-564, datakutt 14. juni 2021 (MSD, innsendt dokumentasjon).....	32
Figur 3 KM-kurve for DFS fra KEYNOTE-564, datakutt 16.06.2021 (MSD, innsendt dokumentasjon).....	38
Figur 4 KM-kurve for DFS fra KEYNOTE-564, datakutt 15.09.2023 (MSD, ettersendt dokumentasjon).....	39
Figur 5 Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs observert kumulativ insidens av hver DFS-feiltype i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. MSDs grunnanalyse.	41
Figur 6 Modellert DFS i MSDs hovedanalyse.	42
Figur 7 Ekstern validering av langsiktig DFS i rutineovervåkingsarmen. MSD sin grunnanalyse	42
Figur 8 Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs observert kumulativ insidens av hver DFS-hendelse for intervensjons-armen i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. DMPs grunnanalyse.	45
Figur 9 Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs observert kumulativ insidens av hver DFS-hendelse for komparator-armen i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. DMPs grunnanalyse.....	46
Figur 10 Modellert DFS i DMPs hovedanalyse. Placeboarmen fra S-TRAC-studien (11) og ASSURE-studien (12) som inkluderte høyrisikopasienter legges til for ekstern validering.	46
Figur 11 Kaplan-Meier (KM) kurver for OS, datakutt 15.09.2023.....	47
Figur 12 Forest plot som viser effekten for ulike subgrupper fra siste datakutt (15.09.2023).....	48
Figur 13 Tilpasning av eksponentiell til OS og PFS for sunitinib i 1L avansert RCC-innstilling, KM-data fra KEYNOTE-426. Eksponentiell rate for OS på 0,0040 og 0,0144 for PFS.	50
Figur 14 Modellert OS i MSD sin hovedanalyse.	51
Figur 15 Ekstern validering av langsiktig OS i rutineovervåkingsarmen. MSD sin hovedanalyse.	51
Figur 16 Modellert OS i DMPs hovedanalyse. KM-kurver fra datakutt 16.06.2021 og 15.09.2023 fra KEYNOTE-564 er lagt til for validering.....	54
Figur 17 Tornado diagram basert på DMP sin IKER 813 108 NOK (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene). DMP velger å presentere kun parameterne som har påvirkning på resultatet.....	72
Figur 18 Log-cumulative hazard plot for transitions from disease-free state in KEYNOTE-564 (data cut 16. June 2021).....	86
Figur 19 Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from disease-free to locoregional recurrence in the pembrolizumab arm (left) and in the routine surveillance arm (right). Approach #3: Parametric proportional hazards models jointly fitted with a time-varying treatment effect.....	87
Figur 20 Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from disease-free to distant metastases in the pembrolizumab arm (left) and in the routine surveillance arm (right). Approach #3: Parametric proportional hazards models jointly fitted with a time-varying treatment effect.....	87
Figur 21 Reconstructed KM curves (left) together with smoothed hazard estimate (right). DMP's analysis using Stata 16.1.....	93
Figur The comparison of smoothed hazard functions with the hazard plot from individually fitted parametric functions.....	94
Figur 23 The visual fit of parametric functions fitted individually to KM data	95
Figur The comparison of smoothed hazard functions with the hazard plot from jointly fitted parametric functions. treatment 1= pembro, treatment 0=placebo	96
Figur 25 The visual fit of parametric functions fitted jointly to KM data. Exponential not tested due to implausible hazard function. Gen. gamma did not converge.	97
Figur 26 Best fitting parametric functions for DFS reconstructed from KM data based on IA3 from KEYNOTE-564. DMP's analysis using Stata 16.1. Adjusted for general population mortality.	98
Figur 27 PRISMA flytdiagram	112

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for pembrolizumab (indikasjonsutvidelse)	24-01-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-10-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13-11-2023
Saken tildelt saksutredere	13-11-2023
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	31-08-2023
Rapport ferdigstilt	28-06-2024
Total tid hos DMP ¹	228 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	78 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	150 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager
<p>Kommentar: DMP mottok 05-07-2022 dokumentasjon til metodevurdering. På dette tidspunktet forelå ingen signifikant overlevelsesgevinst fra den pivotale studien og det kliniske fagmiljøet vurderte at det ikke forelå nok dokumentasjon til å støtte en innføring av metoden i klinisk praksis. Oppdaterte data fra MSD ble ettersendt 13-11-2023 og først da vurderte DMP innsendt dokumentasjon som fullstendig mht. å underbygge en kostnads-nytte vurdering og begynte saksbehandling.</p>	

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlape.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Kjell Magne Russnes	Oslo universitetssykehus
Daniel Heinrich	Sykehuset Innlandet
Åse Haug	Haukeland universitetssjukehus

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP sine ansatte involverte i metodevurderingen		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ida Jonson	Saksutreder (effekt)	Seniorrådgiver
Zinajda Zolic-Karlsson	Saksutreder (helseøkonomi)	
Ania Urbaniak	Saksutreder (statistiker)	
Beatriz Luis	Saksveileder (helseøkonomi)	
Hilde Røshol	Faglig ansvarlig (kvalitetssikring)	
Elisabeth Bryn	Rapportgodkjenning	Enhetsleder

Liste over forkortelser

Forkortelse	Definisjon
AIC	Akaike Information Criterion
CRP	C-reaktiv protein
CT	Computerized Tomography
DF	sykdomsfri
DFS	sykdomsfri overlevelse
DM	fjernmetastaser
DRG	Diagnosis-related Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	Euroqol-Five Dimension-Five Level
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	U.S Food and Drug Administration
HR	Hasard Ratio
IO	Immuno- onkologi
IV	Intravenøs
LR	Lokalregional
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OS	total overlevelse
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	progresjonsfri overlevelse
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCC	Renal Cell Carcinoma
SE	Standard Error
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
ToT	Time on Treatment
VEGF	Vascular Endothelium Growth Factor

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at adjuvant behandling med pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkters vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Pembrolizumab (Keytruda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Keytruda som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab	Pembrolizumab er godkjent til en rekke ulike indikasjoner, for en utfyllende liste over indikasjoner og status i Nye metoder se Appendiks 8.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i inntil ett år.

Innsendt dokumentasjon fra MSD baserer seg på den randomiserte, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerte fase 3-studien, KEYNOTE-564.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 16. desember 2021. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2021_120: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY analyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel
Populasjon	Voksne pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.	3.3
Intervensjon	Pembrolizumab	3.4
Komparator	Placebo (observasjon)	3.5
Utfallsmål	Kliniske utfallsmål: DFS, OS, sikkerhet, livskvalitet (samlet med blant annet EQ-5D-5L som brukes til å beregne nyttevekter)	3.6
	Ressursbruk og kostnader Relevante kostnader for blant annet legemidler, administrasjon av legemidler, bivirkninger osv.	3.7

1.2 Nyrecellekarsinom hos pasienter med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

I 2023 ble 958 personer diagnostisert med nyrecellekarsinom, eller nyrekreft i Norge (1). Sykdommen rammer oftere menn enn kvinner, og de fleste får sykdommen i alderen 60-80 år (median alder er 67 år). Nyrekreft utvikler seg vanligvis langsomt og dersom sykdommen oppdages i et tidlig stadium er overlevelsen ofte god. Andelen som fortsatt lever etter fem år, er om lag 80 %. Pasienter som får fjernspredning har betydelig dårligere prognose, med en 5-årig relativ overlevelse på 25,6 % for menn og 17,9 % for kvinner (2).

Sykdommen behandles først og fremst kirurgisk, hvor man fjerner hele eller deler av nyren (nefrektomi). Basert på internasjonale tall er det i overkant av 20 % av pasientene får tilbakefall etter kirurgi med kurativ intensjon (3). Nasjonalt handlingsprogram for nyrekreft beskriver at risikoen for tilbakefall avhenger av flere faktorer, og at risikostratifisering vanligvis bygger på UISS/Leibovich score der pasienter deles inn i lav, medium eller høy risiko for residiv eller metastaser (se tabell under).

Tabell 3 Risikoscoring basert på UISS/Leibovich score av pasienter operert for RCC (4)

Kategori	Poeng
Tumorstadium	
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-4	4
Størrelse	
< 10 cm	0
> 10 cm	1
Lymfeknutestadium	
N0<	0
N1	2
Kjernegrad	
1-2	0
3	1
4	3
Tumornekrose	
Ikke nekrose	0
Nekrose	1

Risikostratifisering basert på total poengscore	
0-2	Lav risiko
3-5	Medium risiko
6-11	Høy risiko

Det er pasienter med medium og høy risiko for tilbakefall som er aktuelle for denne metodevurderingen.

Medisinske fageksperter har estimert at om lag 600 nyrekreft-pasienter gjennomgår nefrektomi årlig i norsk klinisk praksis, og at om lag halvparten av disse faller innunder kategorien medium til høy risiko for tilbakefall (inkludert pasienter med metastatisk sykdom etter reseksjon av metastatiske lesjoner og ingen tegn til gjenværende sykdom). Fagekspertene estimerte følgelig at mellom 250-300 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis. De ga imidlertid innspill om at dette var usikre estimater og oppfordret DMP til å innhente tall fra nasjonale registre. DMP har fått tall fra enhet for analyse ved HSØ, for antall nyrekreftpasienter (diagnosekode C64) som har gjennomgått nefrektomi ved norske sykehus de siste 8 årene⁴. DMP finner at gjennomsnittlig antall nyrekreftpasienter fra de siste tre år (2021-2023) som har gjennomført en nefrektomi er om lag 750. Det er imidlertid ikke kjent eksakt hvor mange av disse 750 pasientene som er aktuelle for pembrolizumab, da medisinske fageksperter har spilt inn at også pasienter med metastatisk sykdom gjennomfører nefrektomi og noen pasienter får en sekundær nefrektomi, noe DMP ikke har mulighet til å trekke ut av disse tallene. Videre estimerer DMP, på bakgrunn av tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene, at om lag halvparten vil være innenfor indikasjon mht. risikogruppe. Det vil imidlertid være noen pasienter som ikke vil være i stand til å motta adjuvant immunterapi, de medisinske fagekspertene spilte inn at de eldste pasientene sannsynligvis ikke vil motta adjuvant behandling grunnet almenntilstand. Basert på tall fra Medicinrådet estimerer DMP at dette kan gjelde rundt 15 % av aktuelle pasienter og DMP estimerer følgelig at opp til 300 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis.

⁴ Registerdata fra norsk pasientregister (NPR) for nyrekreftpasienter (diagnosekode C64) som har gjennomgått en av følgende prosedyrekoder: 'KAC00', 'KAC01', 'KAC20', 'KAC21', 'KAD00', 'KAD01', 'KAD10', 'KAD11', 'KAD96' og 'KAD97' ved i Norge (alle helseregioner) i perioden fra 2016 frem til og med mars 2024.

1.3 Behandling av nyrekreft i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av nyrecellekarsinom, sist faglig oppdatert 24. april 2023 (4). Ved nyrecellekreft er kirurgi en potensielt kurativ behandling, og utgjør standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom.

Adjuvant behandling er tilleggsbehandling som gis etter kirurgi for å redusere risiko for tilbakefall. Ifølge de nasjonale behandlingsretningslinjene har adjuvant behandling ikke noen plass i standardbehandlingen ved RCC per i dag.

Medisinske fageksperter bekrefter at om lag halvparten av aktuelle pasienter (medium til høy risiko for tilbakefall) forventes å få et tilbakefall. Handlingsprogrammet beskriver at 50 % av tilbakefallene skjer ila de første 2 årene etter operasjon, mens 75 – 80 % av tilbakefallene oppstår innen de første 5 årene etter operasjon. Tilbakefall etter 10 år kan forekomme, men skjer svært sjeldent. For aktuelle pasienter er risikoen for tilbakefall betydelig og det er et behov for en behandling som kan minimere risikoen for disse pasientene.

Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene, og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører etter vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Grunnet tett oppfølging etter operasjon vil de aller fleste pasienter (medisinske fageksperter vurderer om lag 75-80 %) havne i god prognosegruppe ved tilbakefall, da disse vil oppdages tidlig. Prognosen er allikevel vesentlig dårligere ved metastatisk sykdom enn ved lokalisert RCC, og median overlevelse i studiene som har etablert dagens standardbehandling er rundt 4 – 4,5 år.

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for denne pasientgruppen og dagens standardbehandling er observasjon for å kunne fange opp eventuelle tilbakefall tidlig.

Pasienter med høy risiko for tilbakefall følges opp med 4 kontroller hos urolog i løpet av det første året etter nefrektomi, hvorav 3 inkluderer CT, mens pasienter med intermediaær risiko følges opp med 3 kontroller hos urolog, hvorav 2 inkluderer CT. Etter det første året følges pasientene opp jevnlig (1-2 ganger årlig) frem til 5 år, så rundt år 7 og 10.

Det har vært utført en rekke studier på adjuvant behandling av nyrekreft de siste årene, men KEYNOTE-564 er den første studien som har funnet en signifikant effekt på overlevelse. Tre lignende studier; IMmotion010 (atezolizumab), Checkmate-914 (nivolumab + ipilimumab) og PROSPER (nivolumab), som alle dokumenterte adjuvant behandling med PD-(L)1-hemmere for RCC, viste ingen signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse. Det er ikke kjent hva som er årsaken til de sprikende resultatene, om det ligger i seleksjon av pasienter, ulikheter ved legemidlene (selv om disse er vurdert faglig likeverdige) eller behandlingsprotokollen i de respektive studiene.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at observasjon er riktig komparator for denne metodevurderingen.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier var ikke inkludert i innsendt dokumentasjon, men ble ettersendt ved etterspørsel fra DMP.

Overgangssannsynligheter mellom de ulike helsetilstandene er hentet fra ulike kilder; fra sykdomsfri til lokoregionalt residiv eller til fjernmetastaser er basert på KEYNOTE-564, mens fra lokoregionalt residiv til fjernmetastaser, fra lokoregionalt residiv til død og fra fjernmetastaser til død er basert på eksterne kilder. En oversikt over disse ligger i Appendiks 2. De eksterne kildene beskriver MSD å ha identifisert gjennom et systematisk litteratursøk, en nettverksmetaanalyse (NMA) og en retrospektiv analyse av registerdata. Litteratursøket er beskrevet i mer detalj i Appendiks 9.

DMP har innhentet en NMA av nyere dato (publisert etter at DMP mottok innsendt dokumentasjon) for å finne oppdaterte hasardratioer for aktuelle behandlinger (5). Dette også på bakgrunn av innspill fra medisinske fagekspertene som vurderte at modellert meroverlevelse basert på de ulike behandlingsregimene for avansert RCC virket noe overvurdert i innsendt helseøkonomisk analyse. Fagekspertene påpekte at hasardratioene fra de aktuelle studiene har blitt oppjustert ved senere datakutt med mer modne data. Det vil si at ved å endre til oppdaterte hasardratioer ble modellert overlevelse noe kortere.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Litteratursøket er beskrevet og vurdert i Appendiks 9.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4 Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

KEYNOTE-564	
Studie ID	NCT03142334
Design	Randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert fase 3-studie
Studielokasjon	Global studie med 212 sentere i 21 land
Populasjon	Voksne pasienter med klarcellet RCC med medium til høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi eller nefrektomi og fullstendig reseksjon av metastatiske lesjoner for M1 NED. Stratifisert på M0 vs M1 NED og M0 er videre stratifisert på ECOG PS 0 vs 1 og nasjonalitet (USA vs ikke USA)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg, intravenøs infusjon, hver 3. uke i maksimalt ett år (17 sykluser) eller frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo, intravenøs infusjon, hver 3. uke i maksimalt ett år (17 sykluser) eller frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Sykdomsfri overlevelse (DFS)

Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), sikkerhet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid ved de ulike datakuttene var hhv. 23,9, 29,7 og 57,2 måneder for datakutt 1-3 (IA1, IA2 og IA3).
Datakutt	IA1: 14.12.2020 IA2: 14.06.2021 IA3: 15.09.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
KEYNOTE-426	
Studie ID	NCT02853331
Design	Randomisert, åpen, kontrollert fase 3-studie
Studielokasjon	Global studie
Populasjon	Voksne pasienter (n=861) med tidligere ubehandlet, relapserende, avansert, eller metastaserende RCC med en klarcellet komponent. Stratifisert på IMDC risiko og geografisk region (Nord-Amerika, Vest-Europa og resten av verden).
Intervensjon	Pembrolizumab (200 mg en gang hver tredje uke)/aksitinib (5 mg oralt 2 ganger daglig) frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet opp til maksimalt 35 sykluser for pembrolizumab. n= 432
Komparator	Sunitinib (50 mg oralt 1 gang daglig, 4 uker på/2 uker av) frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. n= 429
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert fra RECIST v1.1 kriteriene (komitévurdert) Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	ORR, DCR, DOR, HRQoL, Sikkerhet, TTD
Observasjonstid	Median oppfølgingstid var 12,8 måneder ved datakutt for IA1
Datakutt	IA1: 24.08.2018
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, studien ligger til grunn for estimering av overlevelse etter tilbakefall i den helseøkonomiske analysen.

DMPs vurdering

KEYNOTE-564 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av pembrolizumab til aktuell indikasjon, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra KEYNOTE-564 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse.

Modellering av overlevelse etter tilbakefall baserer seg i stor grad på data fra KEYNOTE-426. DMP vurderer at data fra KEYNOTE-426 kan ansees som tilstrekkelig representativt for aktuell pasientpopulasjon til å informere den helseøkonomiske analysen.

Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med pembrolizumab, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pembrolizumab sammenlignes med observasjon til behandling av nyrekreftpasienter med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner. Resultatene fra kostnad-per-QALY analysen belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av nyrekreft med økt risiko for tilbakefall.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov kohort modell. Helsetilstander i modellen gjenspeiler sykdomsstadier ved nyrekreft etter nefrektomi:

- Sykdomsfri (*Disease free, DF*): alle pasienter starter i dette stadiet (etter nefrektomi) og forblir i denne tilstanden til sykdomsprogresjon eller død.
- Lokalt tilbakefall (*Local recurrence, LR*): tilbakefall i form av lokaliserte metastaser. Pasientene forblir i denne tilstanden til de dør eller til de progredierer og flytter til Fjernmetastaser- stadiet
- Fjernmetastaser (*Distant metastases, DM*): tilbakefall i form av videre spredning (metastaser). Fra denne tilstanden kan pasienter gå til stadiet Død.
- Død: absorberende tilstand. Pasientene kommer til denne helsetilstanden fra de tre øvrige tilstandene.

Helsetilstandene lokalt tilbakefall og fjernmetastaser i modellen er basert på to typer tilbakefall observert i KEYNOTE-564. Disse har ulik prognose, sykdomshåndtering og helserelatert livskvalitet og gir ulike helseutfall og kostnader. MSD har brukt ulike kilder for å estimere kohortbevegelser i modellen: data fra KEYNOTE-564 og KEYNOTE-426, dødelighetstabeller, SEER som er en Real-life Evidence (RLE) database fra Medicare i USA, og en nettverksmetaanalyse (NMA). Modellstruktur og kilder til overganger mellom modellstadier er vist i figur under.



Figur 1 Illustrasjon av Markov kohort modell og kilder til overgangssannsynligheter mellom ulike stadier (DMP sin figur basert på innsendt dokumentasjon). Forkortelser: NO = Norge, OS = Overall survival, PFS = Progression Free Survival.

Tabell 5 Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov kohort modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	En uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra KEYNOTE-564 i tillegg til andre kilder vist i Figur 1. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene brukt for å estimere relevante kostnader og andel av kohorten i helsestadiene gjennom modellens tidshorisont er beskrevet i kapittel 3.6.1. Valgene MSD brukte i sin grunnanalyse for å flytte kohorten mellom de ulike modellstadiene er vist i tabell under.

Tabell 6 Valgene i modellen til grunnanalysen til MSD for adjuvant og etterfølgende behandling (MSD, innsendt dokumentasjon)

Overganger mellom modellstadier	Overgangssannsynligheter	Kilde
DF til LR, DM eller Død	Parametrisk proporsjonal hasard modell med <i>time varying treatment effect</i> er brukt til å estimere årsaksspesifikke hasarder for hver modellstadie-overgang over tid for behandlingsarmene. Overgangssannsynlighet for hver ukentlige modellsyklus er en funksjon av disse tre årsaksspesifikke hasardene.	Individuelle pasientdata fra KEYNOTE-564.
DF til LR	Sannsynlighet for at første DFS hendelse er LR, DF-til-LR-spesifikk ukentlig hasard basert på eksponentiell funksjon.	
DF til DM	Sannsynlighet for at første DFS hendelse er DM, DF-til-DM-spesifikk ukentlig hasard basert på Gompertz funksjon.	
DF til Død	Sannsynlighet for at første DFS hendelse er død, DF-til-død-spesifikke ukentlig hasard basert på eksponentiell funksjon.	
LR til DM	Sannsynlighet for at første hendelse etter LR er DM. Eksponentiell rate for intervensjon og komparator (0,0042) beregnet basert på andel som progredierte fra LR til DM.	Real-world data, SEER-Medicare, dødelighet fra generell populasjon
LR til Død	Sannsynlighet for at første hendelse etter LR er død. Eksponentiell rate for intervensjon og komparator (0,00006) beregnet på andel som progredierte fra LR til død.	
DM til Død	Overgangssannsynligheter er avhengig av markedsandeler for ulike behandlingsalternativer for metastatisk RCC og effekten av behandlingene på overlevelse. Eksponentiell funksjon for OS ble estimert for hvert behandlingsalternativ basert på eksterne data.	Data for sunitinib er fra sunitinibarmen i KEYNOTE-426. Data for andre førstelinjehandler vs sunitinib er hentet fra en nettverksmetaanalyse (NMA) (5).

DMPs vurdering av helseøkonomisk modell

Markov kohortmodell er en etablert måte å modellere sykdomsprogresjon innen onkologi. Denne modelltypen er tidligere vurdert av DMP. Det er flere utfordringer knyttet til modellering av adjuvant behandling på grunn av usikkerhet knyttet til bruk av flere eksterne kilder til ekstrapolering og validering av ekstrapolering for DFS og OS. Modellen inkluderer flere helsestadier og data for overganger mellom noen av stadiene (f.eks. fra LR til DM og fra DM til Død) fantes ikke i KEYNOTE-564. MSD måtte derfor basere estimatene på eksterne data fra andre kliniske studier og registre. I tillegg er det utfordrende å lage en klinisk plausibel fordeling av DFS og OS som gjenspeiler klinisk studie og klinisk praksis over tid. Til tross for overnevnte begrensninger vurderer DMP at modellen er egnet til å analysere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab vs. observasjon i henhold til godkjent indikasjon.

Analyseperspektivet og halvsyklusjustering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptable. Modellen er tilstrekkelig transparent og med mulighet til å velge mellom de ulike parameterne. Diskonteringsraten på 4 % for både helsegevinster og kostnader er i henhold til retningslinjer for de første 40 år i modellen. Siden modellhorisonten er 41 år, skal det siste året (40-41) ha 3 % diskonteringsrate iht. DMP sine retningslinjer. DMP velger i denne metodevurderingen å ikke endre diskonteringsraten for det siste året i modellen, siden dette har lite å si for analyseresultater.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP godtar den innsendte modellen. Analyseperspektiv og tidshorisont er i henhold til retningslinjer og godtas. Diskonteringsraten for helsegevinster og kostnader i siste året i modellen (40-41) er ikke i henhold til retningslinjer, men legges til grunn av DMP på grunn av minimal påvirkning på resultatet.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

KEYNOTE-564 studien inkluderte voksne pasienter med klarcellet nyrecellekarsinom med intermediær-høy eller høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi eller nefrektomi og fullstendig reseksjon av metastatiske lesjoner.

Median alder i ITT-populasjonen var 60 år, om lag 7 av 10 pasienter i studien var menn og hovedandelen (85 %) hadde ECOG 0. Videre var andelen pasienter i M0 intermediær-høy risikogruppe 87 %. For risikogruppene M0 høy og M1 NED (M1 with no evidence of disease) var andelen hhv. 8 % og 6 %. Over 90 % av pasientene hadde gjennomgått radikal nefrektomi, og 3 av 4 pasienter hadde en PD-L1 CPS⁵ over eller lik 1.

Tabellen under viser pasientkarakteristika for ITT-populasjonen i KEYNOTE-564.

⁵ PD-L1 CPS: Scoringssystem 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.

Tabell 7 Pasientkarakteristika for ITT-populasjonen i KEYNOTE-564 (6)

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)
Age, years		
Median (IQR)	60 (51-66)	60 (52-67)
<65	338 (68%)	326 (65%)
Sex		
Male	347 (70%)	359 (72%)
Female	149 (30%)	139 (28%)
ECOG performance status score		
0	421 (85%)	426 (86%)
1	75 (15%)	72 (14%)
Geographical location		
North America	133 (27%)	125 (25%)
EU*	188 (38%)	187 (38%)
Rest of the world	175 (35%)	186 (37%)
Ethnicity		
Hispanic or Latinx	72 (14%)	62 (12%)
Non-Hispanic or Latinx	381 (77%)	394 (79%)
Not reported	21 (4%)	20 (4%)
Missing or unknown	22 (4%)	22 (4%)
Type of nephrectomy		
Partial	37 (7%)	38 (8%)
Radical	459 (93%)	460 (92%)
Primary tumour stage		
T1	11 (2%)	15 (3%)
T2	27 (5%)	33 (7%)
T3	444 (90%)	437 (88%)
T4	14 (3%)	13 (3%)
Tumour nuclear grade		
1	19 (4%)	16 (3%)
2	153 (31%)	150 (30%)
3	219 (44%)	213 (43%)
4	103 (21%)	119 (24%)
Missing	2 (<1%)	0

(Table 1 continues in next column)

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)
(Continued from previous column)		
Lymph node stage		
N0	465 (94%)	467 (94%)
N1	31 (6%)	31 (6%)
Metastatic stage		
M0	467 (94%)	469 (94%)
M1 with no evidence of disease	29 (6%)	29 (6%)
Disease risk category		
M0 intermediate to high	427 (86%)†	433 (87%)
M0 high	40 (8%)	36 (7%)
M1 with no evidence of disease	29 (6%)	29 (6%)
Sarcomatoid features		
Present	52 (10%)	59 (12%)
Absent	414 (83%)	415 (83%)
Unknown	30 (6%)	24 (5%)
PD-L1 combined positive score†		
<1	124 (25%)	113 (23%)
≥1	365 (74%)	383 (77%)
Missing	7 (1%)	2 (<1%)

Data n (%), unless otherwise indicated. The intention-to-treat population included all randomly assigned participants. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. * Includes the UK as they were still a part of the EU at the start of the study. †Included five participants with T2, grade ≥3, N0, M0 or T1, N0, or M0 who were excluded from the analysis (protocol violations). ‡PD-L1 combined positive score was calculated as the number of PD-L1-positive cells (tumour cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of tumour cells, multiplied by 100.

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

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen er basert på den europeiske populasjonen i KEYNOTE-564 (n = 375 [38 %]). Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i tabell under.

Tabell 8 Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel i modellen	Kilde
Startalder (år), gjennomsnitt	58,9	KEYNOTE-564, europeisk populasjon (datakutt 14. juni 2021)
Andel kvinner (%)	26,7	
Kroppsvekt (kg), gjennomsnitt	84,9	

3.3.3 Norsk klinisk praksis

DMP har vært i dialog med norske medisinske fageksperter for å avklare den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Median alder ved diagnose av nyrekreft i Norge er 67 år (ref. Kreftregisteret), medisinske fageksperter vurderer imidlertid at eldre og sykere pasienter i mindre grad vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab, slik at gjennomsnittsalder for aktuelle pasienter vil være lavere enn gjennomsnittsalder for hele nyrekreft populasjonen. Videre kommenterte de medisinske fagekspertene at en andel M1 NED (M1 with no evidence of disease) på 6 % er noe høyt sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Medisinske fageksperter bekrefter ellers at pasientpopulasjonen fra KEYNOTE-564 er representativ for norske pasienter aktuelle for metoden.

3.3.4 DMPs vurdering

MSD har antatt en gjennomsnittsalder for norske pasienter på 58,9 år, basert på den europeiske populasjonen i KEYNOTE-564 studien. Medisinske fageksperter vurderer at gjennomsnittsalder antatt av MSD er rimelig for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis.

De medisinske fagekspertene vurderer at en andel M1 NED på 6 % er noe høyt, og M1 NED-populasjonen virker i subgruppeanalyser for DFS å ha noe bedre effekt enn ITT-populasjonen. DMP vurderer imidlertid, basert på subgruppeanalyser sendt inn av MSD, at M1 NED-populasjonen har liten innvirkning på resultatene av analysen.

I KEYNOTE-564 studien er gjennomsnittsvekten relativt høy; for den europeiske populasjonen (lagt til grunn i analysen) er gjennomsnittsvekten 84,9 kg. I anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler fra Sykehusinnkjøp, benyttes en gjennomsnittsvekt på 75 kg for å beregne legemiddelkostnader. Medisinske fageksperter har spilt inn at overvekt er en av de viktigste kjente risikofaktorene for RCC, slik at det er forventet at denne pasientpopulasjonen vil veie mer enn en gjennomsnittlig kreftpasient.

I innsendt dokumentasjon er det antatt at pasienter ved tilbakefall vil få kombinasjonen nivolumab pluss ipilimumab, noe som tilsier at disse pasientene er i intermedier til dårlig prognosegruppe ved tilbakefall da denne kombinasjonen kun er indisert til pasienter i denne prognosegruppen. Norske medisinske fageksperter har spilt inn til DMP at ved tilbakefall etter nefrektomi så vil om lag 75 – 80 % av pasientene være i god prognosegruppe. Dette fordi tett oppfølging hos onkolog etter nefrektomi vil gi rask deteksjon av tilbakefall, noe som bedrer prognosen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som MSD, men endrer etterfølgende behandling (vurderes i Kap. 3.4.3 og 3.5.3) basert på prognosen til norske pasienter ved tilbakefall.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-564 studien, i den helseøkonomiske modellen og forventet behandling i norsk klinisk praksis.

Tabell 9 Karakteristikk ved intervensjon

	Klinisk dokumentasjon (7)	Helseøkonomisk modell (fra MSD)	Forventet norsk klinisk praksis
Dosering	200 mg hver tredje uke	200 mg hver tredje uke	Dosering i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 200 mg hver tredje uke.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet (median)	11,1 mnd.	Behandlingsvarighet fra KEYNOTE-564	Inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet, opptil 1 år (17 doser).
Relativ doseintensitet (%)	98.9 %	98.9 %	Ikke kjent
Etterfølgende behandling	Av alle som hadde fått tilbakefall ved siste datakutt (n=161) var det følgende andeler som fikk ulik type etterfølgende behandling: 26 % PD-(L)1 hemmer, 58 % VEGF(R) hemmer, 20 % annen systemisk behandling (ink. ipilimumab), 19 % stråleterapi, 22 % kirurgi og 17 % ingen behandling (se Tabell 54) (7, 8)	Pazopanib for pasienter som får tilbakefall under behandling med pembrolizumab og Nivolumab+ipilimumab for alle pasienter i begge armene som ikke får tilbakefall ila. det første året.	Medisinske fageksperter har spilt inn kombinasjonsbehandling med PD-(L)1 hemmer + TKI (VEGF/VEGFR hemmer) for hovedandelen av pasientene. For en mindre andel av pasientene vurderer de at TKI monoterapi vil være aktuelt.

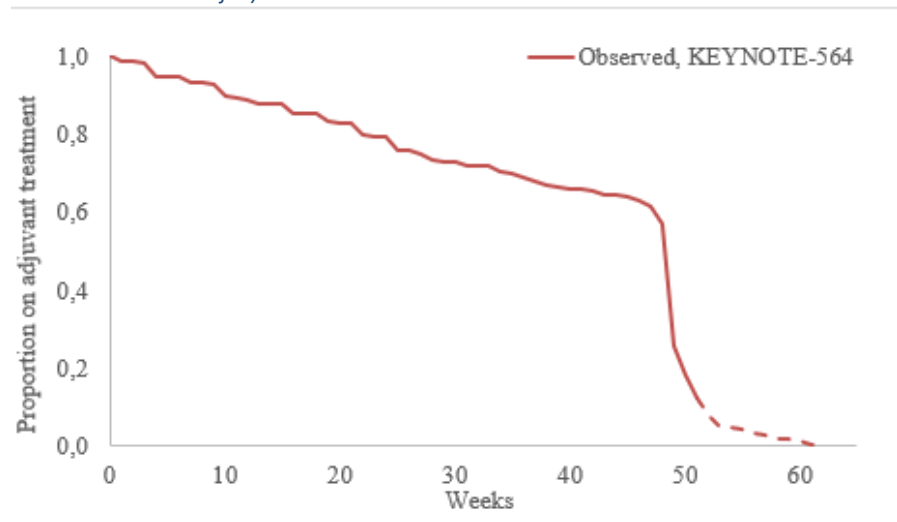
3.4.2 Implementering av intervensjon og etterfølgende behandling i modellen

Behandlingsvarighet for adjuvant pembrolizumab i modellen er basert på data fra KEYNOTE-564 studien, Kaplan-Meier (KM) kurven er vist i Figur 2. Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke, som intravenøs infusjon, frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet i maksimalt 1 år (17 sykluser/doser). I henhold til protokoll kunne pasientene fullføre sine 17 doser etter perioden på 1 år hvis årsaken var tidligere forsinkelser i behandlingen.

En liten andel av pasientene fikk adjuvant pembrolizumab etter 1 år. Kostnader for pembrolizumab er beregnet hver 3. uke, mens for siste 17. dose er kostnadene beregnet ved uke 48. Den siste delen av Kaplan-Meier-kurven utover den planlagte behandlingsperioden på 51 uker er derfor ikke brukt i modellen (stiplet linje i Figur 2).

Median behandlingsvarighet i KEYNOTE-564 studien var 11,1 mnd.

Figur 2 Behandlingslengde (Time on treatment, TOT) for pembrolizumab-armen fra KEYNOTE-564, datakutt 14. juni 2021 (MSD, innsendt dokumentasjon).



MSD brukte den observerte KM-kurven for tid på adjuvant behandling direkte, uten ekstrapolering, ettersom datasettet er komplett og ingen pasienter sto på behandling ved siste datakutt.

Modellantakelser angående etterfølgende behandling er vist i tabellen under. Fordelingen av etterfølgende behandling er, ifølge MSD, basert på innspill fra deres medisinske fagekspertter. Modellen tillater inkludering av både første- og senere linjer med etterfølgende behandling. MSD har inkludert to linjer etterfølgende behandling i sin grunnanalyse. MSD har videre skilt mellom pasienter som er aktuelle for immunterapi eller ikke og som er aktuelle for etterfølgende behandling med pembrolizumab, hhv. «Immuno-Oncology (IO)-eligible», «IO-ineligible» og «Rechallenge eligible». IO-eligible er definert som pasienter med tilbakefall etter avsluttet adjuvant behandling, IO-ineligible som pasienter med tilbakefall under adjuvant behandling, mens for Rechallenge-eligible tillates etterfølgende behandling som inkluderer pembrolizumab.

I grunnanalysen til MSD har de lagt inn at alle pasienter med tilbakefall etter avsluttet adjuvant behandling får nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. For pasienter med tilbakefall under adjuvant behandling har de lagt inn at alle får pazopanib. MSD har videre antatt at ingen pasienter vil få etterfølgende behandling med pembrolizumab.

Tabell 10 Fordeling av etterfølgende systemisk behandling i grunnanalysen til MSD (intervensjonsarmen)

Etterfølgende behandling	Markedsandeler i 1. linje av etterfølgende behandling, pembrolizumab armen	
	Pasienter med tilbakefall etter fullført adjuvant behandling (definert som IO-eligible i modellen)	Pasienter med tilbakefall under adjuvant behandling (definert som IO-ineligible i modellen)
Pazopanib	0,0%	100,0%
Nivolumab + ipilimumab	100,0%	0,0%

3.4.3 DMPs vurdering av intervensjon og etterfølgende behandling

Dosering og behandlingsvarighet for pembrolizumab i KEYNOTE-564 og i modellen er som forventet i norsk klinisk praksis.

DMP godtar modellering av kostnader, der kostnadene for siste (17.) dose er applisert i modellen ved uke 48, da det var svært få pasienter som fikk behandling etter 1 år.

Etterfølgende behandling:

I innsendt dokumentasjon inkluderer MSD to linjer med etterfølgende behandling for pasienter som får tilbakefall under eller etter adjuvant behandling med pembrolizumab. Medisinske fagekspertene har spilt inn at det er krevende å vurdere hvilken etterfølgende behandling som vil være optimal etter adjuvant behandling. De vurderer derfor at det er relativt stor usikkerhet knyttet til estimatene for fordeling av etterfølgende behandling (Tabell 11) og den medfølgende effekten som modelleres iht. valgte behandlingsregime. Videre spiller de inn at feltet er under endring med pågående studier på nye legemidler og legemiddelkombinasjoner, og at det vil være for stor usikkerhet knyttet til å estimere 2. linje etterfølgende behandling. DMP velger derfor å kun inkludere én linje etterfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen.

Ved siste datakutt var det 32,5 % av pasientene i intervensjonsarmen som hadde hatt et tilbakefall. Av disse pasientene var det 80 % som mottok systemisk behandling. Av pasientene som mottok systemisk behandling ved tilbakefall var det 41 % som mottok en PD-(L)1-hemmer i første eller senere behandlingslinjer (fordeling av etterfølgende behandling fra KEYNOTE-564 er vist i Tabell 9). Medisinske fagekspertene har estimert at 65 % av pasientene som får adjuvant behandling med pembrolizumab vil få behandling med en PD-(L)1-hemmer ved tilbakefall. Fagekspertene har videre vurdert at det ikke vil være aktuelt å gi dobbel immunterapi til pasienter som tidligere har mottatt immunterapi i adjuvant setting. De har spilt inn at de ser for seg å gi PD-(L)1 hemmer i kombinasjon med en TKI som etterfølgende behandling for hovedandelen av pasienter med tilbakefall, mens en mindre andel vil få TKI monoterapi.

Tabellen under viser fordeling av etterfølgende systemisk behandling basert på tilbakemelding fra medisinske fagekspertene DMP har konferert med. Fordelingen er en forenklet versjon av innspillet DMP mottok. De medisinske fagekspertene estimerte andeler for etterfølgende behandling for de ulike kategoriene av pasienter, basert på hvordan de selv definerte disse. De var uenige i MSD sin definisjon av "IO-ineligible" og mente at det i norsk klinisk praksis kun vil gjelde pasienter som får immun-medierte bivirkninger som hindrer videre immunterapi. Fagekspertenes definisjon av «rechallenge-eligible» og «IO-eligible» stemmer heller ikke overens med definisjonene MSD har for kategoriene pasientene var inndelt i modellen. I tillegg spilte fagekspertene inn noen behandlingsoalternativer som ikke var representert i modellen. DMP måtte derfor forenkle innspillet noe for å kunne implementere det i modellen. Hele den opprinnelige tabellen for etterfølgende behandling spilt inn av fagekspertene ligger i Appendiks 6.

Tabell 11 Fordeling av etterfølgende systemisk behandling i intervensjonsarmen DMPs analyse

Behandlingsalternativer	Pasienter med tilbakefall etter fullført adjuvant behandling (definert som IO-eligible i modellen)	Pasienter med tilbakefall under adjuvant behandling (definert som IO-ineligible i modellen)
TKI (VEGF(R)-hemmer) monoterapi *	30 %	35 %
TKI + PD-(L)1-hemmer **	65 %	65,00 %
No active treatment	5 %	0 %
Totalt	100 %	100 %

*Medisinske fagekspert estimerte 15 % hver for aksitinib og kabozantinib (disse er vurdert faglig likeverdige), men aksitinib monoterapi er ikke et mulig valg i modellen. DMP har forenklet ved å sette alle 30 % på kabozantinib, men satt HR for kabozantinib til gjennomsnittet av HR for de to behandlingene for PFS og OS i modellen.

** Medisinske fagekspert estimerte 50 % nivolumab + kabozantinib og 15 % pembrolizumab + lenvatinib, men den siste kombinasjonen er ikke et mulig valg i modellen. Nivolumab + kabozantinib er vurdert faglig likeverdig til pembrolizumab + lenvatinib og er anbudsvinner per i dag. DMP velger derfor å sette alle pasientene som estimeres til PD-(L)1-hemmer + TKI til nivolumab + kabozantinib i modellen.

Modellert etterfølgende behandling i intervensjonsarmen vil trolig være mer effektiv enn etterfølgende behandling gitt i studien. Dette da kombinasjonsbehandling med immunterapi og TKI (eller dobbel immunterapi) er antatt å ha bedre effekt enn monoterapi med en TKI. Det er imidlertid vanskelig å vite hva som er optimal etterfølgende behandling etter adjuvant behandling med immunterapi da dette ikke er undersøkt i studier. Medisinske fagekspert bekrefter at selv om man ikke vet per i dag hva som vil være optimal etterfølgende behandling, så ser de for seg at norske pasienter ikke vil bli tatt av immunterapi, men vil få en TKI lagt til behandlingen, da dette antas å ha bedre effekt enn TKI monoterapi. De er imidlertid åpne om at dette er noe vi ikke vet effekten av ennå.

DMP vurderer at ved å modellere overlevelse basert på effektdata fra eksterne studier, blir estimert overlevelse i intervensjonsarmen svært usikker. Effektdata er hentet fra studier der inkluderte pasienter ikke tidligere er behandlet med immunterapi. Det er sannsynlig at effekten av immunterapi som etterfølgende behandling for pasienter som allerede har mottatt slik behandling i adjuvant setting er dårligere enn for pasienter som tidligere er ubehandlet. Det er imidlertid ikke mulig å vite i hvor stor grad dette vil påvirke effekten av etterfølgende behandling, da det ikke finnes studier som har undersøkt dette. Det er derfor vanskelig å vurdere overførbareheten av modellert overlevelse til aktuell norsk pasientpopulasjon.

DMPs konklusjon om intervensjon og etterfølgende behandling

Dosering og behandlingsvarighet for pembrolizumab i KEYNOTE-564 og i modellen er som forventet i norsk klinisk praksis. Kostnadene for siste 17. dose er applisert i modellen ved uke 48. DMP legger til grunn denne tilnærmingen siden det var svært få pasienter som fikk behandling etter 1 år. DMP endrer etterfølgende behandling basert på tilbakemelding fra medisinske fagekspert. Dette endrer også modellert overlevelse for pasientene i intervensjonsarmen i innsendt analyse, som baserer seg på effektdata fra eksterne studier. Dette øker usikkerheten rundt modellert overlevelse og det er vanskelig å vurdere overførbarehet til aktuelle norske pasienter.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for aktuell pasientpopulasjon. Medisinske fagekspertene bekrefter at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis i dag ikke mottar behandling, slik at observasjon er riktig komparator.

Tabell 12 Karakteristikk ved komparator (MSD, innsendt dokumentasjon)

	Klinisk dokumentasjon (7)	Helseøkonomisk modell	Forventet norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo hver tredje uke	Observasjon	Observasjon
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	-	-
Etterfølgende behandling	Av alle som hadde fått tilbakefall ved siste datakutt (n=210) var det følgende andeler som fikk ulik type etterfølgende behandling: 48 % PD-(L)1 hemmer, 59 % VEGF(R) hemmer, 29 % annen systemisk behandling (ink. ipilimumab), 16 % stråleterapi, 24 % kirurgi og 13 % ingen behandling (se Tabell 54) (7, 8)	100 % nivolumab + ipilimumab	Standardbehandling ved avansert nyrekreft er PD-(L)1 hemmer i kombinasjon med en TKI (VEGF/VEGFR hemmer). For en mindre andel av pasientene (< 25 %), som ved tilbakefall havner i medium/dårlig prognosegruppe er nivolumab + ipilimumab et aktuelt alternativ.

MSD har lagt til grunn at 100 % av pasientene som får tilbakefall vil motta påfølgende behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (dobbel immunterapi).

3.5.2 Implementering av komparator og etterfølgende behandling i modellen

Antakelser angående etterfølgende behandling vist i tabell under har MSD basert på innspill fra sine medisinske fagekspertene. MSD har inkludert to linjer av etterfølgende behandling i sin grunnanalyse. Modellen tillater for valg av både kun en eller to linjer.

Tabell 13 Fordeling av etterfølgende behandling i grunnanalysen til MSD (komparatorarmen)

Legemidler brukt i førstelinje av etterfølgende behandling	Andeler pasienter i observasjonsarmen som mottar ulik type etterfølgende behandling
Pazopanib	0 %
Nivolumab / ipilimumab	100 %

3.5.3 DMPs vurdering av komparator og etterfølgende behandling

Komparator i den helseøkonomiske modellen er observasjon, noe som stemmer overens med norsk klinisk praksis. Dette er beskrevet i handlingsprogrammet og bekreftet av medisinske fageksperter.

Etterfølgende behandling:

Medisinske fageksperter er ikke enige i fordelingen av etterfølgende behandling antatt av MSD og vurderer at denne ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis. De spiller inn at grunnet tett oppfølging av nyrekreftpasienter etter nefrektomi vil tilbakefall oppdages tidlig og den store majoriteten av pasientene vil derfor havne i gruppen med god prognose. For disse pasientene er standardbehandling ikke dobbel immunterapi, men immunterapi i kombinasjon med en TKI (VEGF/R-hemmer). Det finnes ulike kombinasjoner av disse, der medisinske fageksperter spiller inn at de ulike kombinasjonene er vurdert som sammenlignbare og at det vil være anbudsvinner som er i bruk i klinisk praksis. Dette er per i dag nivolumab i kombinasjon med kabozantinib. De spiller videre inn at det er svært få pasienter som ikke vil være egnet for immunterapi i komparator armen (de anslår maksimalt 5 %), og at disse pasientene vil motta behandling med sunitinib.

Tabellen under viser fordeling av etterfølgende behandling som medisinske fageksperter mener gjenspeiler norsk klinisk praksis. Fordelingen er en forenklet versjon av innspillet DMP mottok. De medisinske fagekspertene var ikke enige i MSD definisjoner av de ulike kategoriene av pasienter; "IO-ineligible" "rechallenge-eligible" og "IO-eligible" og har selv definert disse slik at de ikke stemmer overens med kategoriene i modellen. I tillegg spilte fagekspertene inn noen behandlingsalternativer som ikke var representert i modellen. DMP måtte derfor forenkle innspillet noe for å kunne implementere det i modellen. Hele den opprinnelige tabellen for etterfølgende behandling spilt inn av fagekspertene ligger i Appendiks 6.

Tabell 14 Fordeling av etterfølgende behandling i komparator-armen i grunnanalysen til DMP (basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter)

Legemidler brukt i førstelinje av etterfølgende behandling	Andeler pasienter i observasjonsarmen som mottar ulik type etterfølgende behandling
Sunitinib	5 %
Nivolumab + ipilimumab*	25 %
Nivolumab + kabozantinib*	65 %
Ingen aktiv behandling	5 %
Totalt	100 %

*De medisinske fagekspertene ga innspill om at fordelingen var 45 % på hver av disse kategoriene. De har imidlertid tidligere spilt inn at om lag 75 – 80 % av pasientene vil havne i god prognosegruppe ved tilbakefall. Det vil si at om lag 25 % av pasientene vil havne i intermediær til dårlig prognosegruppe ved tilbakefall. Ettersom nivolumab + ipilimumab kun er indisert til pasienter i intermediær til dårlig prognosegruppe, velger DMP å justere andelen for nivolumab + ipilimumab til 25 % og setter de resterende 20 % av pasientene til nivolumab + kabozantinib.

Det anslås at om lag halvparten av alle som i dag er aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab, vil få et tilbakefall og ved siste datakutt var det 42 % av pasientene i kontrollarmen som hadde hatt et tilbakefall. Av disse pasientene var det 85 % som mottok systemisk behandling. Av pasientene som

mottok systemisk behandling ved tilbakefall var det 70 % som mottok en PD-(L)1-hemmer i første eller senere behandlingslinjer. Nasjonale og internasjonale anbefalinger for behandling av avansert RCC er PD-(L)1-hemmer i kombinasjon med en TKI (VEGF(R)-hemmer).

I norsk klinisk praksis i dag, anslår medisinske fagekspertene at 90 % av pasientene vil få en PD-(L)1-hemmer, i kombinasjon med enten en TKI eller ipilimumab avhengig av hvilken prognosegruppe pasienten tilhører. Det er dermed mulig at etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis kan ha bedre effekt og gi bedre overlevelse sammenlignet med den etterfølgende behandling som er administrert i KEYNOTE-564 studien. Modellert overlevelse etter tilbakefall i innsendt helseøkonomisk modell er basert på effektdata fra eksterne studier på de ulike behandlingsoveralternativene. Dermed vil endring av etterfølgende behandling i modellen for å bedre gjenspeile norsk klinisk praksis også endre modellert overlevelse for pasientene i kontrollarmen til å bedre gjenspeile norsk klinisk praksis. Det er derfor ikke usannsynlig at modellert overlevelse kan være bedre enn observert overlevelse i KEYNOTE-564 for pasientene i komparator-armen.

DMPs konklusjon om komparator og etterfølgende behandling

DMP godtar observasjon som relevant komparator for norske pasienter.

DMP endrer etterfølgende behandling basert på tilbakemelding fra medisinske fagekspertene. Dette endrer også modellert overlevelse for pasientene i komparatorarmen i innsendt analyse, som baserer seg på effektdata fra eksterne studier. DMP vurderer at modellert overlevelse da bedre gjenspeiler norsk klinisk praksis, selv om modellert overlevelse kan ligge høyere enn det som observeres for komparatorarmen i studien over tid.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med observasjon er basert på resultater for ITT-populasjonen fra KEYNOTE-564. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen var 14.06.2021. Median oppfølgingstid var da 29,7 måneder. MSD har ettersendt effektdata fra et senere datakutt for å støtte oppunder allerede innsendt data. Siste datakutt er 15.09.2023, median oppfølgingstid var da 57,2 måneder.

3.6.1.1 Sykdomsfri overlevelse (DFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

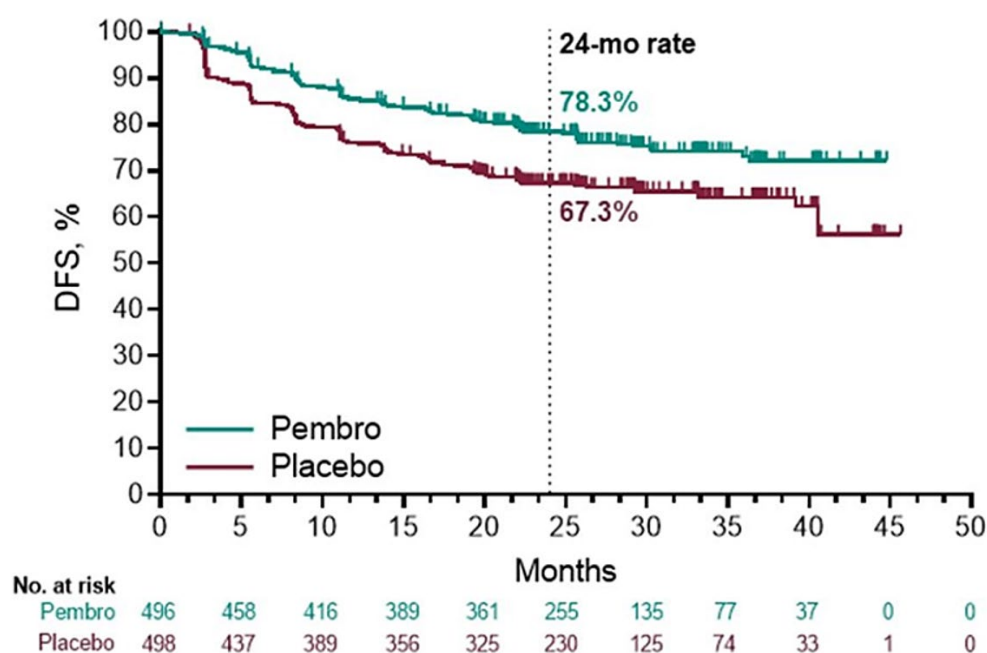
Primærutfallsmålet i KEYNOTE-564 var DFS, definert som tid fra randomisering til første dokumenterte lokale tilbakefall, fjernmetastatiske tilbakefall eller død uansett årsak.

Ved datakutt 16.06.2021 var median DFS ikke nådd for noen av armene i KEYNOTE-564, med 114 og 169 DFS hendelser i hhv. pembrolizumab- og komparatorarmen. Ved siste datakutt, med 27,5 måneder lenger oppfølging, var median DFS fortsatt ikke nådd for noen av armene. 174 (35 %) og 224 (45 %) av pasientene i hhv. pembrolizumab- og komparatorarmen hadde hatt en DFS-hendelse, med en hasardratio (HR) på 0,72 (95 % KI; 0,59 – 0,87). Tabellen under viser data fra de ulike datakuttene.

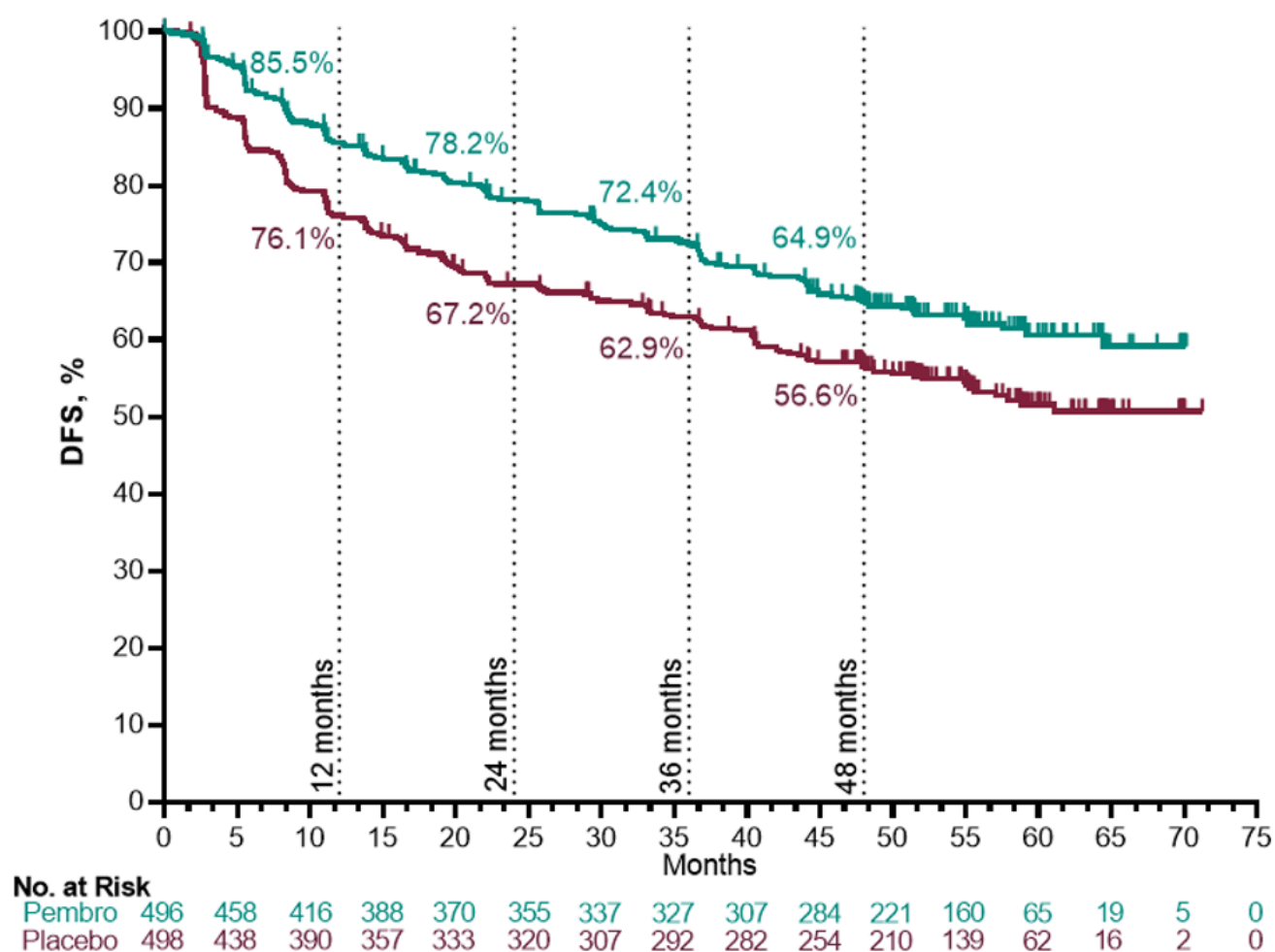
Tabell 15 Sykdomsfri overlevelse (DFS), resultater fra KEYNOTE-564 fra ulike datakutt (MSD, innsendt dokumentasjon)

	Datakutt 16.06.2021		Datakutt 15.09.2023	
	Pembrolizumab (n = 496)	Observasjon (n = 498)	Pembrolizumab (n = 496)	Observasjon (n = 498)
Hendelser, n (%)	114 (23)	169 (34)	174 (35)	224 (45)
Median DFS (95 % KI)	NR (NR – NR)	NR (40,5 – NR)	NR (NR - NR)	NR (54,9 - NR)
HR (95 % KI)	0,63 (0,50 – 0,80), p < 0,0001		0,72 (0,59 – 0,87)	

I observasjons-armen var 89 % av tilbakefallene fjernmetastatiske og ca. 73 % av tilbakefallene (til nå ved siste datakutt) skjedde i løpet av de første 2 årene. I pembrolizumab-armen var 85 % av tilbakefallene fjernmetastatiske og ca. 62 % av tilbakefallene til nå skjedde i de første 2 årene. Kaplan-Meier (KM) kurver for DFS fra de ulike datakuttene. Og Tabell 16 viser fordelingen lokale- vs. fjernmetastatiske tilbakefall i KEYNOTE-564 ved siste datakutt.



Figur 3 KM-kurve for DFS fra KEYNOTE-564, datakutt 16.06.2021 (MSD, innsendt dokumentasjon)



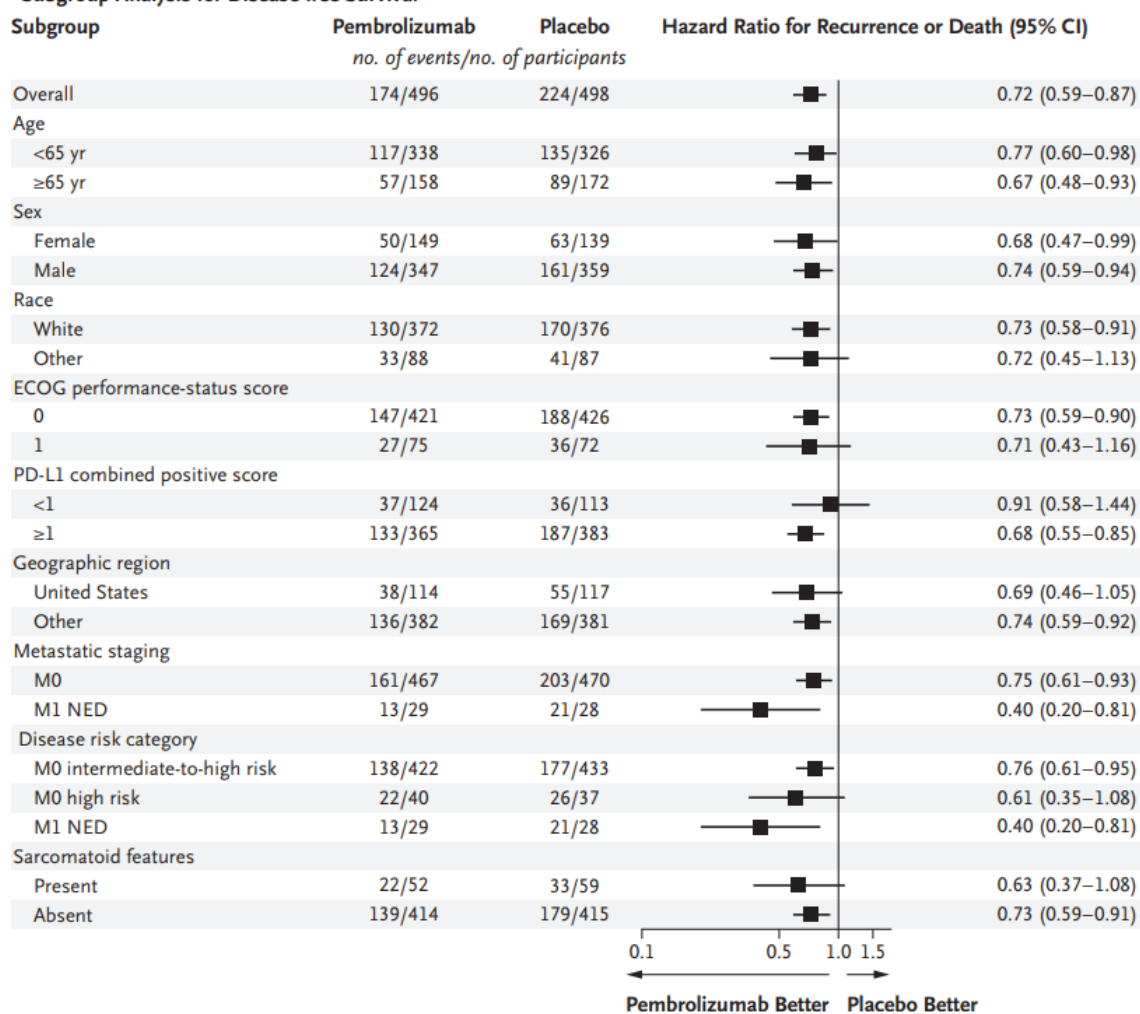
Figur 4 KM-kurve for DFS fra KEYNOTE-564, datakutt 15.09.2023 (MSD, ettersendt dokumentasjon)

Tabell 16 Fordeling av ulike DFS hendelser i KEYNOTE-564 ved siste datakutt, september 2023 (8)

	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
DFS hendelser, n (%)	174 (35,1)	224 (45)
Tilbakefall	161 (32,5)	210 (42,2)
Lokale tilbakefall	25 (5,0)	43 (8,6)
Fjernmetastatiske tilbakefall	143 (28,8)	179 (35,9)
Død uten dokumentert tilbakefall	13 (2,6)	14 (2,8)

Subgruppeanalyser for DFS viser en effekt for alle subgrupper, som er signifikant for de fleste av subgruppen. Dette med unntak av noen få subgrupper, der gruppene generelt sett er for små til å kunne oppnå signifikans. En gruppe skiller seg ut med en vesentlig lavere hasardratio enn populasjonen for øvrig, M1 NED-subgruppen, og ser dermed ut til å kunne ha bedre effekt av adjuvant behandling. Dette er også gruppen med antatt høyeste risiko for tilbakefall. Figuren under viser et forest plot med subgruppe-analyse fra KEYNOTE-564.

Subgroup Analysis for Disease-free Survival



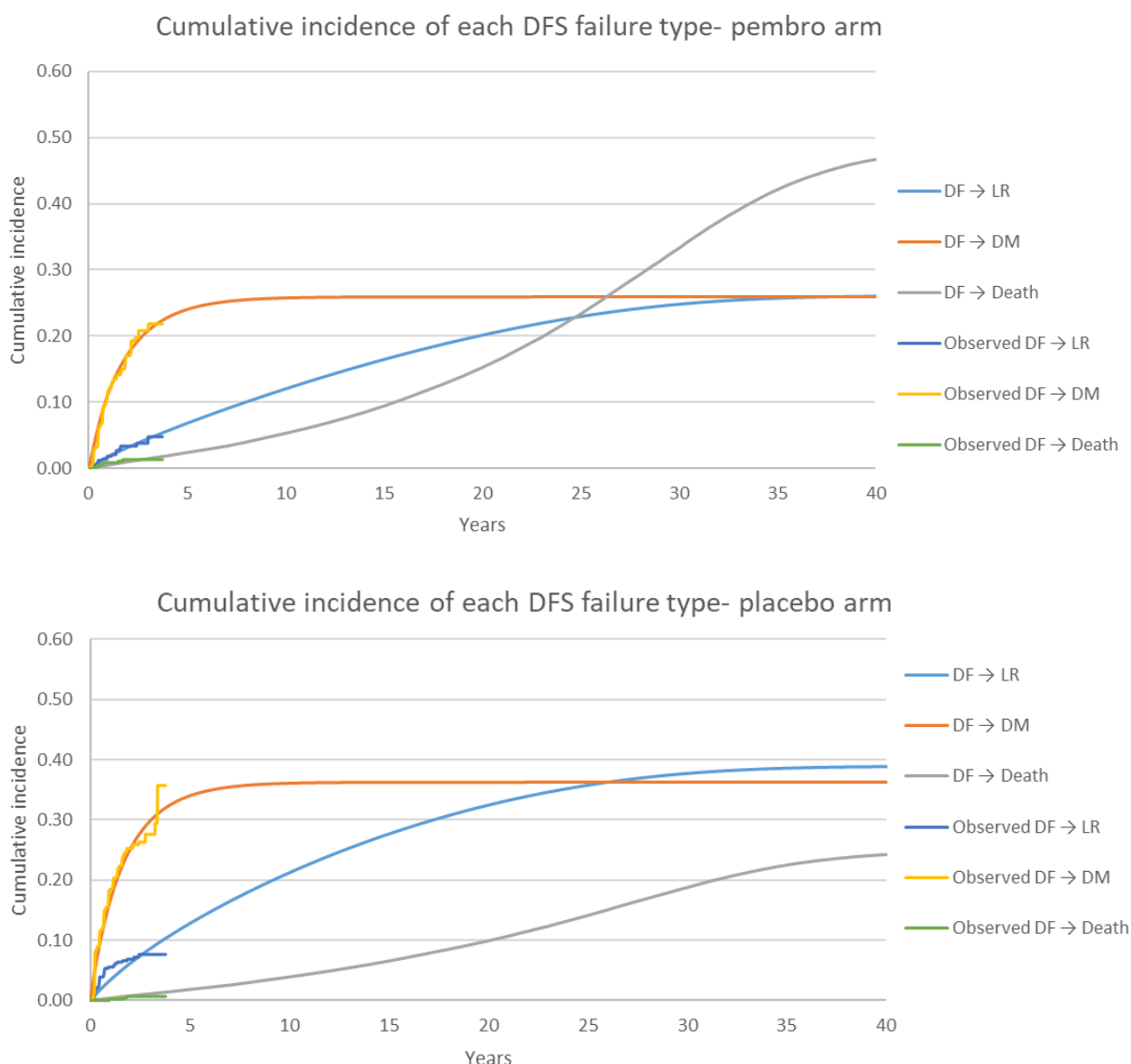
Implementering av DFS i helseøkonomisk modell

DFS er ikke modellert direkte i den økonomiske modellen. I stedet ble overgangssannsynlighetene for komposittene av dette endepunktet modellert separat basert på en parametrisert multistate modelleringstilnærming der forskjellige parametriserte funksjoner ble tilpasset hver av de tre individuelle overgangene fra sykdomsfri tilstand, som i tillegg tar hensyn til konkurrerende risikoer (*eng. competing risk*). Modelleringsmetoden for hver komponent er beskrevet nedenfor:

- Overgangssannsynligheter fra sykdomsfri tilstand til lokoregionalt residiv (DF til LR) var basert på randomiserte data fra KEYNOTE-564 (datakutt 16. juni 2021). MSD valgte å modellere overgangene med den eksponentielle funksjonen som inkorporerer en tidsvarierende behandlingseffekt. Modellvalgoritmen er presentert i Appendiks 1. Modellingene basert på proporsjonal hasard (PH) ble støttet av log-kumulativt hasardplott (Appendiks 1) som viste parallelle linjer med en endring i mønster etter 1 år.
- Overgangssannsynligheter fra sykdomsfri tilstand til fjernmetastaser (DF til DM) var basert på randomiserte data fra KEYNOTE-564 (datakutt 16. juni 2021). MSD valgte å modellere overgangene med Gompertz-funksjonen som inkorporerer en tidsvarierende behandlingseffekt. Modellingene basert på PH ble støttet av log-kumulativt hasardplott (Appendiks 1) som viste parallelle linjer med en endring i mønster etter 1 år.

- Overgangssannsynligheter fra sykdomsfri tilstand til død (DF til Død) er modellert ved hjelp av en eksponentiell fordeling på grunn av det lille antallet hendelser i KEYNOTE-564 (datakutt 16. juni 2021). Innenfor hver syklus settes overgangssannsynligheten fra DF til død lik maksimumet av det studiebaserte estimatet for denne sannsynligheten og bakgrunnsdødeligheten basert på livstabeller for Norge (9).

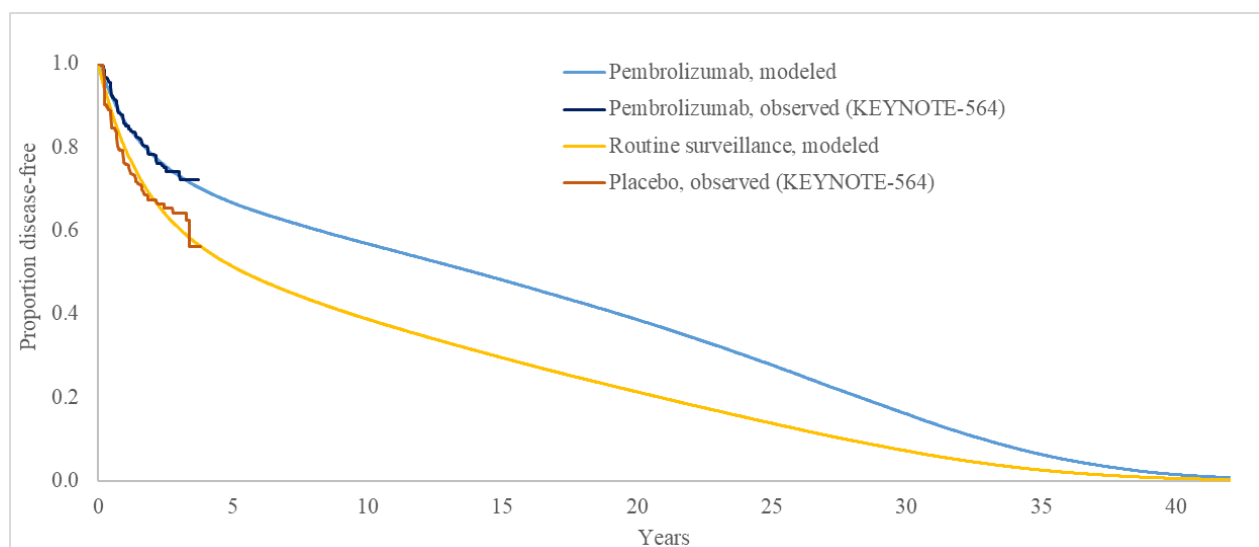
Den predikerte kumulative insidensen av hver type DFS-svikt er presentert i Figur 6. De fleste av DF->DM-overgangene skjer i løpet av de første 2 årene og er modellert til å forekomme hos 26 % av pasientene i pembrolizumab-armen og 36 % av pasientene i placebo-armen over livet. Overgangene fra DF til LR er modellert til å skje over tidshorizonten og nå en kumulativ insidens på 26 % i pembrolizumab-armen og 38 % i placebo-armen.



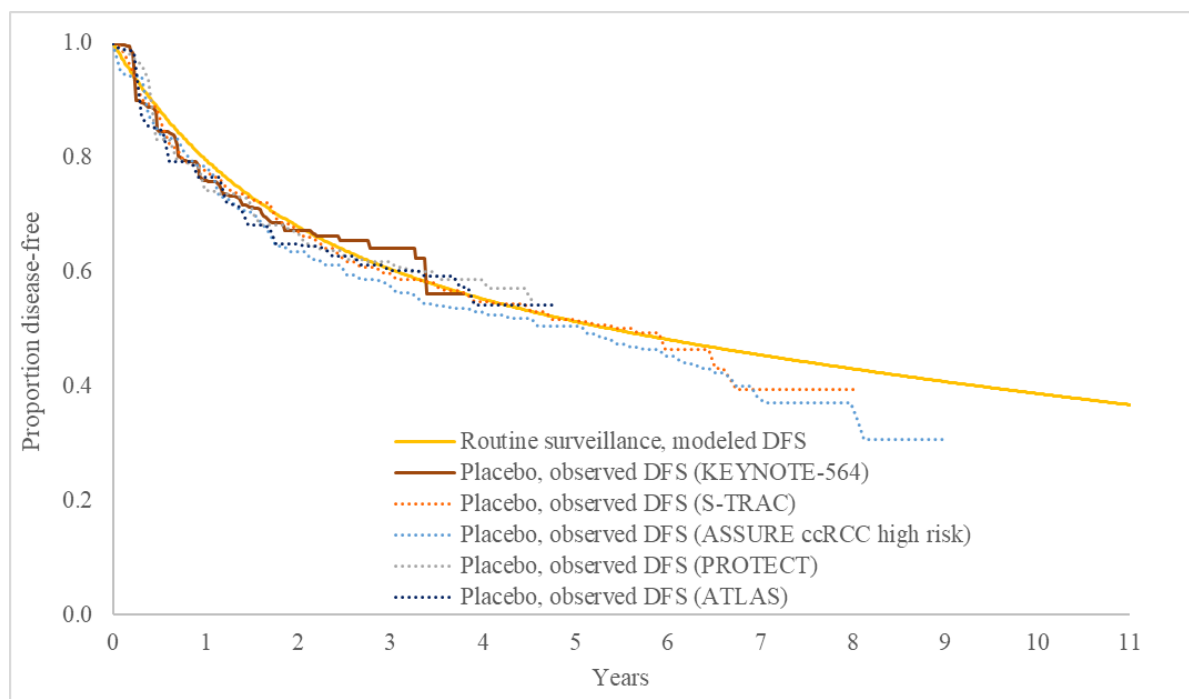
Figur 5 Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs observert kumulativ insidens av hver DFS-feiltype i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. MSDs grunnanalyse.

MSD har deretter validert den resulterende DFS (basert på summen av hasard rater fra hver DFS-komponent) med de observerte KEYNOTE-564-dataene fra datakutt 16. juni 2021 (Figur 6). Estimaten for

placebo ble også sammenlignet med eksterne studier med lengre oppfølging (Figur 7). Egenskapene til disse studiene er oppsummert i Appendiks 2.



Figur 6 Modellert DFS i MSDs hovedanalyse.



Figur 7 Ekstern validering av langsiktig DFS i rutineovervåkingsarmen. MSD sin grunnanalyse

DMPs vurdering av DFS

Primærendepunktet i KEYNOTE-564 er sykdomsfri overlevelse, DFS, et surrogatendepunkt som i seg selv ikke har stor verdi for pasienten uten en påfølgende forbedring i totaloverlevelse. Ved datakutt for innsendt dokumentasjon (16.06.2021) var det ikke vist en signifikant forbedring i totaloverlevelse og det medisinske fagmiljøet både internasjonalt og i Norge har derfor tidligere vært skeptiske til bruk av pembrolizumab til adjuvant behandling av nyrekreftpasienter etter nefrektomi. DFS er ikke et validert surrogatendepunkt i adjuvant setting for nyrekreft, dvs. at det ikke er vist hvorvidt eller evt. i hvilken grad forlenget DFS vil føre til forlenget overlevelse. En metaanalyse fra 2018 (10) som inkluderte 13

randomiserte kliniske studier på systemisk adjuvant behandling, fant kun en svak/medium korrelasjon mellom 5-års DFS og 5-års OS ($R^2 = 0,48$). Det er imidlertid mulig at situasjonen er en annen når det gjelder immunterapi, som har en helt annen virkningsmekanisme enn annen systemisk behandling, men dette finnes det ikke datagrunnlag for å kunne vurdere per i dag.

DFS ble ikke ekstrapolert direkte i den økonomiske modellen. I stedet valgte MSD å modellere overganger fra DF til LR, DM eller død separat og legge til hasardene fra hver komponent for å rekonstruere DFS for validering med interne og eksterne data. Modelleringen av hver komponent separat er rimelig gitt at det er klinisk plausibelt at disse helsetilstandene genererer forskjellige kostnader og nytte. Det kompliserer imidlertid vurderingen av valg av parametriske funksjoner ved å introdusere tilleggsparametere. I tillegg var ekstrapoleringene basert på datakutt 16. juni 2021 fra KEYNOTE-564 og ikke det nyeste datakutt for interim analyse 3 (IA3) som viser en mindre effekt (dvs. høyere HR) på DFS. MSD har ikke levert en oppdatert modell basert på de nyeste dataene, noe som er en stor begrensning for denne metodevurderingen. DMP har imidlertid brukt de nyeste dataene for å validere ekstrapoleringene fra den økonomiske modellen.

For å velge de mest plausible parametriske funksjonene for overgangene fra DF-tilstanden, brukte DMP tre beslutningsregler:

1. Modellert DFS i den økonomiske modellen bør være i samsvar med predikert DFS basert på IA3,
2. DFS-inkrementet i den økonomiske modellen skal være likt det modellerte DFS-inkrementet basert på IA3,
3. Kumulativ insidens av lokal og fjernmetastaser bør være klinisk plausibel. Handlingsprogrammet beskriver at om lag 50 % av tilbakefall vil oppstå innen 2 år, mens 75–85 % av alle tilbakefall vil oppstå innen 5 år. Ifølge de medisinske fagekspertene DMP kontaktet, vil rundt 50 % av pasientene oppleve et tilbakefall, med et stort flertall av DM. En 10 % livstidsforskjell i tilbakefall mellom pembrolizumab og placebo er plausibel.

Ekstrapolering av DFS KM-data basert på IA3 er beskrevet i Appendiks 3 og 4. Kort fortalt har DMP først digitalisert KM-data fra IA3, og pseudo-IPD ble rekonstruert ved hjelp av Shine-applikasjonen. Nøyaktigheten av datarekonstruksjonen var veldig god, noe som resulterte i samme visuelle mønster, totalt antall hendelser og en HR nesten identisk med de publiserte resultatene. Den statistiske analysen ble deretter utført i Stata 16.1. PH-antagelsen ble vurdert i henhold til retningslinjene, og om forutsetningen holder kunne ikke konkluderes. Individuelle parametriske funksjoner så vel som felles tilpassede parametriske funksjoner ble derfor utforsket. Etter å ha tatt statistisk og visuell tilpasning i betraktning, samt klinisk plausibilitet for langsiktig risiko for tilbakefall, ble følgende funksjoner ansett som mest plausible for IA3-ekstrapolering:

- uavhengig generalisert gamma eller PH Gompertz i pembrolizumab-armen
- uavhengig Gompertz eller PH Gompertz i placebo-armen

Den modellerte DFS i den økonomiske modellen ble forventet å ligge mellom 51 % - 54 % for pembrolizumab ved 10 år, eller mellom 41 - 44 % ved 20 år. For placebo-armen ble den ekstrapolerte DFS forventet å ligge mellom 42 - 46 % etter 10 år, og 35 - 38 % etter 20 år. En forskjell mellom armene på rundt 10 % ble forventet som vist i tabell under.

Tabell 17 Validering av DFS som indirekte modellert i MSD og DMP hovedanalyse mot ekstrapoleringer fra IA3

Pembrolizumab arm	Placebo arm	DFS increment
-------------------	-------------	---------------

Year	IA3 Gen gamma (validation)	IA3 Gompertz (fitted jointly, validation)	MSD base case	DMP base case	IA3 Gompertz (validation)	IA3 Gompertz (fitted jointly, validation)	MSD base case	DMP base case	Jointly fitted Gompertz to IA3 data (validation)	MSD base case increment	DMP base case increment
5.9 (end of follow-up, IA3)	58 %	59 %	65 %	63 %	50 %	48 %	48 %	53 %	11 %	17 %	10 %
10	51 %	54 %	57 %	54 %	46 %	42 %	39 %	44 %	12 %	18 %	10 %
20	41 %	44 %	39 %	39 %	38 %	35 %	21 %	29 %	9 %	18 %	10 %

Tre estimeringstilnæringer var tilgjengelige for modellering av overganger fra en sykdomsfri tilstand: Tilnærming 1 brukte en parametriske modell tilpasset individuelt til hver behandlingsarm, tilnærming 2 brukte en HR (dvs. tidskonstant behandlingseffekt), og tilnærming 3 brukte en HR som endret seg i verdi etter år 1 (tidsvarierende behandlingseffekt). DMP er enig i at log-kumulative hasardplott for overganger fra DF->LR og DF->DM er parallelle (sistnevnte fra ca. 1 år) som indikerer at den proporsjonale hasardforutsetningen er oppfylt og at modellering basert på en HR kan være hensiktsmessig.

MSD valgte tilnærming 3 med tidsvarierende behandlingseffekt med eksponential for DF->LR og Gompertz for DF->DM. Disse funksjonene resulterte i langsiktige anslag som overestimerte DFS i pembrolizumab-armen og underestimerte DFS i placebo-armen sammenlignet med IA3-ekstrapolering. Som et resultat var økningen på 10 år 18 %, som var mye høyere enn IA3-estimerer (rundt 10 %). Til slutt var andelen kumulativ insidens av tilbakefall for høy (75 % i placebo-armen). DMP har testet alle andre tilgjengelige funksjoner under tilnærming 3, men estimatene ble ikke bedre. Alle funksjonene under tilnærming 2 (basert på en HR) ble også testet, men forbedret ikke estimeringen. Følgelig testet DMP den individuelle tilpasningen av standard parametriske funksjoner under tilnærming 1.

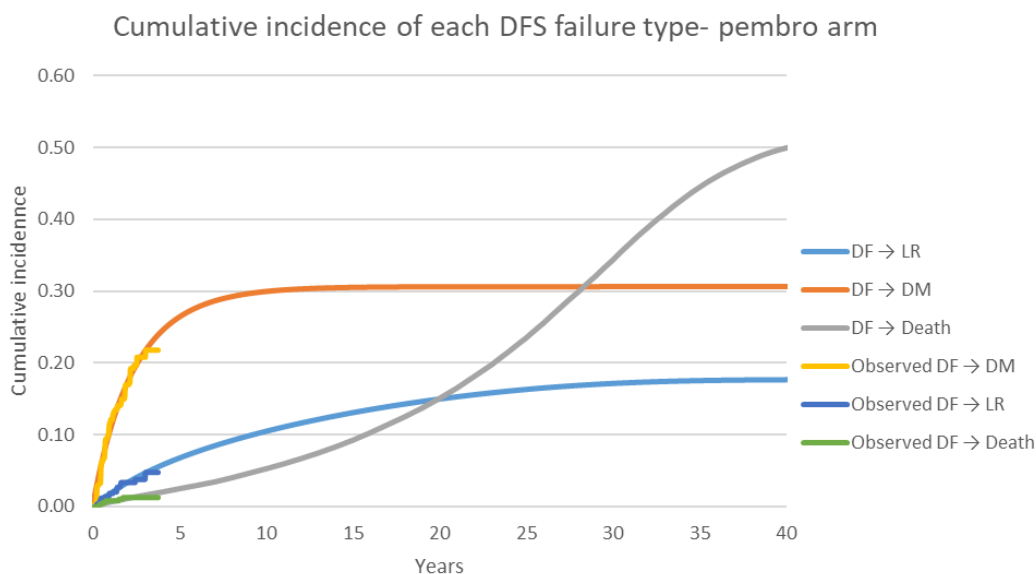
Bruken av lognormal for DF->LR-overgangen og Gompertz for DF->DM-overgangen ga de mest plausible estimatene i pembrolizumab-armen; DFS på 63 % ved 6 år, 54 % ved 10 år og 39 % ved 20 år. Den kumulative insidensen av tilbakefall var rimelig (47 %), selv om insidensen av LR fortsatt var høy (17 %) og stiger utover 5 år, noe som ikke er i samsvar med erfaring fra klinisk praksis (Figur 9). Tilpasningen av lognormal og Gompertz til den observerte kumulative insidensen av overganger fra DF til LR og DF til DM var god. DMP velger disse funksjonene i pembrolizumab-armen for hovedanalysen.

Valget av parametriske funksjoner i placebo-armen var mer utfordrende. Kombinasjonen av individuelt tilpasset lognormal, generalisert gamma, loglogistisk og Gompertz til enten DF til LR eller DF til DM ga det beste estimat når det gjelder validering mot IA3. Kombinasjonen av lognormal og generalisert gamma, eller loglogistisk og generalisert gamma for henholdsvis DF til LR og DF til DM, undervurderte placebo-armen med tanke på IA3-ekstrapolering. DFS-forskjellen vs pembrolizumab var imidlertid plausibel, og proporsjonene av kumulativ insidens av tilbakefall var akseptable. Motsatt overvurderte kombinasjonen av lognormal og Gompertz, loglogistisk og Gompertz, eller generalisert gamma og generalisert gamma for henholdsvis DF til LR og DF til DM placeboarmen når det gjelder IA3-ekstrapolering og undervurderte derfor DFS-gevinsten.

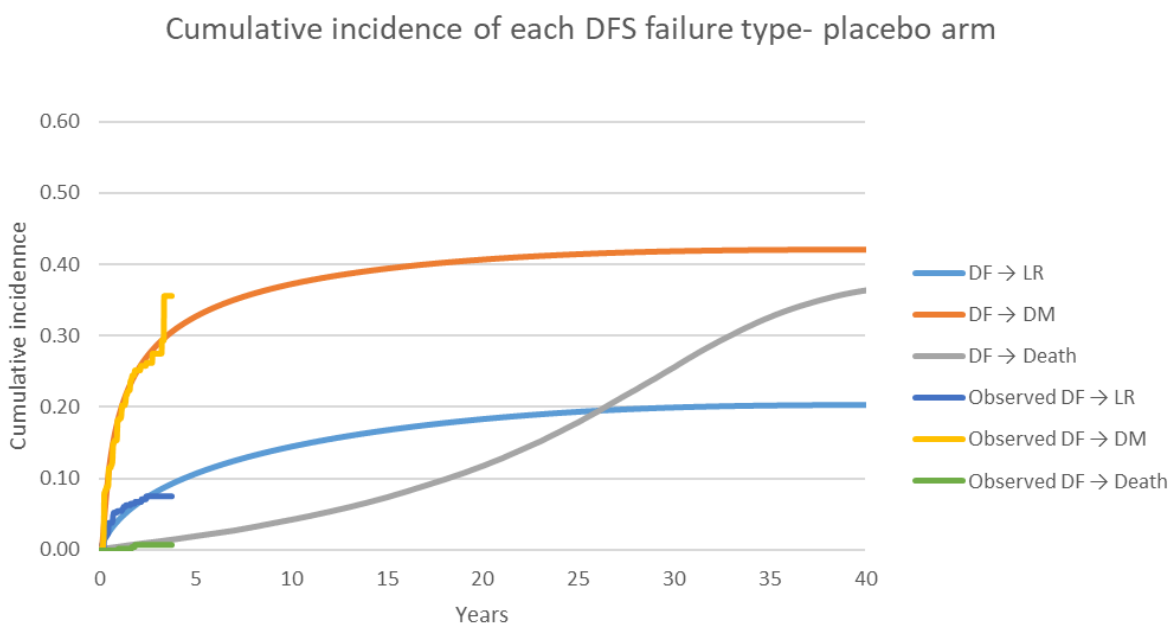
DMP valgte til slutt lognormal og generalisert gamma for henholdsvis DF til LR og DF til DM i placeboarmen ettersom den resulterende DFS-gevinsten opprettholdes over tidshorisonten. Den kumulative insidensen av DM er 42 % og 20 % for LR med de utvalgte funksjonene (Figur 9) som er lavere enn i MSDs hovedanalyse, men fortsatt ganske høy sammenlignet med kliniske forventninger. Ved siste datakutt med median oppfølgingstid på ca. 5 år var andelen DFS hendelser 36 % for DM og 9 % for LR i placeboarmen. Til slutt ble den modellerte DFS for placebo høyere enn for placebo i de eksterne studiene

S-TRAC og ASSURE med lengste oppfølging på 9 år (DFS for placebo i ASSURE var 30 % ved 9 år vs. modellert 44 % ved 9 år) (Figur 10). Gitt at S-TRAC og ASSURE inkluderte høyriskopasienter mens KEYNOTE-564 hovedsakelig inkluderte pasienter med intermedieær til høy risiko, er den høyere modellerte DFS fra KEYNOTE-564 rimelig.

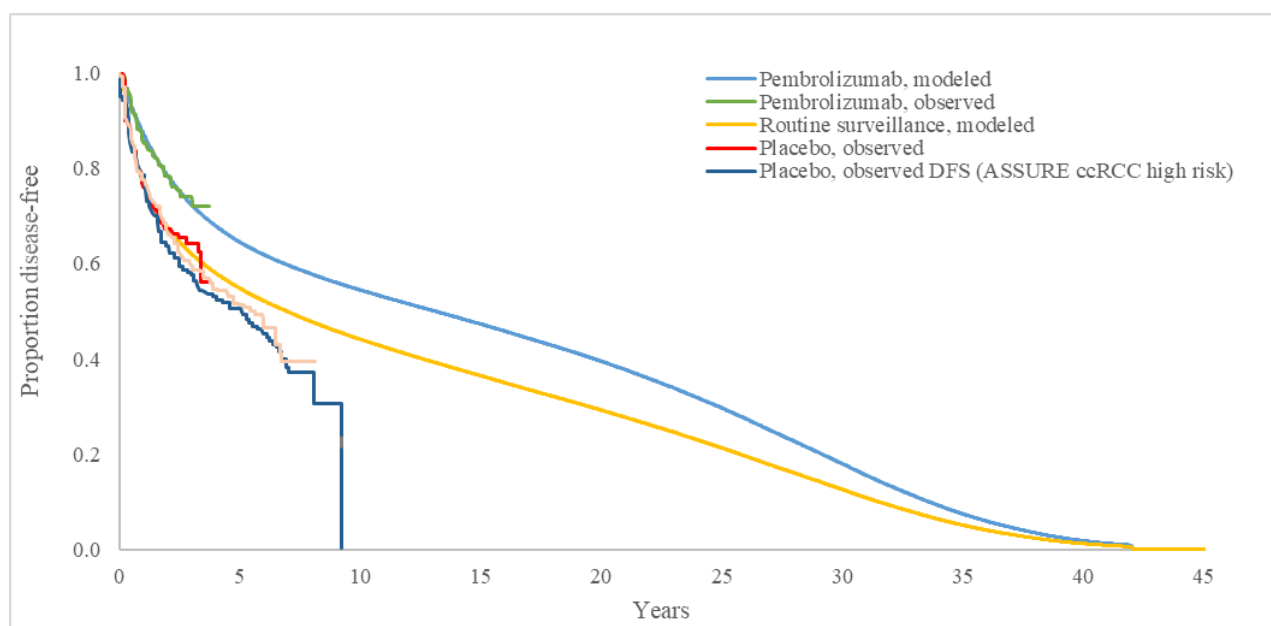
Til slutt tillater ikke den økonomiske modellen valg av ulike parametriske funksjoner for modellering av overgang fra sykdomsfri tilstand til død. Snarere er en eksponentiell funksjon valgt på grunn av få hendelser observert i KEYNOTE-564. Når den generelle befolkningsdødeligheten er høyere enn den eksponentielle dødelighetsraten på 0,00012, brukes den første i modellen. Denne overgangen ser ut til å skje allerede ved år 5. DMP aksepterer den tilnærmingen da det er klinisk plausibelt at dødeligheten hos pasienter som er sykdomsfrie i en årrekke vil gå tilbake til den generelle populasjonsdødeligheten.



Figur 8 Sammenligning av estimert kumulativ incidens vs observert kumulativ incidens av hver DFS-hendelse for intervensjonsarmen i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. DMPs grunnanalyse.



Figur 9 Sammenligning av estimert kumulativ incidens vs observert kumulativ incidens av hver DFS-hendelse for komparatorarmen i KEYNOTE-564, datakutt 16. juni 2021. DMPs grunnanalyse.



Figur 10 Modellert DFS i DMPs hovedanalyse. Placeboarmen fra S-TRAC-studien (11) og ASSURE-studien (12) som inkluderte høyrisikopasienter legges til for ekstern validering.

DMPs konklusjon

Oppsummert godtar ikke DMP de parametriske funksjonene valgt av MSD for å modellere overganger fra sykdomsfri tilstand (DF) til lokoregionalt residiv (LR) eller fjernmetastaser (DM). Bruken av eksponentiell og Gompertz (under tilnærming 3) resulterte i en dårlig visuell tilpasning av modellert DFS med observert DFS (datakutt 16.06.2021) og overestimering av DFS-økningen sammenlignet med langsiktige DFS-estimer basert på det nyeste KEYNOTE-564 datakuttet (15.09.2023, IA3). I tillegg vil en stor andel av pasientene oppleve tilbakefall over modellens tidshorisont (dvs. 75 % i placebogruppen). DMP valgte uavhengig tilpassede parametriske funksjoner til hver arm. For pembrolizumab ga bruken av lognormal for DF til LR-overgangen og Gompertz for DF til DM-overgangen de mest plausible estimatene. For placebo valgte DMP lognormal og generalisert gamma for henholdsvis DF til LR og DF til DM. Modellering av overgangen DF til Død aksepteres.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

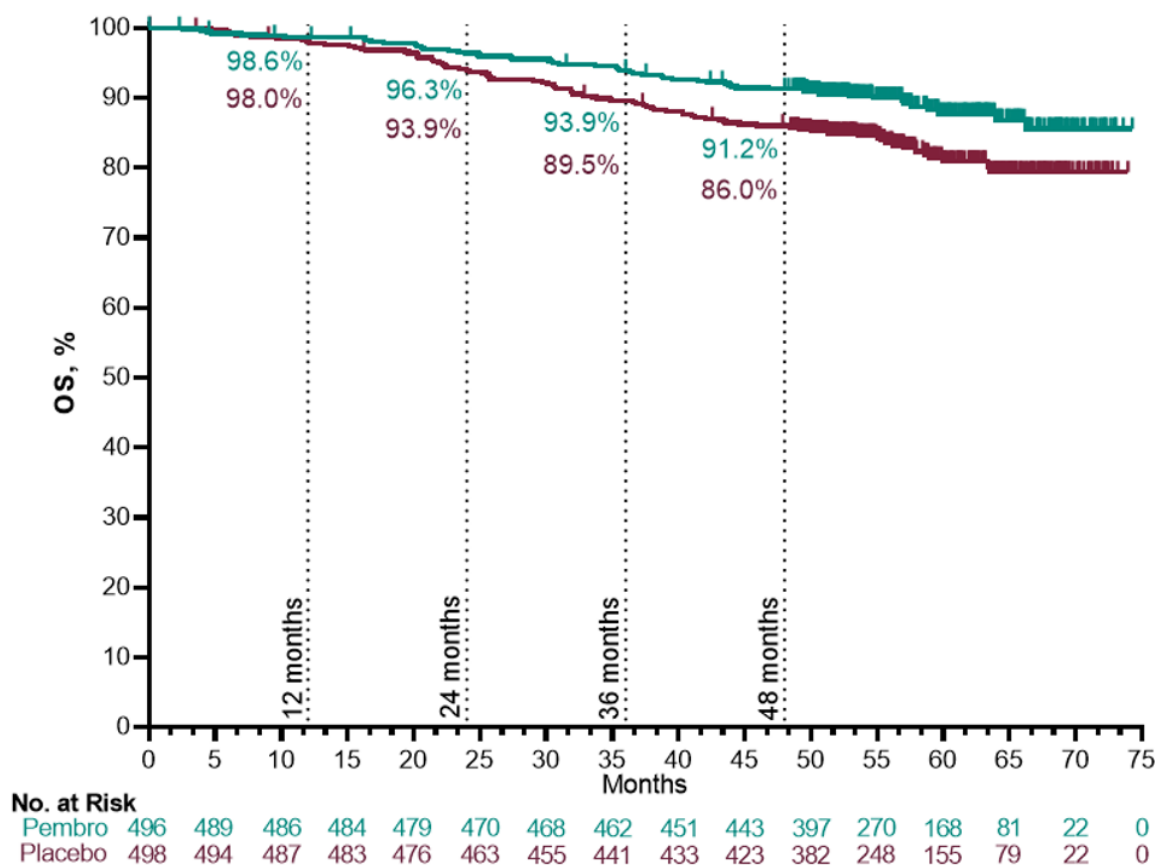
Innsendt klinisk dokumentasjon

Et viktig sekundærendepunkt i KEYNOTE-564 var totaloverlevelse, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Ved datakutt 16.06.2021 var median OS ikke nådd for noen av armene i KEYNOTE-564, med 23 og 43 dødsfall i hhv. pembrolizumab- og komparatorarmen. Ved siste datakutt, med 27,5 måneder lenger oppfølging, var median OS fortsatt ikke nådd for noen av armene. 55 (11 %) og 86 (17 %) av pasientene i hhv. pembrolizumab- og komparatorarmen var døde, med en hasardratio (HR) på 0,62 (95 % KI; 0,44 – 0,87).

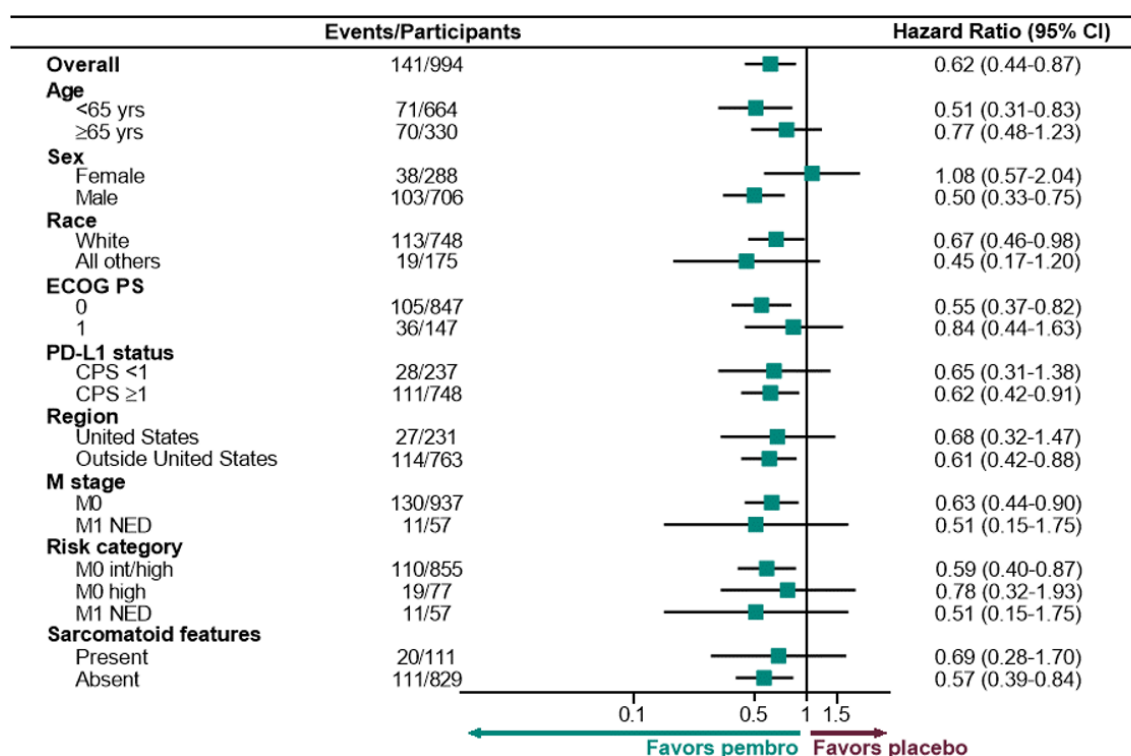
Tabell 18 Totaloverlevelse, resultater fra KEYNOTE-564 fra ulike datakutt (MSD innsendt dokumentasjon)

	Datakutt 16.06.2021		Datakutt 15.09.2023	
	Pembrolizumab (n = 496)	Observasjon (n = 498)	Pembrolizumab (n = 496)	Observasjon (n = 498)
Hendelser (død), n (%)	23 (5)	43 (9)	55 (11)	86 (17)
Median OS (95 % KI)	NR (NR – NR)	NR (NR – NR)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)
HR (95 % KI)	0,52 (0,31 – 0,86)		0,62 (0,44 – 0,87), p = 0,002	

Kaplan-Meier (KM) kurver for OS, samt et forest plot som viser effekten for ulike subgrupper fra siste datakutt (15.09.23) er vist under.



Figur 11 Kaplan-Meier (KM) kurver for OS, datakutt 15.09.2023.



Figur 12 Forest plot som viser effekten for ulike subgrupper fra siste datakutt (15.09.2023).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

OS er ikke direkte modellert i den økonomiske modellen. I stedet er den predikerte OS en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen. Overgangssannsynligheter fra sykdomsfri tilstand ble beskrevet i 3.6.1.1. Her er alle andre overgangssannsynligheter som informerer OS oppført:

- Overgangssannsynlighet fra lokoregionalt residiv til fjernmetastaser (LR til DM) var basert på en retrospektiv analyse av SEER-Medicare data. Dette er fordi oppfølgingsbildevurdering ble avsluttet når pasienter hadde opplevd lokoregionalt tilbakefall som deres første hendelse i KEYNOTE-564. For å unngå *immortal time bias* ble ingen minimumskrav til oppfølging brukt etter den første lokoregionale tilbakefallsdatoen. Ved modellering av de årsaksspesifikke hasardene ved lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastaser, ble pasienter sensurert ved tidligst død, ikke lenger under oppfølging eller ved tidspunkt for data kutt for pasienter som fortsatt var under oppfølging. En eksponentiell fordeling (med en rate på 0,0042 i begge armer) ble deretter tilpasset overgangene fra SEER. Den eksponentielle fordelingen er vanlig å anta når man estimerer overgangssannsynligheter med utgangspunkt i mellomliggende helsetilstander i en Markov-modell, da hasardraten ikke avhenger av tiden siden inntreden i helsetilstanden.
- Overgangssannsynlighet fra lokoregionalt residiv til død (LR til Død) ble satt lik den eksponentielle raten av sykdomsfri → dødsovergang i rutineovervåkingsarmen (rate 0,00006) som estimert fra KEYNOTE-564 studiedata (datakutt 16 juni 2021). Innenfor hver syklus ble overgangssannsynligheten fra lokoregionalt residiv → død satt likt maksimum av den estimerte sannsynligheten basert på parametrisert modellering og bakgrunnsdødelighet. Data fra SEER Medical-kohorten ble ikke brukt på grunn av den lille prøvestørrelsen på 32 pasienter.
- Overgangssannsynlighet fra fjernmetastaser til død (DM til Død) var basert på eksterne data for førstelinjebehandlinger for metastatisk RCC. Eksponentielle OS-fordelinger ble estimert for hver

førstelinjebehandling basert på studier i metastatisk RCC. For førstelinjes sunitinib ble denne fordelingen estimert basert på resultater fra KEYNOTE-426-studien. For andre førstelinjebehandlinger ble HR-er for OS versus sunitinib hentet fra en NMA (5) av førstelinjebehandlinger i metastatisk RCC (Tabell 19). Forventet OS etter DM ble beregnet i hver modellarm som et markedsandelsvektet gjennomsnitt av forventet OS under forskjellige førstelinjebehandlinger. Forventet OS ble deretter konvertert til en ukentlig hasard for DM til død. Eksponentielle PFS-fordelinger ble på samme måte (dvs basert på HR vs sunitinib hentet fra NMA) estimert for hver førstelinjebehandling. PFS går inn i beregningen av nytte- og sykdomskostnader i DM-tilstanden.

Tabell 19 HRs of OS and PFS failure with other treatment regimens vs. sunitinib in the 1L advanced RCC setting, basert på publiserte NMA-resultater (5).

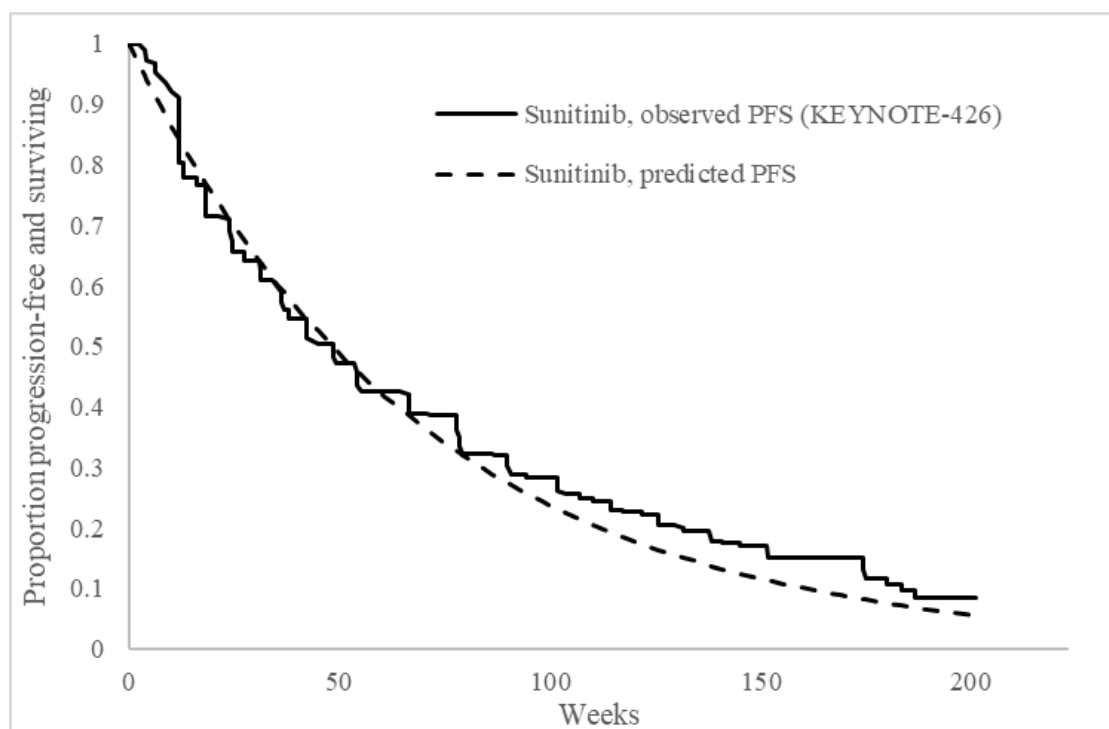
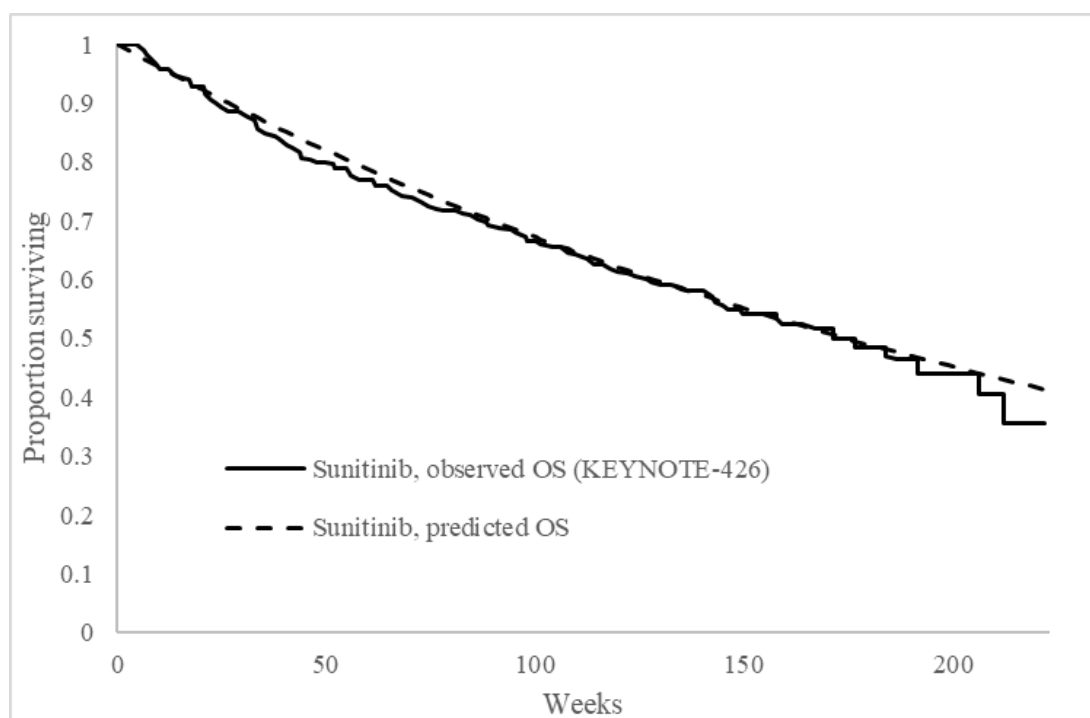
Advanced regimen	HR of death vs. sunitinib		HR of progression or death vs. sunitinib		Expected survival in distant metastases state (weeks)	
	HR	SE of $\ln(HR)$	HR	SE of $\ln(HR)$	OS	PFS
Pazopanib	0.92	0.08	1.05	0.08	273	66
Nivolumab + ipilimumab	0.72	0.08	0.89	0.08	349	78

Abbreviations: 1L, first-line; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SE, standard error.

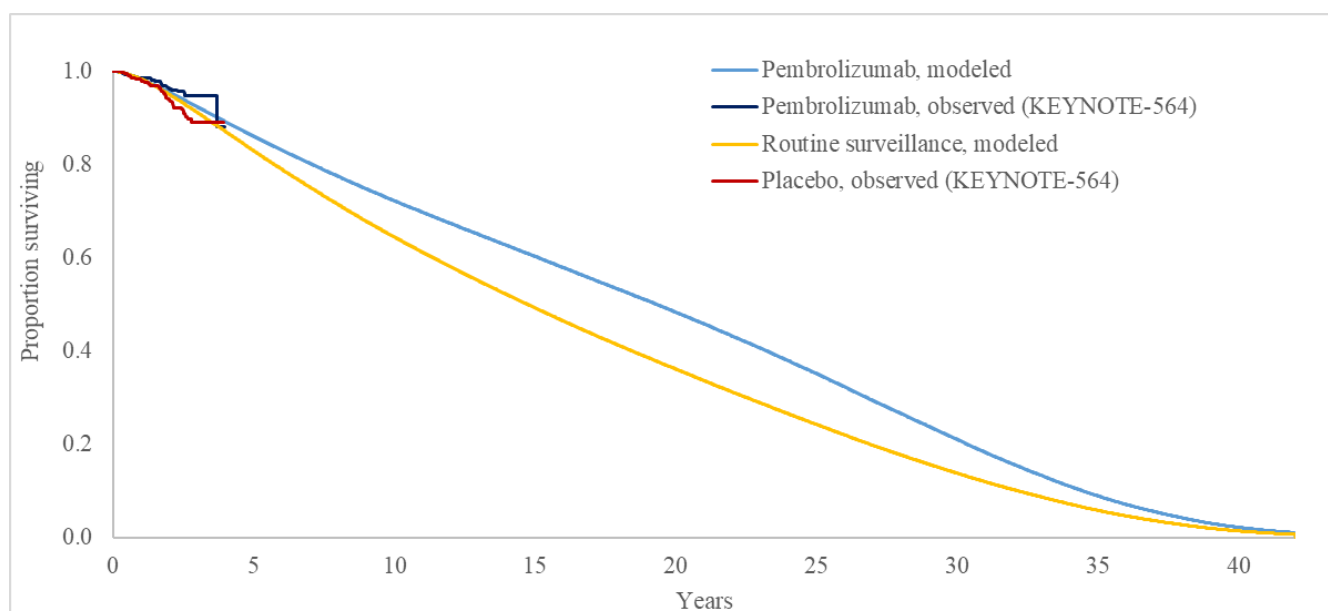
Figur 13 presenterer den eksponentielle modellen for OS og PFS for sunitinib i 1L avansert RCC. I MSD sin hovedanalyse ble markedsandeler i hver adjuvant behandlingsarm estimert basert på følgende forutsetninger:

- I pembrolizumab-armen ble immunterapier (IO) som nivolumab + ipilimumab (100 % markedsandel) antatt å være tilgjengelig i førstelinje avansert RCC-innstilling etter fullført adjuvant behandling, dvs. 12 måneder for pasienter fra DF- og LR-tilstand.
- For pembrolizumab-armen ble pazopanib (100 %) vurdert som 1L-behandlingen til pasienter som ikke er kvalifisert for IO-behandlinger (som utviklet seg før adjuvant behandling fullført).
- I den rutinemessige overvåkingsarmen ble nivolumab + ipilimumab (100 %) antatt å være tilgjengelig i førstelinjes avansert RCC-innstilling.

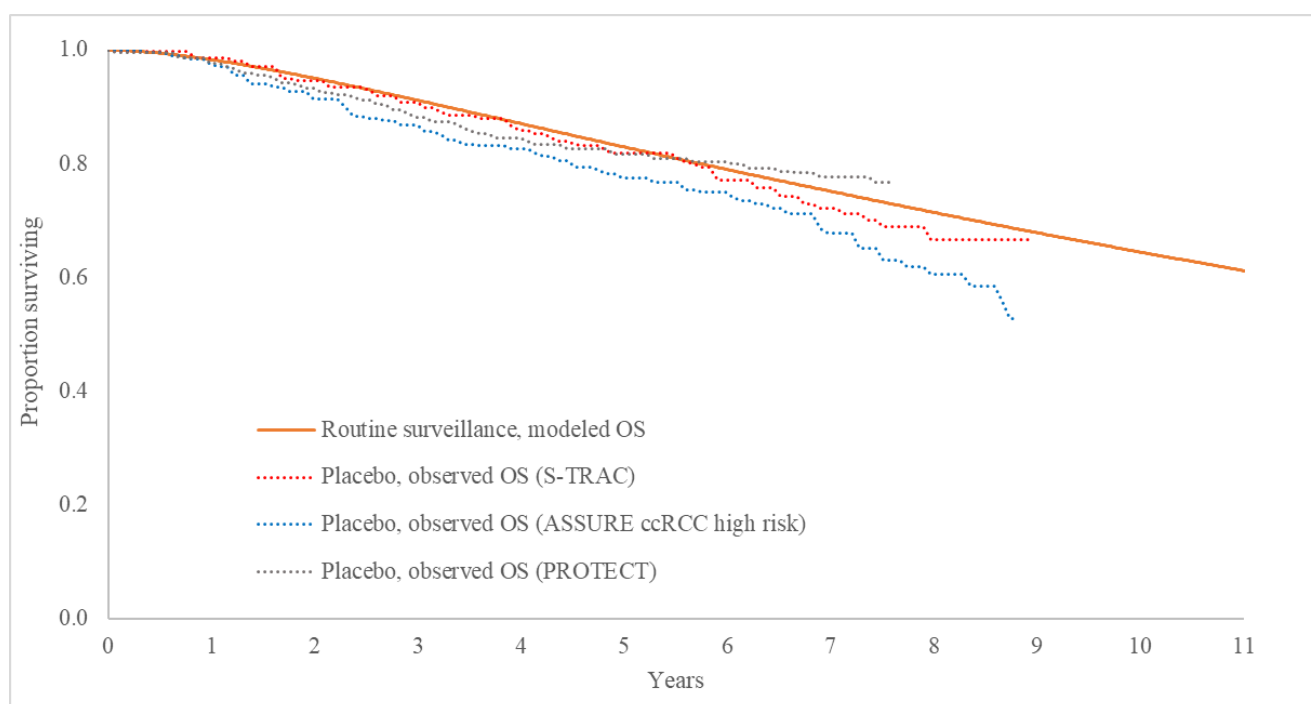
Det modellerte OS er presentert i Figur 14, og eksterne valideringer av langsiktig OS i rutineovervåkingsarmene presentert i Figur 15.



Figur 13 Tilpasning av eksponentiell til OS og PFS for sunitinib i 1L avansert RCC-innstilling, KM-data fra KEYNOTE-426. Eksponentiell rate for OS på 0,0040 og 0,0144 for PFS.



Figur 14 Modellert OS i MSD sin hovedanalyse.



Figur 15 Ekstern validering av langsiktig OS i rutineovervåkingsarmen. MSD sin hovedanalyse.

DMPs vurdering av OS

Overlevelse er ikke modellert direkte, men i stedet er predikert overlevelse en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen. Dette gjør at det er mye usikkerhet i estimatene for totaloverlevelse. På den annen side vil modellering av OS direkte også gi ganske usikre estimater ettersom OS-data er svært umodne. Spesifikt ble 66/994 hendelser observert ved datakuttet 16. juni 2021, og 141/994 ved datakuttet 15. september 2023.

I MSDs grunnanalyse ble overgangssannsynlighetene for lokalt- (LR) til fjernmetastatisk (DM) tilbakefall og lokalt tilbakefall (LR) til Død antatt å være lik mellom armene. I modellen er overgangene for LR til DM og

LR til Død visualisert under fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) (ikke vist her). Ved å anta samme overganger fra LR i begge armer bør forskjellen i modellert DFS være lik forskjellen i DMFS. Faktisk var økningen lignende, men ikke den samme på grunn av bruk av forskjellige parametriske funksjoner. DMP er enig i at dette er en gyldig antakelse. Lokalt tilbakefall er sjeldent, og det er usannsynlig at det vil bli behandlet forskjellig mellom armene som fører til ulike overganger til DM eller død.

Hasardene for LR til DM ble estimert ved å bruke data på pasientnivå fra SEER-Medicare-databasen. I et utvalg av pasienter identifisert til å ha et lokoregionalt tilbakefall av RCC etter nefrektomi (N=32), ble en eksponentiell parametriske funksjon tilpasset observerte data for tid til DM fra tidspunktet for inntreden i LR-tilstanden. SEER-registeret inkluderte nydiagnostisert, ikke-metastatisk, middels høy eller høy risiko RCC post-nefektomi pasienter diagnostisert mellom 2007 og 2015. Totalt oppfylte et stort antall på 2 437 pasienter inklusjonskriteriene, hvorav 74 ble videre identifisert til å ha lokalt tilbakefall (LR), og av disse ble 32 inkludert for estimeringen av overgangssannsynlighet ((13) gir definisjon av LR og DM). Inklusjonskriteriene i SEER-analysen samsvarer med målpopulasjonen for pembrolizumab. Men siden dette var en Medicare-database, ble pasienter over ≥ 66 år inkludert (gjennomsnittlig 75 år) (14) som er høyere enn i Keynote-564 (median 60 år) eller norsk klinisk praksis. Siden alder er en prognostisk faktor, kan ratene for LR til DM være overvurdert. En scenarioanalyse med 20 % nedgang i raten har imidlertid ikke stor innvirkning på resultatene som vist i scenarioanalyser i Tabell 38.

På grunn av den lille størrelsen på SEER-Medicare-kohorten, ble hasarden for LR til død satt lik den eksponentielle raten av DF til død-overgangen i rutineovervåkingsarmen (som estimert fra KEYNOTE-564-studiedata). Denne pragmatiske tilnærmingen er lagt til grunn; selv om det er sannsynlig at raten av LR til Død kan være større enn raten for DF til Død. En scenarioanalyse med 20 % økning i raten påvirker imidlertid ikke resultatene.

I motsetning til tilnærmingen ovenfor for LR-overganger, antok MSD at overganger fra DM til Død var forskjellige mellom armene på grunn av forskjellig behandling mottatt i avansert RCC. MSD valgte å bruke sunitinib-armen fra KEYNOTE-426 som en referansekurve for OS og PFS for metastatisk sykdom. Sunitinib var den vanligste komparatoren i avanserte RCC-studier, og det er derfor hensiktsmessig å bruke det som referansebehandling. Effekten av andre avanserte RCC-behandlinger ble deretter modellert ved å bruke en hasard ratio fra en publisert NMA fra 2021 (5) og bidraget fra hver behandling ble deretter drevet av markedsandelen. Typen og markedsandelen til avanserte RCC-behandlinger har en moderat effekt på IKER, som vist i scenarioanalyser Tabell 38.

KEYNOTE-426 (15) var en fase III randomisert, åpen, multisenter, global studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til pembrolizumab i kombinasjon med axitinib versus sunitinib monoterapi som en førstelinjebehandling for avansert RCC.

Pasientpopulasjonen i KEYNOTE-426 fremstår representativ for pasienter med tilbakefall fra KEYNOTE-564 med unntak av prognosegruppe. I KEYNOTE-426 er det bare om lag 30 % av de inkluderte pasientene som har god prognose (Favorable IMDC prognostic risk), mens medisinske fageksperter har spilt inn til DMP at de forventer at om lag 75 – 80 % av pasientene i norsk klinisk praksis vil ha god prognose ved tilbakefall etter nefrektomi. Det vil si at overlevelsen kanskje underestimeres noe ved bruk av data fra KEYNOTE-426. De medisinske fagekspertene har imidlertid blitt forelagt estimatene på overlevelse for pasienter etter tilbakefall og mener at disse ikke er underestimert. Dette til dels fordi oppdaterte data fra de aktuelle kliniske studiene viser høyere hasardratioer enn de tidligere datakuttene (som er inkludert i NMA som modellen bygger på).

MSD sin foreslåtte markedsandel av behandlinger i førstelinje avansert RCC er ikke på linje med fordeling av etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (kapittel 3.4.3 og 3.5.3). Det forventes at en større andel av pasientene vil få kombinasjonsbehandling av PD-(L)1 hemmer og TKI i begge armer. Følgelig

endrer DMP legemidlene og andelen av førstelinjes avanserte behandlinger i den økonomiske modellen. Dette endrer også modellert overlevelse for pasientene i både observasjon- og intervensjonsarmen i innsendt analyse, som baserer seg på effektdata fra eksterne studier.

DMP vurderer at modellert overlevelse da bedre gjenspeiler norsk klinisk praksis, men påpeker at for intervensjonsarmen er det usikkert hvor godt de eksterne dataene reflekterer forventet overlevelse. Dette fordi effektdata for overlevelse ved tilbakefall er hentet fra studier der inkluderte pasienter ikke tidligere er behandlet med immunterapi. Vi vet ikke hvilken effekt re-behandling med immunterapi for pasienter som allerede har mottatt slik behandling i adjuvant setting er. Det imidlertid ikke usannsynlig at effekten er dårligere enn for pasienter som tidligere er ubehandlet, men det ikke mulig å vite i hvor stor grad dette vil påvirke effekten av etterfølgende behandling, da det ikke finnes studier som har undersøkt dette. Det er derfor vanskelig å vurdere overførbarheten av modellert overlevelse i intervensjonsarmen til aktuell norsk pasientpopulasjon.

MSD hentet hasard ratioene fra en NMA for førstelinjehandlinger av metastatisk RCC utført i 2021 (5). Inngangsdata for relevante behandlinger var basert på CHECKMATE 9ER for nivolumab / kabozantinib (16), CHECKMATE 214 for nivolumab / ipilimumab (17) og CABOSUN (18) for kabozantinib.

Under utredningsprosessen er det publisert en ny NMA med oppdaterte oppfølgingsdata for kombinasjonsbehandling (19). Inngangsdata for relevante behandlinger var basert på CHECKMATE 9ER for nivolumab / kabozantinib (16), CHECKMATE 214 for nivolumab / ipilimumab (20). DMP bruker den nyeste NMA som en kilde til relativ effekt ved metastatisk RCC. Markedsandeler for avanserte RCC-behandlinger og hasard ratioene vs sunitinib brukt i DMPs hovedanalyse er presentert i Tabell 19.

Tabell 20 Førstelinjemarkedsandeler av avanserte RCC-behandlinger, etter adjuvant behandlingsarm, og hasard-forhold vs sunitinib brukt i DMPs hovedanalyse.

	Pembrolizumab, tilbakefall etter fullført adjuvant behandling	Pembrolizumab, tilbakefall under adjuvant behandling	Observasjon	HR for død vs. sunitinib	HR for progresjon eller død vs. sunitinib
Sunitinib	0 %	0 %	5 %	1	1
Kabozantinib/ Aksitinib*	30 %	35 %	0 %	(0,80/1,06) 0,92	(0,48/1,15) 0,74
Nivolumab + ipilimumab	0 %	0 %	25 %	0,72	0,86
Nivolumab + kabozantinib	65 %	65 %	65 %	0,70	0,58
No active treatment**	5 %	0 %	5 %	1,91	1,91

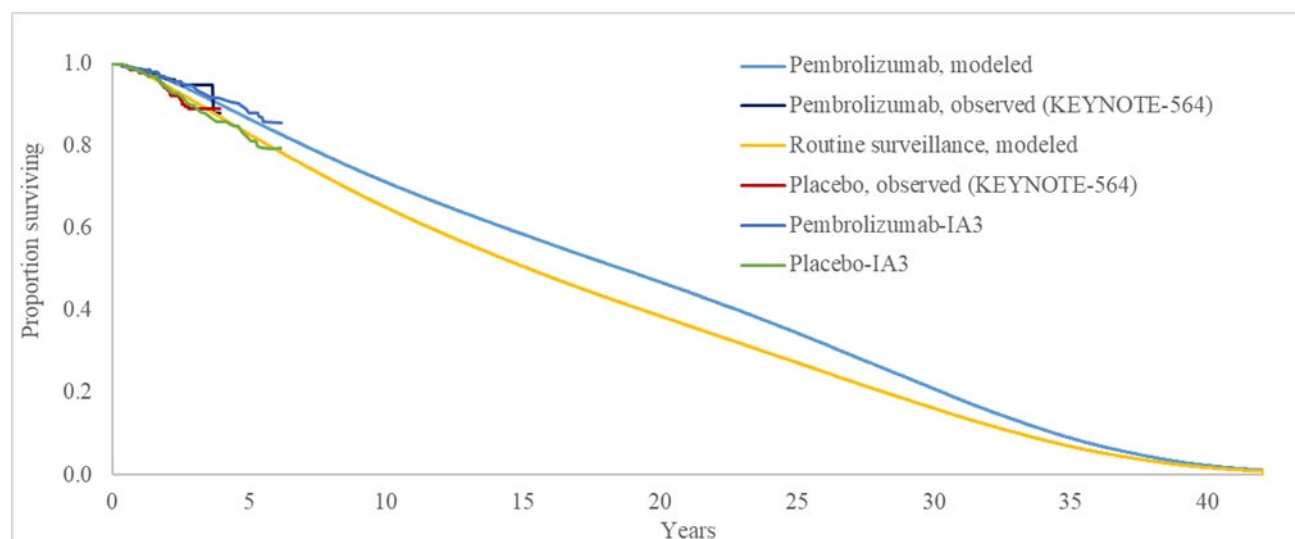
*De medisinske fagekspertene estimerte om lag like andeler for aksitinib og kabozantinib monoterapi. Selv om legemidlene er vurdert sammenlignbare av LIS Onkologi spesialistgruppe er hasardratioene for disse to behandlingene sammenlignet med sunitinib svært forskjellige. Dette skyldes at pasientpopulasjonene i de ulike studiene som ligger til grunn for disse HR'ene er svært forskjellige, i tillegg er aksitinib ikke direkte sammenlignet med sunitinib, men med et annet legemiddel som igjen er sammenlignet med sunitinib. DMP vurderer at HR for kabozantinib overvurderer effekten av kabozantinib/aksitinib, mens HR for aksitinib undervurderer denne effekten. DMP vurderer at den HR vi får ved å ta gjennomsnittet av HR for kabozantinib og aksitinib er et vesentlig mer plausibelt estimat.

***Not included in published NMAs. For patients who receive no active treatment in the advanced RCC setting, exponential models of OS and PFS were fitted to patient-level data from the SEER-Medicare database. Specifically, a cohort of patients who developed metastatic RCC but received no systemic therapy were followed from the date of the first diagnosis for metastatic disease until death. Using SEER-Medicare data, it was not possible to measure PFS within this cohort. In the table above, the exponential model of PFS for no active treatment was calculated based on the assumption that the hazard ratio of death for no active treatment vs. sunitinib is equal to the HR of progression or death for no active treatment vs. sunitinib. MSD next divided the rate from SEER for DM to death based on the exponential model by the rate in the sunitinib arm (as per exponential model) to estimate HR for no active treatment.*

Modellert OS er presentert i Figur 15. Sammenlignet med MSDs grunnanalyse, forble OS i komparatorarmen nesten lik, men OS-forskjellen mellom armene avtok over tid. Medisinske fagekspertene har vurdert at i beste fall vil 10 % av pasientene i intervensjonsarmen kunne unngå et tilbakefall, og dermed bli «kureret» av behandlingen med pembrolizumab. I den andre enden av skalaen vurderte de at OS-gevinsten ikke øker fra siste datakutt, men at forskjellen mellom de to armene holder seg på ca. 5 %. I DMPs hovedanalyse øker forskjellen mellom armene frem til rundt 20 år etter start av behandling, der forskjellen mellom armene er ca. 8 % noe som anses å være klinisk plausibelt.

Den modellerte OS er også i tråd med 6-års OS-dataene fra det nyeste datakuttet fra KEYNOTE-564 (Figur 16). Den modellerte OS for komparatorarmen synes imidlertid lav sammenlignet med overlevelsesresultater fra S-TRAC, ASSURE og PROTECT som inkluderte høyrisikopasienter. Da etterfølgende behandling er ulik i modellen og den kliniske studien, er det sannsynlig at modellert OS (og reell OS i norsk klinisk praksis) er bedre enn OS sett i studien, spesielt for komparatorarmen.

Totalt sett erkjenner DMP at overlevelsen i begge armer kan være undervurdert. På grunn av den komplekse modelleringen av OS (som en funksjon av mange overgangssannsynligheter) er det imidlertid ikke enkelt å justere overlevelsen oppover, og det vil trolig resultere i usannsynlige rater for individuelle overgangssannsynligheter.



Figur 16 Modellert OS i DMPs hovedanalyse. KM-kurver fra datakutt 16.06.2021 og 15.09.2023 fra KEYNOTE-564 er lagt til for validering.

DMPs konklusjon om OS

OS-modellering er en funksjon av overgangssannsynligheter som bidrar til DFS samt overgangssannsynligheter fra LR/DM-tilstandene. Oppsummert legger DMP modelleringen av OS til grunn bortsett fra overlevelse i fjernmetastaser. Spesifikt endret DMP markedsandeler for avansert RCC-behandling og oppdaterte hasard ratioene for ulike behandlinger vs sunitinib. Den inkrementelle OS i DMPs hovedanalyse virker klinisk plausibel. Imidlertid er overlevelseskurvene i begge armer sannsynligvis undervurdert. På grunn av kompleksiteten til OS-modellering kunne ikke DMP justere overlevelseskurvene oppover.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Resultater for sikkerhetsdata som er benyttet i MSD sin grunnanalyse er hentet fra KEYNOTE-564. Forekomsten av behandlingsrelaterte uønskede hendelser (uansett grad) i studien var 79 % i pembrolizumab-armen og 53 % i placebo-armen (6, 21). I pembrolizumab-armen var de vanligste bivirkningene som oppstod hos ≥ 20 % av pasientene tretthet, diaré, kløe, artralgi, hypotyreose og utslett.

Sikkerhetsdata som presenteres er hentet fra EMAs vurderingsrapport for indikasjonsutvidelsen (21). Det var flere pasienter i pembrolizumab armen som opplevde behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3+ (19 % i pembrolizumab armen vs. 1 % i placebo armen). De vanligste grad 3+ bivirkningene var hypertensjon, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase og diaré. De hyppigst rapporterte bivirkningene var akutt nyreskade, binyrebarksvikt, pneumoni, kolitt og diabetisk ketoacidose. Det var også flere pasienter i pembrolizumab armen som opplevde alvorlige behandlingsrelaterte uønskede hendelser; 12,1 % i pembrolizumab armen mot 0,2 % i placebo armen.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er preget av immunrelaterte bivirkninger. Forekomsten av immunrelaterte bivirkninger var høyere i KEYNOTE-564 sammenlignet med referansedatasettet. Immunrelaterte bivirkninger og IV-administrasjonreaksjoner relaterte til pembrolizumab er av EMA kategorisert som bivirkninger av spesiell interesse (AESI). Forskjell mellom armene for AESI-bivirkningene var betydelig (32 % pembrolizumab armen mot 4 % i placebo armen). Behandlingsrelaterte bivirkninger resulterte i doseavbrudd hos 18 % av pasientene i pembrolizumab armen mot 1 % i placebo armen (6, 21).

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger grad 3+ og bivirkninger med forekomst på ≥ 5 % (uansett grad) fra begge studiearmene i KEYNOTE-564 studien er inkluderte i modellen, og kriteriet for inkludering var basert på en kombinasjon av risiko og alvorlighetsgrad. For å beregne risiko per arm har MSD brukt frekvensen for bivirkninger med alvorlighetsgrad 3+. Bivirkninger, risiko per arm og varighet av bivirkningene MSD har brukt i sin grunnanalyse er vist i Appendiks 5.

MSD har inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, som beskrevet i 3.6.3. Bivirkningsrelaterte kostnader er presentert i 3.7.3. Det er ikke tatt hensyn til bivirkninger for etterfølgende behandling.

DMPs vurdering

MSD har inkludert grad 3+ og de med forekomst på ≥ 5 % (uansett grad). Med dette ble bivirkninger av spesiell interesse ekskludert, for eksempel type 1 diabetes mellitus som har oppstått kun hos 2 % av pasientene i pembrolizumab-armen i KEYNOTE-564. DMPs retningslinjer anbefaler inkludering av bivirkninger som er klinisk relevante, ikke kun de som er nødvendigvis grad 3+. Hypertyreose og hypothyroidisme var mye vanligere hos pasienter som fikk pembrolizumab (hypertyreose 21,1 % vs 6,9 %,

hypotyreose: 11,9 % vs 0,2 %). Inkluderingen av kun grad 3+ hypertyreose og hypotyreose kan undervurdere kostnadene ved behandling forbundet med disse bivirkningene.

Immunrelaterte bivirkninger som EMA nevner i sin vurdering av KEYNOTE-564 forventes å oppstå i norsk klinisk praksis, basert på tidligere erfaringer med pembrolizumab. Disse bivirkningene kan også føre til økt ressursbruk.

Inkludering av bivirkningsrelaterte kostnader og nyttetap betyr generelt lite for MSD sine grunnanalyseresultater, IKER går ned med ca. 2 800 NOK når bivirkninger ekskluderes. Derfor velger DMP å legge til grunn det samme som i MSD sin hovedanalyse.

Selv om bivirkninger har lite å si for resultatet av analysen slik de er modellert, mener DMP det er viktig å understreke bivirkningsbyrden knyttet til adjuvant behandling med pembrolizumab for en pasientgruppe som i dag ikke mottar noen behandling. I tillegg til den belastning uønskede medisinske hendelser har på pasientenes livskvalitet, vil det også være økt ressursbruk og kostnader relaterte til bivirkningshåndtering som følge av behandlingen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP endrer ikke innsendte bivirkninger.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt dokumentasjon

Livskvalitetsdata i KEYNOTE-564 studien ble målt med pasientrapporterte utfallsmål som i henhold til protokoll var eksplorative. Pasientene fikk tildelt tre spørreskjemaer totalt; to sykdomspesifikke instrumenter; FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30 og et generisk instrument, EQ-5D-5L. De forhåndsspesifiserte endepunktene var gjennomsnittlig endring fra baseline. Spørreskjemaer ble samlet ved følgende studietidspunkter:

- I «on treatment» fase: ved første syklus (baseline), deretter ved syklus 5, 9, 13 og 17
- Ved behandlingsslutt
- I «off treatment» fase: 30 dager etter siste dose, og deretter årlig frem til progresjon eller ny aktiv behandling.

Populasjon i livskvalitetsdatasettet er pasienter som fikk minst én behandling og har levert minst ett fullstendig besvart spørreskjema. Manglende spørreskjemaer var ekskluderte fra datasettet. EQ-5D-data fra KEYNOTE-564 var brukt for å estimere nyttevekter for to modellstadier: sykdomsfri (*DF*) uten toksisitet og lokoregionalt tilbakefall (*LR*). Gjenstående fullstendige EQ-5D-5L spørreskjemaer ble konvertert til EQ-5D-3L med bruk av det britiske verdisettet til van Hout et al.

I løpet av saksbehandlingen har DMP etterspurt ytterligere opplysninger om livskvalitetsdata fra MSD, blant annet etterlevelsesheter for EQ-5D-5L per arm gjennom studieperioden og fra oppfølgingsperioden fra KEYNOTE-564, vist i tabellen under.

Tabell 21 Etterlevelsesserater av EQ-5D-5L per arm fra KEYNOTE-564 (DMP sin tabell basert på ytterligere innsendt dokumentasjon)

Måletidspunkt	Pembrolizumab (n=484)	Placebo (N=493)	Etterlevelsesserate* pembrolizumabarm	Etterlevelsesserate placeboarm
Baseline	446/484*	460/493	92 %	93 %
Uke 12	437/483	464/493	90 %	94 %
Uke 24	390/458	418/452	85 %	92 %
Uke 36	333/399	361/423	83 %	85 %
Uke 48	252/358	311/394	70 %	79 %
Uke 52	301/353	327/384	85 %	85 %
Uke 104	91/115	91/109	79 %	83 %

*fullstendige skjemaer / forventet å være utfylte (alle pasienter som er fortsatt med i studien)

DMP har også sett på EMA sin vurdering av livskvalitetsdata fra KEYNOTE-564 rapportert i EPAR. EMA har hovedsakelig rapportert resultater fra de sykdomspesifikke instrumentene FKSI-DRS og EORTC-QLQC30, siden disse var sekundære endepunkt. Responsraten for FKSI-DRS ved baseline til og med uke 52 var generelt høy (90,4 % ved baseline, 64,3 % ved uke 52), det samme var etterlevelsesserate totalt (90,4 % ved baseline, 85,0 % ved uke 52), og disse var like i de to behandlingsgruppene. Responsrater for EORTC QLQC30 og EQ-5D-5L var lik de for FKSI-DRS (21). En endring i FKSI-DRS score på ≥ 3 og en endring i EORTC QLQ-C30 score på ≥ 10 ble definert som klinisk relevant av EMA. Det ble ikke observert klinisk relevante reduksjoner i livskvalitet fra baseline til uke 52 verken i pembrolizumab- eller placebogruppen basert på de to instrumentene. EMA konkluderer med at data fra de innsamlede livskvalitetsdata instrumentene viste generelt små forskjeller mellom studie-armene (21). Tabellen under oppsummerer DMP sitt krav for dokumentasjon for livskvalitet i henhold til retningslinjer, og hva som er levert av MSD.

Tabell 22 DMP sitt krav til beskrivelse av innsendt dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon	Levert/ikke levert av MSD
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesserater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og ev. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Levert.
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for.	Ikke levert.
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellering med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur.	Delvis levert. Det mangler begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur.
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet.	Ikke levert.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter brukt i grunnanalysen til MSD var basert på EQ-5D-5L-data fra to studier:

- KEYNOTE-564 for to stadier: sykdomsfri (DF) og lokoregionalt tilbakefall (LR) og
- KEYNOTE-426 for ett stadium: fjernmetastaser (DM)

Nyttevekter fra MSD sin grunnanalyse og andre nyttevekter brukt i scenarioanalyser er presentert i tabellen under.

Tabell 23 Oversikt av nyttevekter i de ulike modellstadier fra MSD sin innsendte dokumentasjon.

Stadiet og kilde	Nyttevekt	MSD analyse
DF (sykdomsfri uten toksisitet)		
Keynote-564*	0,86757	Grunnanalyse
LR (lokoregionalt tilbakefall)		
Keynote-564	0,839	Grunnanalyse
DM (fjernmetastatisk tilbakefall)		
Keynote-426**	0,8033	Grunnanalyse
Keynote-564	0,798	Scenarioanalyser
Tivozanib TA512 (22)	0,726	
Pazopanib TA215 (23)	0,700	
DM progrediert (fjernmetastatisk tilbakefall med progresjon etter/på behandling)		
Keynote-426	0,77236	Grunnanalyse
Keynote-564	0,798	Scenarioanalyser
Tivozanib TA512 (22)	0,649	
Pazopanib TA215 (23)	0,590	
Nyttetap pga bivirkninger (3+ grad)		
Keynote-564	-0,06417	Grunnanalyse

* Datakutt 14.12.2020 **Datakutt 24.08.2018

Nyttevekter i DF-stadiet (sykdomsfri uten toksisitet) fra KEYNOTE-564

Nyttevekter for DF-stadiet uten toksisitet ble estimert med *linear mixed-effects* regresjonsmodell av pasientdata i sykdomsfristadiet (972 pasienter, 4 795 målinger). Regresjonen inkluderte tilstedeværelse eller fravær av grad 3+ bivirkninger, fravær av alle grads- bivirkninger og tilstedeværelse av andre grads bivirkninger (grad 1-2) som uavhengige variabler. Regresjonsanalyseresultater i tabell under viser verdier brukt til beregning av nyttevekter for DF- stadiet, som er en sum av skjæringspunkt og koeffisient for fravær av bivirkninger ($0,8034 + 0,06417 = 0,868$). Nyttetap på grunn av 3+ grad- bivirkninger er beregnet som skjæringspunkt minus nyttevekt for DF- stadiet uten toksisitet ($0,8034 - 0,868 = -0,064$). Ved tilstedeværelse av 3+ grad- bivirkninger bruker man subtraksjon av koeffisient ($-0,06417$) mens ved fravær av de samme type bivirkninger summerer man koeffisient ($+0,06417$).

Tabell 24 Regresjonsanalyse (nyttmålinger i DF-stadiet, KEYNOTE-564). Fra innsendt dokumentasjon.

Uavhengig variabel	Koeffisient	SE	p-verdi	Datagrunnlag
Skjæringspunkt	0,8034	0,009724	<0.001	972 pasienter, 4 795 målinger
Tilstedeværelse av andre grads-bivirkninger (grad 1-2)	0,03610	0,009369	<0.001	
Fravær av 3+ grad- bivirkninger	-0,06417	0,009444	<0.001	

Nyttevekter i LR- og DM-stadiet fra KEYNOTE-564

Nyttevekter for LR- og DM-stadiet er estimert med regresjonsmodellen vist i tabell under. Nyttvekter for LR-stadiet er en sum av skjæringspunkt og koeffisient for LR-stadiet ($0,8489 - 0,00994 = 0,83896$). Nyttvekt for DM-stadiet er en sum av skjæringspunkt og koeffisient for DM-stadiet ($0,8489 - 0,05091 = 0,79799$). Nyttvekter for DM-stadiet fra KEYNOTE-564 er ikke brukt i MSD sin grunnanalyse, men kun i en sensitivitetsanalyse. I denne regresjonen ble det ikke tatt hensyn til bivirkninger.

Tabell 25 Regresjonsanalyse, "utility records in any local recurrence state, KEYNOTE-564" (MSD, innsendt dokumentasjon).

Uavhengig variabel	Koeffisient	SE	p-verdi	Datagrunnlag
Skjæringspunkt	0.8489	0.004574	<0.001	977 pasienter 5 070 målinger
Lokalregional tilbakefall (LR)	-0.00994	0.02073	0.632	
Fjernemetastaser (DM)	-0.05091	0.009542	<0.001	

Nyttevekter i DM- stadiet fra KEYNOTE-426

Nyttevekter for DM- stadiet var basert på EQ-5D-3L data fra KEYNOTE-426 studien, en fase III-studie hvor tidligere ubehandlede pasienter med avansert nyrekreft var randomisert til pembrolizumab og aksitinib eller sunitinib. KEYNOTE-426 er nærmere beskrevet i kapittel 2.2. Lineær regresjonsmodell med blandede effekter ble tilpasset ved hjelp av gjentatte målinger fra pasientbesøk der både sykdomsprogresjonsstatus og EQ-5D-3L var tilgjengelig (810 pasienter, 7 119 målinger). Den avhengige variabelen var EQ-5D-3L nyttevekt (UK- verdsett).

Ved å bruke resultater fra regresjonsanalysen vist i tabellen under var den progresjonsfrie nyttevekten skjæringspunkt (0,8033) og den progressive nyttevekten summen av skjæringspunkt og koeffisienten for den progressive sykdommen ($0,8033 - 0,0309 = 0,7724$). Samme nyttevekt ble benyttet for DM etterprogresjon uavhengig av valg av etterfølgende behandling i avansert setting, siden MSD ikke hadde nyttevekter for de ulike etterfølgende behandlingene.

Tabell 26 EQ-5D-3L helsenytte etter progresjonsstatus (pooled, KEYNOTE-426), brukt for nyttevekter i DM stadie

Uavhengig variabel	Koeffisient	SE	p-verdi	Datagrunnlag
Progresjonsfri (Skjæringspunkt)	0.8033	0.0067	<0.001	810 pasienter 7 119 målinger
Progrediert	-0.0309	0.0068	<0.001	
3+ grad bivirkninger*	-0.0405	0.0058	<0.001	

* Bivirkninger ble kontrollert for DM-stadiene både før og etter progresjon siden bivirkninger ikke var eksplisitt modellert for etterfølgende behandling i DM-stadiet.

Nyttevekt i DM-stadiet er beregnet som et vektet gjennomsnitt av nytten assosiert med DM før videre progresjon (0,8033) og DM etter videre progresjon (0,7724), der vekt er estimert andel av tid brukt i progresjonsfri DM- stadiet vs. progrediert DM-stadiet (*Ratio of PFS:OS in DM state*) med OS og PFS data vist i Tabell 19. Tabellen under viser nyttevektene brukt av MSD i DM-stadiet avhengig av egnethet for rebehandling med pembrolizumab / med immunoterapi.

Tabell 27 Vektete gjennomsnitt av før- og etter progresjon- nyttevekter (MSD, innsendt dokumentasjon)

Adjuvant regimen	Rebehandling (egnet)	Ratio of PFS:OS in DM state	Vektet gjennomsnitt*
Pembrolizumab	Egnet for rebehandling med pembrolizumab	0,224 (ikke tillatt i MSD grunnanalyse)	0,779 (ikke tillatt i MSD grunnanalyse)
	Egnet for immunoterapi	0,224	0,779
	Uegnet for immunoterapi	0,243	0,780
Observasjon	Egnet for immunoterapi	0,224	0,779

*Vektete gjennomsnitt av før- og etter progresjon- nyttevekter, beregnet slik: ratio av PFS:OS × nyttevekt i DM før videre progresjon + (1-ratio av PFS:OS) × nyttevekt i DM etter videre progresjon.

Nyttetap på grunn av uønskede hendelser

Nyttetap relatert til uønskede hendelser er modellert som engangs QALY-reduksjon i den første modellsyklusen og er estimert per behandlingsarm. Nyttetap er beregnet med bruk av:

- andel pasienter per arm som opplevde en uønsket hendelse (Appendiks 5),
- gjennomsnittlig varighet av en uønsket hendelse (Appendiks 5) og
- estimat for nyttetap for grad 3+ bivirkninger på -0.06417 fra regresjonsanalyser av EQ-5D-5L-data fra KEYNOTE-564 -studien vist i Tabell 24

Nyttetap på grunn av uønskede hendelser i MSD sin grunnanalyse var -0,0052 i pembrolizumab-armen og -0,0019 i observasjons-armen.

Aldersjustering av nyttevekter

Nyttevekter er justerte for alder med bruk av Stavem et al (24). MSD skriver i innsendt dokumentasjon at de har brukt multiplikativ metode for aldersjustering av nyttevekter.

Tabell 28 Aldersjustering av nyttevekter fra den innsendte modellen til MSD

Alder	Utility decrement	Kilde
50 years	0,846	Stavem et al (2018)
51-70 years	0,811	
71-80 years	0,808	
81-100 years	0,730	

DMPs vurdering av livskvalitet

DMP mener at det er en styrke at nyttevektene for to modellstadier (DF og LR) hentes direkte fra KEYNOTE-564 studien og at det ble brukt EQ-5D, et generisk instrument DMP anbefaler i sine retningslinjer. Det er også en styrke at generisk EQ-5D instrument var støttet av sykdomsspesifikke instrumenter. Videre er bruk av nyttevekter basert på britiske verditariffer, aldersjustering av nyttevekter er i henhold til Stavem et al. og mapping fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L i tråd med DMPs retningslinjer. Videre er det positivt at responsraten for EQ-5D ved baseline (90 %) og ved uke 52 (85 %) er høy og etterlevelseshastigheten mellom armene er sammenlignbar over tid. Lineær regresjonsmodell med blandede effekter ble brukt for å analysere livskvalitetsdata som er en passende modell som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient.

- DMP sin vurdering av nyttevekter i DF- stadiet

Nyttevekter i MSD sin grunnanalyse i DF- stadiet basert på KEYNOTE-564 er noe høyere (0,868) enn nyttevekter for generell populasjon i relevant aldersgruppe 51-70 år (0,811). MSD har ikke gitt noen begrunnelse for hvorfor pasientene i KEYNOTE-564 har bedre livskvalitet enn generell populasjon. DMP kjenner ikke til årsak i at nyttevekter i KEYNOTE-564 er høyere enn de i generell populasjon. DMP har undersøkt muligheten for å nedjustere nyttevekter iht generell populasjon i DF stadiet, og videre for nyttevekter i andre stadier (LR og DM) ved hjelp av en multiplikativ metode. En slik tilnærming er imidlertid ikke helt passende, siden nyttevekter i denne metodevurderingen kommer fra to ulike studier (KEYNOTE-564 for DF og LR stadiet og KEYNOTE-426 for DM).. Bruk av multiplikativ metode for nedjustering av nyttevekter fra to ulike kilder kan være problematisk på grunn av ukjent forhold mellom verdier som kommer fra ulike kilder og om det er samme type skjevhet i data fra KEYNOTE -426.

DMP velger å ikke endre nyttevekter i DF stadiet i denne metodevurderingen, selv om de er høyere enn nyttevekter i generell populasjon. DMP viser en scenarioanalyse med bruk av nyttevekter fra generell populasjon i DF stadiet samt nyttevekter i andre stadier justert med multiplikativ metode, hvor DMP sin IKER på 813 108 NOK økte til 871 540 NOK.

- DMP sin vurdering av nyttevekter i DM- stadiet

Innsamling av spørreskjemaer i KEYNOTE-564 ble avbrutt ved sykdomsprogresjon eller ved oppstart av ny aktiv behandling, noe som førte til mangel på livskvalitetsdata for perioden fra fjernmetastaser til død. For å håndtere denne mangelen brukte MSD en annen studie, KEYNOTE-426, for å beregne nyttevekter i DM- stadiet. Nyttvekter i DM stadiet ble beregnet som vektet gjennomsnitt av nyttevekter i før- og etter- progresjon hos pasienter behandlet i førstelinje ved metastatisk nyrekreft, der vektingen er avhengig av antakelser om markedsandeler for ulike legemidler og effektestimater for PFS og OS fra en NMA for disse legemidlene. De estimerte nyttevektene bygger på flere antagelser og datakilder som er vanskelig å validere.

Bruk av nyttevekter fra en annen kilde og annen pasientpopulasjon (KEYNOTE-426) enn fra pasientene med metastatisk sykdom i hovedstudien (KEYNOTE-564) gir usikkerhet i relevansen av nyttevektene for helsestadiet DM etter adjuvant behandling med pembrolizumab. MSD har også hentet nyttevekter fra to NICE rapporter som gjaldt pasienter med avansert nyrekreft som fikk behandling med tivozanib og pazopanib (22, 23). Disse nyttevektene ble inkluderte som et alternativ i modellen (i DM stadiet).

DMP har testet påvirkning av nyttevekter i DM- stadiet på resultatet ved å bruke nyttevekter fra NICE rapporter. Med nyttevekter fra tivozanib rapport ble IKER lavere med 67 166 NOK (745 942 NOK). Med nyttevekter fra pazopanib rapport ble IKER lavere med 94 297 NOK (718 811 NOK).

DMP har også vist resultater med alternative nyttevekter fra KEYNOTE-564 i sensitivitetsanalyser. Med nyttevekter i DM stadiet fra KEYNOTE-564 økte IKER med omtrent 12 000 NOK.

DMP mener at livskvalitetsdata i stadium DM fra KEYNOTE-564 er begrenset og er enig med MSD i å bruke livskvalitetsdata fra KEYNOTE-426 i stedet. DMP legger derfor til grunn de innsendte nyttevektene fra MSD sin grunnanalyse i DM stadiet.

- **DMP sin vurdering av nyttevekter i LR- stadiet**

Nyttevekter i LR stadiet kommer fra KEYNOTE-564. Medisinske fageksperter mente at lokale tilbakefall (LR-stadiet) er sjeldne i klinisk praksis for denne pasientpopulasjonen. Dette også stemmer med data fra KEYNOTE-564 som viser at 87 % av tilbakefallene er fjernmetastaser. DMP viser derfor en scenarioanalyse hvor det er brukt de samme nyttevektene i LR stadiet som i DM stadiet.

DMPs vurdering av nyttetap på grunn av bivirkninger

DMP har ikke undersøkt nærmere nyttetapet knyttet til bivirkninger siden disse endringene gir minimal innvirkning på resultatet.

DMPs vurdering av aldersjustering av nyttevekter

MSD mener at de har brukt multiplikativ metode for aldersjustering av nyttevekter i henhold til DMP sine retningslinjer. For å validere dette har DMP brukt eget verktøy for aldersjustering av nyttevekter (anbefalt i retningslinjer og publisert på DMP sine nettsider), og resultatene ble ikke helt identiske med MSD sine, men forskjellen er ubetydelig (endring i IKER på ca. 1 000 NOK). DMP velger å ikke endre aldersjusteringen da dette har svært liten påvirkning på resultatet.

DMPs konklusjon om livskvalitet, nyttetap på grunn av bivirkninger og aldersjustering av nyttevekter

DMP legger til grunn samme nyttevekter som i MSD sin grunnanalyse. DMP beholder nyttetapet knyttet til bivirkninger som modellert i grunnanalysen til MSD. DMP endrer ikke aldersjustering av nyttevekter.

3.7 Ressursbruk og kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i MSD sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift.

Legemiddelkostnader for pembrolizumab (adjuvant behandling)

Legemiddelkostnader for behandling med pembrolizumab er beregnet ut fra pris per enhet (AUP ekskludert mva.) anbefalt dosering og RDI. Andel av pasienter som fikk pembrolizumab over tid var basert

på den observerte KM-kurven for behandlingstid opptil 1 år i KEYNOTE-564 som vist i Figur 2. Fast dosering 200 mg hver 3. uke var basert på KEYNOTE-564. RDI fra pembrolizumab armen i KEYNOTE-564 var brukt med hensyn til utsatte doser eller doseavbrudd på grunn av bl.a. bivirkninger.

Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling

Legemiddelkostnader for første og senere linjer av etterfølgende behandling er modellert som engangskostnad i starten av DM- stadiet. De fleste pasientene som gikk inn i DM-stadiet ble antatt å få en aktiv førstelinjebehandling. Første linje etterfølgende behandlinger var basert på tilgjengelige behandlinger i Norge og antatt markedsandel basert på onkologianbudet for 2021. Estimer for andrelinje etterfølgende behandlinger fikk MSD fra sine medisinske fageksperter. MSD brukte RDI fra ulike kliniske studier for etterfølgende behandlinger. RDI for nivolumab og ipilimumab er ikke rapportert og ble derfor antatt lik den RDI til pembrolizumab. For nivolumab og ipilimumab som har vektbasert dosering tillot MSD deling av hetteglass i sin grunnanalyse. Antall hetteglass per behandling var beregnet ut fra gjennomsnittlig kroppsvekt hos pasientene i kohorten (vekt i kilogram (84,9 kg) × dose per kg / styrken per hetteglass). MSD presenterte en scenarioanalyse hvor antall hetteglass per infusjon for nivolumab og ipilimumab var estimert ut fra log-normal pasientvektfordeling.

Tabell 29 Legemiddelkostnader for pembrolizumab, etterfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen til MSD. Priser med maksimal AUP uten mva, priser fra 2021 (MSD, innsendt dokumentasjon)

Behandling	Legemiddel	Dosering	RDI (%)	Kostnad per syklus (NOK)
Pembrolizumab (adjuvant behandling)				
Pembrolizumab	Pembrolizumab	200 mg hver tredje uke, IV (opptil 17 sykluser)	98,9%	61 342
Etterfølgende behandling (første linje)				
Pazopanib	Pazopanib	800 mg daglig, peroralt	86,0%	22 466
Nivolumab /ipilimumab	Nivolumab i kombinasjon	3 mg/kg IV hver 3. uke opptil 4 doser	94,8%	25 873
	Ipilimumab	1 mg/kg IV hver 3. uke for opptil 4 doser	94,8%	57 434
	Nivolumab vedlikehold	480 mg IV hver 4. uke starter 6 uker etter siste kombinasjonsdose	94,8%	48 759
Etterfølgende behandling (andre og senere linjer)				
Aksitinib	Aksitinib	5 mg peroralt 2 x daglig	102,0%	34 202
Cabozantinib	Cabozantinib	60 mg peroralt daglig	100,0%	54 150

Tabellen under viser legemidlene og enhetspriser MSD har lagt til grunn i sin grunnanalyse for beregning av legemiddelkostnader.

Tabell 30 Legemiddelpriser for intervensjon (pembrolizumab) og etterfølgende behandling fra den innsendte helseøkonomiske analysen til MSD.

Legemiddelkostnader				
Behandling	Styrke per enhet (mg or MU)	Tabletter per pakning	Pris per pakning NOK (AUP pris med mva.)	Pris per pakning NOK (AUP pris uten mva.)
Pembrolizumab	100	-	38 765	31 012
Sunitinib	50	30	56 712	45 370
Aksitinib	5	56	41 915	33 532
Tivozanib	1,34	21	39 542	31 634
Pazopanib	400	60	34 986	27 989
Kabozantinib	60	30	72 523	58 018
Nivolumab	240	-	32 146	25 717
Ipilimumab	200	-	178 398	142 718

DMPs vurdering om legemiddelpriser

MSD har brukt priser i modellen i henhold til retningslinjer (maksimal AUP uten mva.). RDI fra studier virker rimelige og legges til grunn. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå for 2024 for to legemidler vist i tabell under. Andre legemidler har ikke endret maksimalpris siden dokumentasjon ble sendt inn.

Tabell 31 Oppdaterte priser fra DMP sin hovedanalyse (DMP prisdatabase februar 2024). Andre priser MSD brukte er uendret siden dokumentasjon blir innsendt.

Virkestoff og legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Pris per pakning NOK (AUP pris med mva.)	Pris per pakning NOK (AUP pris uten mva.)
Pembrolizumab	25 mg/ml	4	ml	41 554	33 243
Nivolumab	10 mg/ml	24	ml	33 447	26 758

MSD hadde to linjer av etterfølgende behandling i sin grunnanalyse. Etter innspill fra medisinske fagekspertar velger DMP å beholde kun 1. linje av etterfølgende behandling. I tillegg endrer DMP fordeling av etterfølgende behandling i 1. linje slik at den gjenspeiler norsk klinisk praksis som beskrevet i kapittel 3.4.3. Denne endringen av fordelingen av etterfølgende behandlinger har betydelig påvirkning på IKER som økte med omtrent 110 000 NOK. MSD hadde antatt at hetteglassene for nivolumab og ipilimumab deles mellom pasienter, noe DMP ikke godtar. DMP sin endring av antakelsen og deling av hetteglass hadde minimal påvirkning på IKER (Tabell 36).

DMPs konklusjon om etterfølgende behandling

DMP velger bort 2. linje- etterfølgende behandling og endrer fordeling av 1. linje- etterfølgende behandling. DMP aksepterer ikke deling av hetteglass og antar svinn i hovedanalysen.

3.7.2 Administrasjonskostnader**Innsendt dokumentasjon**

Administrasjonskostnader er inkludert i MSD sin grunnanalyse som kostnad for administrasjon av IV legemidler på 3 185 NOK. Enhetsprisene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

Administrasjonskostnader er ikke inkludert for legemidlene som gis peroralt. MSD har KPI-justert kostnaden for 2021.

DMPs vurdering

Modellering av administrasjonskostnader er i tråd med tidligere metodevurderinger. På tidspunkt av innsendelse av dokumentasjon har MSD brukt riktig kostnad fra Enhetskostnadsdatabase, og har justert kostnad med KPI for 2021. DMP oppdaterte sin enhetskostnadsdatabase i februar 2024, og legger den oppdaterte enhetskostnaden til grunn (NOK 3 368).

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP oppdaterer administrasjonskostnad til 3 368 NOK, i henhold til oppdatert enhetskostnadsdatabase.

3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser**Innsendt dokumentasjon**

Uønskede hendelser med forekomst ≥ 5 % uansett grad ble inkludert i modellen. Kostnaden per bivirkning er modellert som en engangskostnad og er beregnet som: DRG-koder for somatiske spesialisthelsetjenester (enhetskostnad 46 719 NOK) multiplisert med kostnadsvekten for hver bivirkning. DRG- koder og vekter har MSD hentet fra ISF-Ordningen fra Helsedirektoratet (Appendiks 4).

Tabell 32 Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon, MSD)

Behandlingsarm	Kostnad per pasient NOK
Pembrolizumab	3 472
Observasjon	1 232

DMPs vurdering

Som det presenteres i tabellen over er forskjellen mellom kostnader for håndtering av uønskede hendelser for intervensjon og komparator på rundt 1 200 NOK. DMP har ikke undersøkt antagelsene og modelleringen som ligger til grunn for kostnadene ved uønskede hendelser nøye, ettersom det vurderes at dette har liten betydning for det totale resultatet. DMP mener at inklusjon av uønskede hendelser av klinisk relevans fremfor kun grad 3+ med forekomst hos minst 5 % ville gitt et mer realistisk bilde av bivirkningsrelaterte kostnader. En inkludering av bivirkninger grad 3+ med forekomst hos minst 5 % i analysen er imidlertid i samsvar med tidligere metodevurderinger av PD-L1 hemmere og DMP velger i denne metodevurderingen å ikke endre antakelser og modelleringen av uønskede hendelser.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell (monitorering, oppfølging, kirurgi)

Innsendt dokumentasjon

MSD har modellert ressursbruk for de ulike modellstadiene. Type og hyppighet av ressursbruk er tatt fra Metodebok fra urologisk avdeling fra Haukeland sykehus, fra ulike NICE rapporter og selve KEYNOTE-564 studien. Pasientene brukte følgende ressurser i de ulike stadiene:

Sykdomshåndteringskostnader ved DF- og LR-stadiene

Bruk av ressurser per uke i DF-stadiet inkluderte spesialistbesøk og andre relevante medisinske ressurser. Hyppighet av ressursbruk ble hentet fra Metodebok Urologisk avdeling Haukeland Universitetssykehus. Ressursbruk i LR-stadiet inkluderte også engangskostnader for nefrektomi for en andel av pasientene. I KEYNOTE-564 ble det observert redningskirurgiske prosedyrer for pasienter i både LR og DM. Frekvensen av disse kirurgiske prosedyrene for LR-stadiet er hentet fra KEYNOTE-564.

Sykdomshåndteringskostnader i DM-stadiet

Ressursbruk i DM-stadiet inkluderte spesialistbesøk, CT og blodprøver. Hyppighet for ressursbruk per måned ble hentet fra en NICE-rapport (25), som baserte sine estimater fra klinikere i Storbritannia. Ved oppstart av DM-stadiet ble engangskostnader for redningskirurgi lagt inn for en andel av pasientene, basert på data fra KEYNOTE-564. DM-stadiet i modellen omfatter både før og etter progresjon av etterfølgende behandling. Ukentlige kostnader i DM-stadiet ble beregnet utfra et vektet gjennomsnitt av ressursbruk assosiert med før og etter videre progresjon, basert på ratio av PFS:OS (data vist i Tabell 19).

Tabellen under er basert på innsendt dokumentasjon og viser oversikt av ressursbruk, hyppighet og kostnader per modellstadium. Enhetskostnader for ressursbruk ved de ulike stadier ble innhentet fra Helsedirektoratet, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, Legeforeningen og Unilabs i 2021. Enhetskostnader er vist i Tabell 33.

Tabell 33 Ressursbruk i ulike modellstadier (basert på innsendt dokumentasjon)

Modellstadiet og type av ressursbruk	Hyppighet	Kostnad per uke (modellsyklus)
DF- stadiet (første 3 år)**		
Urolog, blodprøve, kreatinin og CRP-test	0,19 ganger per måned	184 NOK
CT*	0,14 ganger per måned	
DF- stadiet (år 3-7)		
Urolog, blodprøve, kreatinin, CRP-test og CT	0,13 ganger per måned	144 NOK
DF- stadiet etter år 7		
Urolog og CT	0,06 ganger per måned	62 NOK
LR- stadiet		
Redningskirurgi (22% av pasientene), blodprøve og CT	Engangskostnad	39 865 NOK
Blodprøve og CT	0,08 ganger per måned	61 NOK

DM- stadiet (før progresjon)		
Redningskirurgi (21% av pasientene), onkolog, CT, blodprøve	Engangskostnad	39 816 NOK
Onkolog og blodprøve	en av hver	661 NOK#
CT	0,33 ganger per måned	
DM- stadiet (etter progresjon)#		
Onkolog og blodprøve	en av hver	661 NOK
CT	0,33 ganger per måned	

*abdomen/pelvis ** Method book - Haukeland University Hospital `KEYNOTE-564 (data cutoff date: June 14, 2021); TA542; NHS Reference Costs 2019/20 `#TA542; NHS

Tabell 34 Enhetskostnader MSD brukte for estimering av kostnader relaterte til ressursbruk

Ressurs brukt	Enhetskostnad (2021- NOK)	Kilde
Redningskirurgi	163 517	Helsedirektoratet
Onkolog / urolog	1 775	
Fastlege	335	DMP Enhetskostnadsdatabase
Blodprøve	67	Den norske legeforening
Kreatinin	28	
CRP-test	44	
CT abdomen/pelvis eller bryst	3 090	Unilabs 2022

DMPs vurdering av kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

MSD brukte ulike kilder for antakelser rundt ressursbruk, bl.a. relevant metodebok fra Haukeland Universitetssykehus og tidligere vurderinger fra NICE. DMP har validert MSD sine antakelser med medisinske fageksperter som ga innspill om at ressurstype og hyppighet av ressursbruk i stor grad gjenspeiler norsk klinisk praksis. Kostnader som oppstår under dagens standardbehandling, observasjon, er forbundet med oppfølging hos spesialist i urologi med bildediagnostikk (CT) og blodprøver. MSD inkluderte disse kostnadene under sykdomshåndteringen per stadium.

Det var noe ulik tilbakemelding fra medisinske fageksperter vedrørende om adjuvant behandling med pembrolizumab vil medføre hyppigere oppfølging hos spesialist i onkologi. En fagekspert vurderer at behovet for oppfølging vil være omtrent det samme som i dag, men vil utføres hos onkolog fremfor urolog. En annen fagekspert mener at oppfølging vil øke noe, spesielt i forbindelse med potensielle bivirkninger og vurderer at pasientene i gjennomsnitt vil bli fulgt opp av onkolog om lag åtte ganger ilt. det første året (fem flere besøk sammenlignet med dagens standardbehandling, observasjon). Den tredje fageksperten mente at pasientene vil trenge oppfølging hos onkolog ved hver behandling, dvs. 17 ganger dersom pasienten fullfører hele behandlingsløpet. DMP har, grunnet stor usikkerhet, valgt å legge til

grunn det laveste estimatet for ressursbruk i modellen, da dette er det som ligger inne i MSD sin grunnanalyse. DMP mener imidlertid at det er høy sannsynlighet for at ressursbruken vil øke, men at det er usikkert hvor mye. DMP belyser en økning på 14 oppfølgingstimer i en scenarioanalyse for å inkludere hele variasjonen i tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene. Å legge til kostnaden for 14 flere spesialistbesøk i pembrolizumab-armen medførte en økning i IKER på om lag 33 000 NOK.

DMPs vurdering av enhetskostnader

DMP har oppdatert enhetskostnader per april 2024 med bruk av samme kilder MSD brukte i sin grunnanalyse. DMP har endret DRG for spesialistbesøk (onkolog / urolog) til DRG koden 911O (MSD hadde brukt DRG- kode 911B som gjelder urinveier, ikke nyrer).

Tabell 35 Oppdaterte kostnader brukt i DMP sin hovedanalyse

Ressurs brukt	Enhetskostnad MSD (2021)	Enhetskostnad DMP (2024)	DMP sine kilder / beregningsmetode
Redningskirurgi	163 517	192 220	ISF 2024 (DRG 303 * NOK 52 248)
Onkolog / urolog	1 775	1881	ISF 2024 (DRG 911O * NOK 52 248)
Fastlege	335	355	Enhetskostnadsdatabase DMP
Blodprøve	67	133	
Kreatinin	28	32	Takst 708D Normaltariffen (26)
CRP-test	44	51	Takst 705K Normaltariffen (26)
CT abdomen/pelvis/bryst	3 090	3 450	Unilabs (27)

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen

DMP legger til grunn samme type og hyppighet av ressursbruk tilknyttet ulike modellstadier som MSD. DMP oppdaterer MSD sine enhetskostnader fra 2021 til kostnader fra DMP sin enhetskostnadsdatabase per april 2024 og andre relevante kilder vist i tabell over.

3.7.5 Kostnader i livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Pasienter som døde ble antatt å ha en engangskostnad forbundet med palliativ omsorg. Kostnaden var hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og ble konsumprisindeks- justert for år 2021. Kostnaden som ligger til grunn er 61 047 NOK.

DMPs vurdering

DMP legger til grunn samme modellering av kostnaden i livets slutfase, men har oppdatert denne kostnaden fra enhetskostnadsdatabase fra 2024 på 67 459 NOK. Denne endringen hadde minimal påvirkning på IKER.

DMPs konklusjon om kostnader i livets slutfase

DMP har oppdatert denne kostnaden til 67 459 NOK.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

DMP presenterer resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 MSD sin grunnanalyse

Tabell 36 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i MSD sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab	Placebo (observasjon)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 522 336	1 032 491	489 845
Totale QALYs	10,55	9,30	1,25
Totale leveår	12,5	11,14	1,36
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		392 540	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		360 528	

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Parametrisering i modellen endret fra *Tilnærming 3* (hasard ratio-basert) til *Tilnærming 1* (individuell tilpasning av parametriske funksjoner)
 - o For overganger fra DF til LR brukes lognormal i stedet for eksponentiell i begge armer
 - o For overganger fra DF til DM brukes Gompertz i pembrolizumab-armen og generalisert gamma i placebo-armen
- Fjernet andre linje av etterfølgende behandling (beholder kun første linje av etterfølgende behandling)
- Endret markedsandeler for etterfølgende behandling og oppdatert hasard ratioene vs sunitinib
- Ikke tillatt deling av hetteglass for nivolumab og ipilimumab
- Oppdaterte kostnader og legemiddelpriser som vist i tabellen under

Effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i MSD sin grunnanalyse er vist i tabellen under. Effektene presenteres både enkeltvis og samlet.

Tabell 37 Enkeltvis og samlet påvirkning på IKER av endringer som DMP har gjort i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMP sin hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Grunnanalysen til MSD	DMP hovedanalyse	Begrunnelse i kapitel	IKER (± endring)
IKER i MSD sin grunnanalyse				392 540
DMPs endringer: enkeltvis og samlet påvirkning på IKER				
Effektdata				
Parametriske modeller	Tilnærming 3	Tilnærming 1	3.6.1	706 976 (+ 314 436)
- DF to LR	Exponential (begge armene)	Lognormal (begge armene)		
- DF to DM	Gompertz (begge armene)	Gompertz (pembrolizumab arm), Generalized gamma (placebo arm)		
Etterfølgende behandling (antall linjer og markedsandeler)				
Linjer av etterfølgende behandling	Første og andre linje	Kun første linje	3.4.3	418 787 (+ 26 247)
Markedsandeler i 1. linje av etterfølgende behandling	Iht innspill fra MSD sine medisinske fageksperter Tabell 34	Iht innspill fra DMP sine medisinske fageksperter Tabell 35	3.4.3 og 3.5.3	503 883 (+ 111 343)
Etterfølgende behandling (hazard ratioer mot sunitinib)				
Kabozantinib / aksitinib*	HR for OS 0,8 HR for PFS 0,48	HR for OS 0,921 HR for PFS 0,743	3.6.1.2 Tabell 19	384 584 (-7 956)
Nivolumab / ipilimumab	HR for PFS 0,89	HR for PFS 0,86		
Nivolumab / kabozantinib	HR for OS 0,6 HR for PFS 0,51	HR for OS 0,70 HR for PFS 0,58		
Deling av hetteglass				
Deling av hetteglass (nivolumab/ipilimumab)	Ja	Nei	3.7.1	307 595 (- 84 945)
Legemiddelpriser				
Legemiddelpriser (AUP—mva- priser):	Tabell 29	Tabell 30	3.7.1	476 264 (+ 83 264)
- Pembrolizumab	38 765/1,25= 31 012,00	41 554/1,25= 33 243,20		

- Nivolumab	32 145,28/1,25= 25 716,64	33 447,10/1,25= 26 757,68		
Kostnader (i NOK)				
IV- administrasjon	3 185	3 368	3.7.2	393 636 (+ 1 096)
Livets sluttfase	61 047	67 459	3.7.5	391 831 (- 709)
DRG- poeng	46 719	52 248	3.7.4	390 456 (- 2 084)
- Redningskirurgi	163 517	192 220		
- Spesialistbesøk onkolog/urolog	1 775	1 881		
Fastlegebesøk	335	355	Tabell 32	391 195 (- 1 345)
Blodprøve	67	133		
Kreatinin	28	32		
CRP-test	44	51		
CT- undersøkelse	3 090	3 450		
DMP sin IKER med samlede endringer				813 108 NOK

*gjennomsnittlig HR

Resultater fra DMPs hovedanalyse

Tabell 38 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

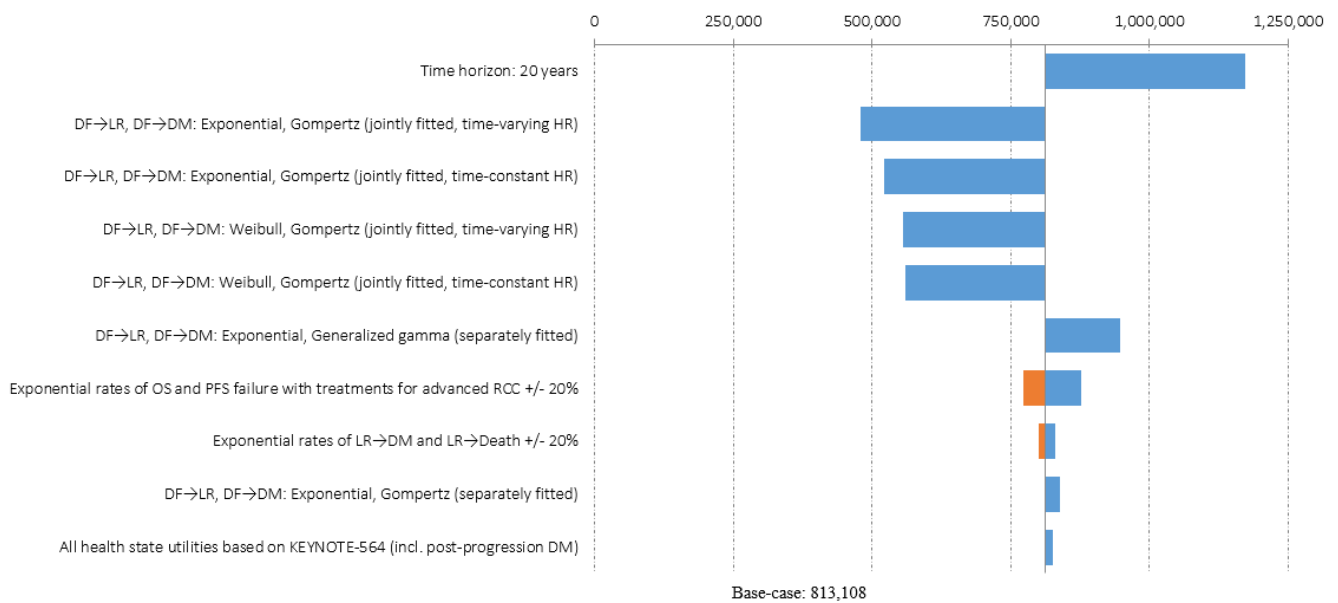
	Pembrolizumab	Observasjon	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 630 571	908 178	722 392
Totale QALYs	10,41	9,52	0,89
Totale leveår	12,33	11,36	0,98
Merkostnad per vunnet QALY	813 108		
Merkostnad per vunnet leveår	739 626		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

Tornado diagram vist under er basert på DMP sin hovedanalyse og viser resultater av enveis sensitivitetsanalyser. Det som betyr mest for resultatet er knyttet til endringen i følgende parametere:

- kortere tidshorisont (fra 41 år i hovedanalyse til 20 år): IKER øker med 360 158 NOK (fra 813 108 til 1 173 266 NOK)
- DF til LR, DF til DM: Exponential, Generalized gamma (*separately fitted*): IKER øker med NOK 133 019 (fra 813 108 til 946 127 NOK)
- DF til LR, DF til DM: Exponential, Gompertz (*jointly fitted, time-constant HR*): IKER ble lavere for 253 818 NOK (fra 813 108 til 559 290 NOK).



Figur 17 Tornado diagram basert på DMP sin IKER 813 108 NOK (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene). DMP velger å presentere kun parameterne som har påvirkning på resultatet.

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om pembrolizumab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 39 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning		DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
IKER i DMPs hovedanalyse				813 108
1	Hasarden for LR til DM	0,0042	20 % lavere rate (0,0034)	829 375 (+ 16 267)
2	Hasarden for LR til Død	0,00006	20 % høyere rate (0,000072)	813 108
3	Økning i antall spesialistbesøk (onkolog) i pembrolizumab-armen*	3,5	17	842 749 (+ 29 641)
4	Påfølgende behandling: Markedsandeler endret for nivolumab +kabozantinib og nivolumab + ipilimumab i kontrollarmen	65 % - nivolumab + kabozantinib 25 % - nivolumab + ipilimumab	45 % - nivolumab + kabozantinib 45 % - nivolumab + ipilimumab	796 006 (- 17 102)
5	Nedjustering av nyttevekter i DF stadiet som i generell populasjon samt alle andre nyttevekter proporsjonelt	Uten nedjustering: DF (uten toksisitet) 0.868, LR 0.839 DM (før progresjon) 0.803, DM (etter videre progresjon) 0.772	Med nedjustering: DF (uten toksisitet) 0.811, LR 0.784, DM (før progresjon) 0.75, DM (etter videre progresjon) 0.72.	871 540 (+58 432)
6	Nyttevekter i LR stadiet	0,839 (som i MSD sin grunnanalyse)	0,803 (lik nyttevekter i DM- stadiet, fjernmetastatisk progresjon)	808 924 (- 4 184)
			0,772 (lik nyttevekter i DM- stadiet, progresdiert)	805 329 (- 7 779)

*26 334 NOK totalt (et spesialistbesøk 1881 NOK × 14) lagt til som engangskostnad i pembrolizumab armen i tillegg til administrasjonskostnader.

Beskrivelse av scenarioanalyser

Scenario 1: Hasardratene for LR til DM kan være overvurderte

Hasardene for overgangen fra LR til DM ble estimert ved bruk av SEER-Medicare-databasen som beskrevet i 3.6.2. Inklusjonskriteriene i SEER-analysen samsvarer med målpopulasjonen for pembrolizumab. Men siden dette var en Medicare-database, ble pasienter over ≥ 66 år inkludert (gjennomsnittlig 75 år) som er høyere alder enn i KEYNOTE-564 (medialalder 60 år), eller alder i norsk klinisk praksis. Siden alder er en prognostisk faktor, kan ratene for LR til DM være overvurdert. En

scenarioanalyse med 20 % nedgang i raten har imidlertid ikke stor innvirkning på resultatene, som vist i Tabell 38.

Scenario 2: Hasarden for LR til Død kan være større enn raten for DF til Død

På grunn av den lille størrelsen på SEER-Medicare-kohorten, ble hasarden for LR til Død satt lik den eksponentielle raten av DF til dødsovergangen i observasjonsarmen (som estimert fra KEYNOTE-564-studiedata). Denne pragmatiske tilnærmingen er lagt til grunn av DMP i denne metodevurderingen, som beskrevet i 3.6.1, selv om det er sannsynlig at raten av LR til Død kan være større enn raten for DF til Død. En scenarioanalyse med 20 % økning i raten påvirker imidlertid ikke resultatene, som vist i Tabell 38.

Scenario 3: Ressursbruk øker med 14 spesialistbesøk (onkolog) ved innføring av adjuvant behandling med pembrolizumab

De medisinske fagekspertene som DMP har konferert hadde litt ulik tilbakemelding når det gjelder estimert ressursbruk ved en eventuell innføring av pembrolizumab. Den ene fageksperten mente at pasientene vil trenge oppfølging hos onkolog ved hver behandling, dvs. 17 ganger dersom pasienten fullfører hele behandlingsløpet. En annen fagekspert mente at det ikke vil bli mer oppfølging enn det er i dag (i gjennomsnitt 3,5 ganger ilt det første året), men at oppfølging vil skje hos onkolog fremfor urolog. Den tredje fageksperten la seg midt mellom disse, med en gjennomsnittlig 8,5 ganger til onkolog ilt. året med adjuvant behandling. DMP har, grunnet stor usikkerhet, valgt å legge til grunn det laveste estimatet for ressursbruk i modellen, da dette er det som ligger inne i MSD sin grunnanalyse. Vi mener imidlertid at det er høy sannsynlighet for at ressursbruken vil øke, men at det er usikkert hvor mye. Vi belyser her en økning på 14 oppfølgingstimer for å inkludere hele variasjonen i tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene. Denne endringen førte til en økning i IKER på omtrent 30 000 NOK.

Scenario 4: Markedsandeler endret til 45 % for nivolumab + kabozantinib og nivolumab + ipilimumab i kontrollarmen.

De medisinske fagekspertene spilte inn en fordeling av etterfølgende behandling, der 45 % av pasientene i kontrollarmen vil motta nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. De spilte imidlertid samtidig inn at ved tilbakefall vil om lag 25 % av pasientene havne i intermediær til dårlig prognosegruppe. Nivolumab + ipilimumab er kun godkjent for pasienter i intermediær til dårlig prognosegruppe og DMP har derfor valgt å sette andelen til 25 %. De resterende 20 % av pasientene valgte DMP å sette til nivolumab + kabozantinib som har like god eller bedre effekt for pasienter i god prognosegruppe og er anbudsvinner til behandling av pasienter i denne gruppen.

Scenario 5: Nedjustering av nyttevekter i sykdomsfri tilstand (DF-stadiet) tilsvarende generell populasjon samt alle andre nyttevekter proporsjonalt

Nyttevekter i MSD sin grunnanalyse for DF-stadiet er noe høyere (0,868) enn nyttevekter for generell populasjon i relevant aldersgruppe 51-70 år (0,811). Nytevektene er basert på data fra KEYNOTE-564, men MSD har ikke kommet med en begrunnelse som sannsynliggjør at nyrekreftpasienter i sykdomsfri tilstand har bedre livskvalitet enn generell populasjon. Det er ulik praksis for hvordan man håndterer høyere nyttevekter rapportert i studier enn i generell populasjon, og DMP mener på generelt grunnlag at det er lite sannsynlig at kreftsyke pasienter har bedre livskvalitet enn befolkningen for øvrig. DMP velger imidlertid å ikke nedjustere nyttevektene i denne metodevurderingen. Dette er både fordi pasientene som er aktuelle for denne metoden har relativt god prognose og at nyttevektene for pasienter med metastatisk sykdom (DM-stadiet) kommer fra en annen kilde (KEYNOTE-426) enn de for de andre helsestadiene. Bruk av multiplikativ metode for nedjustering av nyttevekter fra to ulike kilder er problematisk på grunn av ukjent forhold mellom verdier som kommer fra ulike kilder. DMP velger å vise resultater med nedjusterte nyttevekter i en scenarioanalyse.

Scenario 6: Nyttvekter i LR- stadiet er lik nyttevekter i DM- stadiet

Medisinske fageksperter mente at lokale tilbakefall (LR-stadiet) er sjeldne i klinisk praksis for denne pasientpopulasjonen. Dette stemmer med data fra KEYNOTE-564, som viser at 87 % av tilbakefallene er fjerne metastaser. DMP viser derfor en scenarioanalyse der nyttevektene for LR-stadiet er like som for DM-stadiet.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet. DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med adjuvant pembrolizumab. Nærmere omtale finnes i Appendix 7.

I KEYNOTE-564 var gjennomsnittsalderen for europeiske pasienter 59 år og medianalder var 60 år. Tall fra Kreftregisteret viser at de fleste som får nyrekreft er i alderen 60-80 år, og at median alder ved diagnose i Norge er 67 år. Medisinske fageksperter DMP har fått innspill fra mener at selv om median alder ved diagnose er 67 år, så vil en andel av de eldste pasientene ikke være aktuelle for adjuvant behandling basert på allmenntilstand. Fagekspertene mener derfor at gjennomsnittsalderen fra studien kan være representativ for den aktuelle norske pasientpopulasjonen. På grunn av usikkerhet rundt alder viser DMP alvorlighet for to aldersgrupper, 59 år og 67 år.

Tabell 40 DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	59 år*	67 år**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	20,3	14,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,08	11,33
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	6,22	3,27
APT- intervall		3 – 6	

*antatt gjennomsnittlig alder som i studien (KEYNOTE-564) ** antatt alder iht. norsk registerdata

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier at det absolutte prognosetapet ligger mellom ca. 6 (antatt alder 59 år) og 3 QALYs (antatt alder 67 år).

4.3 DMPs evaluering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med observasjon, basert på maksimal AUP uten mva.:

813 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

740 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER er tidshorisont og parametrisering av overganger mellom de ulike modellstadier.

DMP har testet seks alternative plausible scenarier:

- for hasardene for overgang mellom LR til DM- stadiet (scenario 1).
- hasarden for overgang mellom LR til Død (scenario 2),
- ressursbruk med å øke antall spesialistbesøk (onkolog) til 14 flere besøk i pembrolizumab-armen (Scenario 3)
- markedsandeler endret for nivolumab +kabozantinib og nivolumab + ipilimumab (Scenario 4)
- Nedjustering av nyttevekter i DF stadiet som i generell populasjon samt alle andre nyttevekter proporsjonelt (Scenario 5)
- Nyttvekter i LR stadiet lik nyttevekter i DM- stadiet (Scenario 6)

I Scenario 1 økte IKER med 16 000 NOK mens IKER ble uendret i Scenario 2. Noe større påvirkning på IKER hadde scenarioer 3 og 4. Økt ressursbruk knyttet til flere spesialistbesøk i onkologi i Scenario 3 bidro til en om lag 30 000 NOK høyere IKER. Endring i fordeling av etterfølgende behandling i kontrollarmen i scenario 4 hadde noe påvirkning på resultatene. Med denne endringen ble IKER omtrent 17 000 NOK lavere. Største påvirkning på IKER hadde Scenario 5, hvor nyttevekter ble nedjusterte i DF stadiet som i generell populasjon samt alle andre nyttevekter proporsjonelt. Denne endringen resulterte i en IKER på omtrent 870 000 NOK.

5 Budsjettberegninger

Budsjettkonsekvensene ved å innføre pembrolizumab i aktuell indikasjon estimeres til inntil 312 millioner NOK inkludert mva. Resultatet er en forenklet budsjettvirkning med følgende forutsetninger:

- Opp til 300 pasienter vil kunne få adjuvant behandling med pembrolizumab årlig hvis behandlingen blir innført. Pasientantallet er estimert basert på innspill fra medisinske fageksperter og er nærmere beskrevet i kapittel 1.2.
- På grunn av usikkerhet i pasientestimatene velger DMP å forenkle budsjettvirkningsberegning og anta likt antall pasienter per år (300).
- DMP har hentet legemiddelkostnader per pasient fra den helseøkonomiske modellen beskrevet i 3.2 med DMP sine endringer vist i 4.1.2. Endringene resulterte i DMP sin IKER på 813 108 NOK som vist i Tabell 38.
- DMP har inkludert alle kostnader som var inkluderte i den helseøkonomiske analysen i budsjettberegningene, som beskrevet i 5.3.1. På grunn av usikkerhet knyttet til etterfølgende behandling er legemiddelutgifter av etterfølgende behandling inkluderte under andre kostnader.

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for adjuvant pembrolizumab til behandling av nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi i Norge

MSDs estimat av pasientantall

MSD har beregnet lavere budsjettkonsekvenser (68,6 millioner NOK i år 5 etter innføring), med antatt 92 pasienter i år 5 som får behandling med pembrolizumab. MSD har tatt hensyn til begge linjer av etterfølgende behandling i sin budsjettanalyse, i samsvar med sin kostnads-nytteanalyse.

MSD sine kilder brukt i beregning av pasientanslag (92 pasienter i år 5 etter innføring) er oppsummert i tabell under.

Tabell 41 MSD sitt anslag for antall pasienter egnet for adjuvant behandling med pembrolizumab i år 5 etter innføring

	Antall pasienter	Kilde
Antall nydiagnostiserte nyrekreftpasienter i Norge, år 2021	930	(2, 28, 29)
Nyrekreftpasienter med RCC (85 % av 930)	791	(4)
Av 791 RCC pasienter vil 80% ha klarcellet RCC (ccRCC)	631	(30)
Andel med intermediær til høy risiko for tilbakefall/ M1 NED ccRCC i år 0 (16 % av 631)	102	(31)
Antall pasienter med intermediær til høy risiko for tilbakefall i år 5 (med applisert gjennomsnittlig 5- år insidens økning på 1,74 % fra år 0 til år 5)	111	(2, 28, 29)
- av 111 pasienter estimerer MSD at 83 % får nefrektomi	92	(30)
Antall pasienter aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab	92	

Budsjettestimater er usikkert og avhenger av antall pasienter som vil tilbys den nye behandlingen.

DMPs estimat av pasientantall

Det er nyrekreftpasienter med medium og høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi som er aktuelle for denne metodevurderingen. Registerdata viser at det er om lag 750 nyrekreftpasienter som gjennomgår nefrektomi årlig ved norske sykehus. Det er imidlertid ikke kjent eksakt hvor mange av disse 750 pasientene som er aktuelle for pembrolizumab, da medisinske fageksperter har spilt inn at også pasienter med metastatisk sykdom gjennomfører nefrektomi og noen pasienter får en sekundær nefrektomi, noe DMP ikke har mulighet til å trekke ut av disse tallene. Medisinske fageksperter har gitt spilt inn at om lag halvparten av pasientene vil være i risikogruppen med intermediaær eller høy risiko for tilbakefall. DMP trekker fra om lag 15 % av pasientene, basert på at en andel av pasientene vil ha for dårlig almentilstand til å kunne motta adjuvant behandling. DMP har følgelig lagt til grunn at opp til 300 pasienter årlig vil få behandling med adjuvant pembrolizumab dersom pembrolizumab innføres, som vist i tabell under. Mangel på data vedrørende risikostratifiseringen til opererte RCC-pasienter gir stor usikkerhet i estimatet for antall aktuelle pasienter. DMP vurderer at 300 pasienter representerer en øvre grense for hvor mange pasienter vi anser det som sannsynlig at vil kunne motta adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis. Pasientantallet avviker i stor grad fra MSD sitt anslag på 92 pasienter per år i år 5.

Tabell 42 Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab) dersom Keytruda (pembrolizumab) blir innført	300	300	300	300	300
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med observasjon, dersom Keytruda (pembrolizumab) blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med observasjon, dersom Keytruda (pembrolizumab) IKKE blir innført	300	300	300	300	300

5.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient (adjuvant behandling)

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 43 Legemiddelutgifter per pasient for Keytruda (pembrolizumab) arm og observasjonsarm (kun adjuvant behandling). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)	1 110 116	0	0	0	0
Observasjon	0	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene i denne metodevurderingen inkluderer:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (for adjuvant behandling)

- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet (legemiddelutgifter for førstelinje av etterfølgende behandling, kostnader for administrasjon av legemidler, håndtering av bivirkninger, håndtering av sykdommen, og kostnader i livets slutfase).

DMP presenterer budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens budsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i kapittel 5 (300 pasienter årlig) mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 43. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 44.

Tabell 44 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett av Keytruda (pembrolizumab) til adjuvant behandling av RCC med medium til høyrisiko for tilbakefall (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda blir innført	409 220 239	451 444 556	482 609 577	506 233 841	525 123 735
- av disse, legemiddelkostnader (kun adjuvant behandling)	333 034 800	333 034 800	333 034 800	333 034 800	333 034 800
- av disse, andre kostnader* (inkludert legemiddelkostnad for førstelinje etterfølgende behandling)	76 185 439	118 409 756	149 574 777	173 199 041	192 088 935
Keytruda blir ikke innført	103 339 117	147 242 453	175 030 309	195 956 492	213 098 679
- av disse, legemiddelkostnader (adjuvant behandling)	0	0	0	0	0
- av disse, andre kostnader (inkludert legemiddelkostnad for førstelinje etterfølgende behandling)	103 339 117	147 242 453	175 030 309	195 956 492	213 098 679
Budsjettvirkning av anbefaling	305 881 122	304 202 103	307 579 268	310 277 349	312 025 056
- av disse, legemiddelkostnader	333 034 800	333 034 800	333 034 800	333 034 800	333 034 800
- av disse, andre kostnader inkludert kostnader for etterfølgende behandling	-27 153 678	-28 832 697	-25 455 532	-22 757 451	-21 009 744

* kostnader for administrasjon av legemidler, håndtering av bivirkninger, håndtering av sykdommen, kostnader i livets slutfase og legemiddelkostnad for førstelinje av etterfølgende behandling.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens budsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 312 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Direktoratet for medisinske produkter, 28-06-2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Ida Jonson
Zinajda Zolic-Karlsson
Ania Urbaniak
Saksutredere

Referanser

1. Cancer Registry Norway NIoPH. Cancer in Norway 2023. Norwegian Institute of Public Health; 2024.
2. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. . Oslo: Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2023 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2024.
3. Jamil ML, Keeley J, Sood A, Dalela D, Arora S, Peabody JO, et al. Long-term Risk of Recurrence in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network E2805 Trial Cohort. *Eur Urol.* 2020;77(2):277-81.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrekreft [nettdokument]. 2023 11 Mai 2024; (Siste faglige endring 24. april 2023.). Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>.
5. Riaz IB, He H, Ryu AJ, Siddiqi R, Naqvi SAA, Yao Y, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021.
6. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
7. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.
8. Zachary Klaassen M, MSc – Urologic Oncologist, Associate Professor of Urology, Georgia Cancer Center. Overall Survival Results from the Phase 3 KEYNOTE-564 Study of Adjuvant Pembrolizumab vs Placebo for the Treatment of Clear Cell RCC. ASCO GU2024.
9. Dødelighetstabeller - Statistisk sentralbyrå 2020 [Internet]. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>.
10. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, Bosse D, Ruiz Ares GJ, Sweeney CJ, et al. Evaluation of disease-free survival as an intermediate metric of overall survival in patients with localized renal cell carcinoma: A trial-level meta-analysis. *Cancer.* 2018;124(5):925-33.
11. Motzer RJ RA, Patard J-J, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *European urology.* 2018;73(1):62-8.
12. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
13. Sundaram M, Song Y, Rogerio JW, Zhang S, Bhattacharya R, Adejoro O, et al. Clinical and economic burdens of recurrence following nephrectomy for intermediate high- or high-risk renal cell carcinoma: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(10):1149-60.
14. Haas NB, Song Y, Willemann Rogerio J, Zhang S, Adejoro O, Carley C, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following first nephrectomy. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15_suppl):4581-.
15. Powles T. PE, Soulieres D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial - Supplemental data. *Lancet Oncol* 2020. 2020;Online

16. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):829-41.
17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
18. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591-7.
19. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, Katayama S, Bekku K, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73(2):38.
20. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085-97.
21. EMA. Keytruda : EPAR - Medicine overview. First published: 30/07/2015
Last updated: 11/01/2024.
22. NICE. Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma (TA512). 2018.
23. NICE. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 2011.
24. Stavem K AL, 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).
25. NICE. Cabozantinib for untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma [TA542]2018 October. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA542>.
26. Ilegeforeningen Dn. Kapittel II - Takster for allmennpraktiserende lege i fastlegeordningen.
27. Unilabs - Prislister.
28. Norway CRo. Cancer in Norway 2020 -Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. *Cancer Registry of Norway*. 2021.
29. Norway CRo. Cancer in Norway 2021- Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2022.
30. Beisland C, Johannesen TB, Klepp O, Axcrona U, Torgersen KM, Kowalski J, et al. Overall survival in renal cell carcinoma after introduction of targeted therapies: a Norwegian population-based study. *Onco Targets Ther*. 2017;10:371-85.
31. SEER-Medicare database, Merck & Co. Inc. Data on File. 2021.
32. Hinchliffe SR, Lambert PC. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:13.
33. Dødelighetstabeller - Statistisk sentralbyrå2020. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>.
34. Ravaud A MR, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23):2246-54.
35. Haas NB MJ, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10032):2008-16.
36. Haas NB MJ, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA oncology*. 2017;3(9):1249-52.

37. Motzer RJ HN, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(35):3916.
38. Motzer RJ RP, Haas N, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol*. 2021;79(3):334-8.
39. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4064-75.
40. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):111.
41. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: MSDs valg av parametriske funksjoner for sykdomsfri-tilstanden

From the company's submission

The following three parametric modeling approaches were tested to explore uncertainty in the estimation of transition probabilities starting from the disease-free state:

- Parametric models separately fitted to each treatment arm: Under Approach #1, transition probabilities were estimated based on parametric models that were fitted individually to each treatment arm of the KEYNOTE-564 trial. Six different parametric functions were considered to model transitions from disease-free to locoregional recurrence and from disease-free to distant metastases in each treatment arm, including exponential, Weibull, Gompertz, log-logistic, log-normal, and generalized gamma distributions. Due to the small number of direct transitions (9 out of 994 patients) from disease-free to death observed in KEYNOTE-564, exponential distributions were fitted for this transition in each arm.
- Parametric proportional hazards models with a time-constant treatment effect: Under Approach #2, transition probabilities in the pembrolizumab and routine surveillance arms were estimated based on jointly fitted proportional hazards models (i.e., exponential, Weibull, or Gompertz) that incorporated a time-constant hazard ratio (HR) for pembrolizumab versus placebo in KEYNOTE-564. Due to the small number of direct transitions from disease-free to death in the trial, an exponential model with a time-constant treatment effect was used for transitions from disease-free → death.
- Parametric proportional hazards models with a time-varying treatment effect (before and after year 1): Under Approach #3, transition probabilities in the pembrolizumab and routine surveillance arms were estimated based on jointly fitted proportional hazards models that incorporated a time-varying HR for pembrolizumab versus placebo. Specifically, the models allowed the treatment effect to differ during versus after the first year following initiation of adjuvant therapy. The allowance of a differing treatment effect during the first year versus following years is based on the protocol-defined maximum treatment duration of 1 year. As in Approach #2, an exponential model with a time-constant treatment effect was used for transitions from disease-free → death under approach 3, given the small number of events.

Calculation of transition probabilities based on cause-specific hazards

For each individual transition starting from the disease-free state, transition probabilities in each weekly cycle were calculated within the model as a function of the cause-specific hazards for all three types of DFS failure. The following calculation steps were performed:

1. For each cause of DFS failure k (i.e., locoregional recurrence, distant metastases, or death), the average cause-specific hazard within the cycle from week $(t-1)$ to t was calculated as:

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t-1),$$

where $H_k(\cdot)$ is the cause-specific cumulative hazard of cause k (based on the parametric function selected to model cause k).

2. The average hazard of any DFS failure within the cycle from week $(t-1)$ to t , denoted $\bar{h}_{DFS}(t)$, was calculated as the sum of the average cause-specific hazard for all three causes within that cycle. This hazard was converted into a probability using the formula:

$$1 - e^{-\bar{h}_{DFS}(t)}$$

3. In each cycle, the relative contribution of each cause k to the overall hazard of DFS failure was derived as:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{DFS}(t)}$$

This represents the probability of having had an DFS failure of type k given that an DFS failure has occurred within the cycle (32). The relative contribution of cause k was then multiplied by the probability of any DFS failure within the cycle to obtain the transition probability corresponding to cause k .

Within each cycle, the transition probability from disease-free \rightarrow death was set equal to the maximum of the estimated probability based on parametric modeling and background mortality, given the age and gender distribution of the cohort by that cycle. All-cause mortality rates by age for men and women in Norway were obtained from Statistics Norway (33).

Selection of base-case parametric functions

Approach #3 (jointly fitted models with a time-varying treatment effect) with an exponential function for disease-free \rightarrow locoregional recurrence and Gompertz function for disease-free \rightarrow distant metastases appeared to provide the best balance between goodness-of-fit with observed data and plausible long-term extrapolations in each arm. Specific considerations are summarized in table below and detailed below.

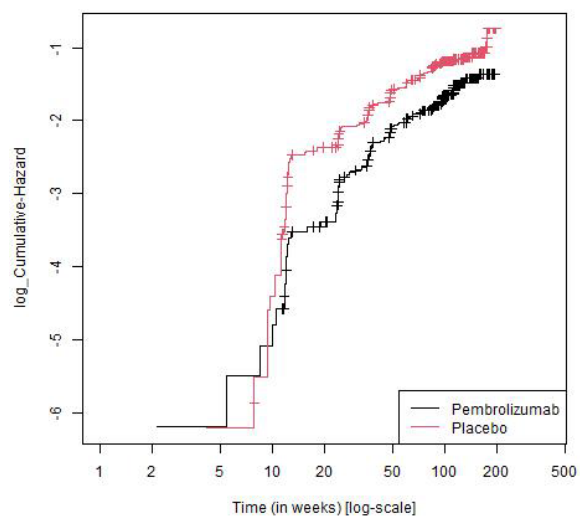
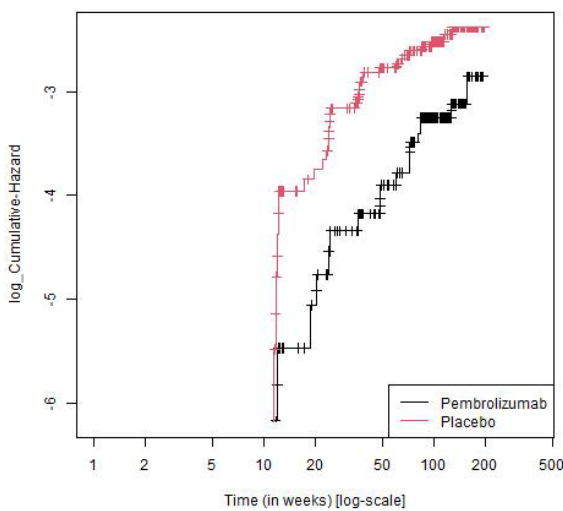
Tabell 45 Summary of selection process for base-case parametric distributions of disease-free \rightarrow locoregional recurrence and disease-free \rightarrow distant metastases

Step #	Description of criterion applied at each step	# Combinations of distributions that meet criterion
0	<p><u>All candidate combinations of parametric functions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Included total of 54 combinations, including 36 under Approach #1 (separately fitted), 9 under Approach #2 (jointly fitted, time-constant HR), and 9 under Approach #3 (jointly fitted, time-varying HR) 	54
1	<p><u>Initial exclusions based on clinical plausibility</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Excluded 2 combinations of distributions under Approach #1 that yielded crossing DFS curves in the long term 	52
2	<p><u>Visual assessment of fit vs. observed DFS data</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Visual inspection of predicted vs. observed cumulative incidence curves for transitions from DF strongly favored combinations of distributions that used Gompertz or generalized gamma (under Approach #1) or Gompertz (under Approaches #2 and #3) for DF to DM. ▪ Log-cumulative hazards plots showed minimal deviations from parallel lines beyond week 12. These findings supported the consideration of proportional hazards models (particularly Approach #3, which allows for a different treatment effect after year 1) 	16
3	<p><u>Statistical fit based on MSE vs. observed DFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MSE statistics aligned with findings from visual assessment, with all 16 remaining combinations ranking within the top 50% of all candidate distributions based on fit vs. observed DFS 	16
4a	<p><u>External validations of DFS and OS under routine surveillance</u></p>	6

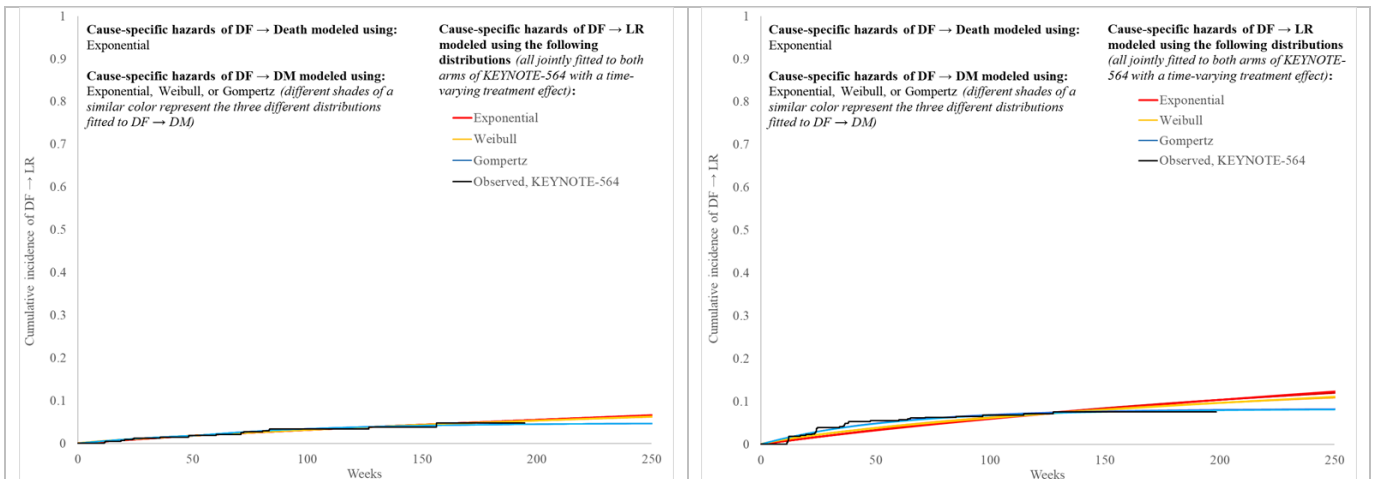
	<ul style="list-style-type: none"> Excluded 10 combinations of distributions that predicted 5-year DFS outside a plausible range of $51\% \pm 2.5$ percentage points, based on three separate adjuvant trials reporting ~51% DFS with placebo at year 5 	
4b	<ul style="list-style-type: none"> Of the remaining 6 combinations of distributions, the selected base-case combination achieved the closest fit of predicted DFS compared to external reported DFS across different time points. External validation of DFS was performed by comparing similar data points from S-TRAC(11, 34), ASSURE (35) (36) and PROTECT (37) (38) trials. For more information on these trials, please refer to Section 5.1.3 External validation of OS under routine surveillance also supported the selected base case. External validation of OS was performed by comparing similar data points from S-TRAC(11, 34), ASSURE (35) (36) and PROTECT (37) (38) trials. For more information on these trials, please refer to Section 5.1.3 	1
5	<p>Clinical plausibility of long-term DFS and OS benefit for pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Predicted DFS benefit of pembrolizumab vs. placebo was compared to data from adjuvant sunitinib in S-TRAC, and validated based on clinical expert opinion Predicted correlation between DFS and OS was validated with the observed real-world study 	<p>1</p> <p>Base case: Exponential/Gompertz under Approach #3</p>

Disease-free → locoregional recurrence

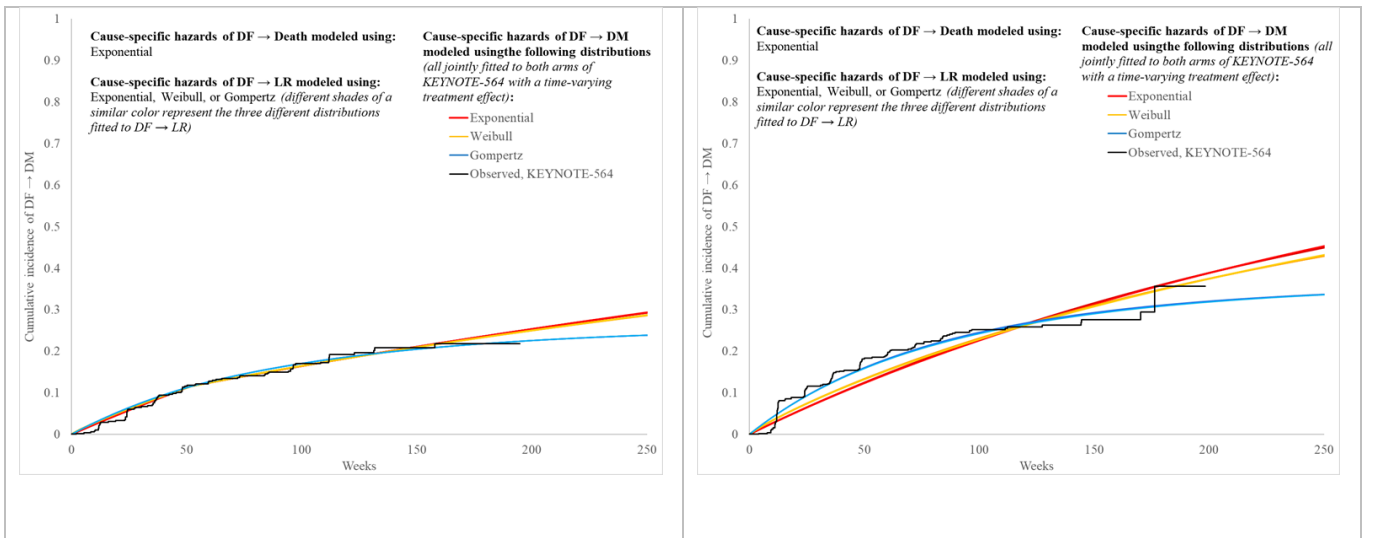
Disease-free → distant metastases



Figur 18 Log-cumulative hazard plot for transitions from disease-free state in KEYNOTE-564 (data cut 16. June 2021)



Figur 19 Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from disease-free to locoregional recurrence in the pembrolizumab arm (left) and in the routine surveillance arm (right). Approach #3: Parametric proportional hazards models jointly fitted with a time-varying treatment effect



Figur 20 Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from disease-free to distant metastases in the pembrolizumab arm (left) and in the routine surveillance arm (right). Approach #3: Parametric proportional hazards models jointly fitted with a time-varying treatment effect.

Appendiks 2: Oversikt over kliniske studier brukt til eksternt validering

Trial attribute	KEYNOTE-564	ASSURE (high-risk subset)	S-TRAC	PROTECT	ATLAS
No. of patients	994	1,069	615	1,538	724
Treatment arms	Pembrolizumab vs placebo	Sunitinib or sorafenib vs placebo	Sunitinib vs placebo	Pazopanib vs placebo	Axitinib vs placebo
Duration of adjuvant treatments, years	1	1	1	1	3
Inclusion criteria	Intermediate-/high-risk RCC: <ul style="list-style-type: none"> pT2, G 4 or sarcomatoid, N0, M0; pT3, Any G, N0, M0 High-risk RCC: <ul style="list-style-type: none"> pT4, Any G N0, M0; pT, Any stage, Any G, Np, M0 M1 NED 	TNM 2002 staging: <ul style="list-style-type: none"> pT3, G any, N0 or pNx, M0 pT4, G any, N0 or pNx, M0 pT any, G any, N1 (fully resected), M0 	TNM 2002 staging: <ul style="list-style-type: none"> pT3, G any, N0 or pNx, M0 pT4, G any, N0 or pNx, M0 pT any, G any, N1 (fully resected), M0 	TNM 2010 staging: <ul style="list-style-type: none"> pT2, G3-4, N0 or pNx, M0 pT3, G any, N0 or pNx, M0 pT4, G any, N0 or pNx, M0 pT any, G any, N1, M0 	TNM 2010 staging: <ul style="list-style-type: none"> pT2, G any, pN0 or pNx, M0 pT3, G any, pN0 or pNx, M0 pT4, G any, pN0 or pNx, M0 pT any, G any, pN1, M0
Microscopic disease	M1, NED after resection of oligometastatic sites <=1 year from nephrectomy	M0 patients with evidence of microscopic disease (R1) are acceptable	M0 patients with evidence of microscopic disease (R1) are acceptable	M0, resected nonmetastatic	Patients must have no evidence of macroscopic residual disease or metastatic disease
Histology	Clear cell	Clear cell predominant	Clear cell predominant	Clear cell predominant (> 50%)	Clear cell predominant (> 50%)
Performance status	ECOG 0-1	ECOG 0-1	ECOG 0-1	Karnofsky performance score >= 80	ECOG 0-1
Risk score	TNM and Fuhrman grade	Modified UISS intermediate high to very high	Modified UISS high risk	SSIGN intermediate to high risk	TNM and Fuhrman grade

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SSIGN, stage, size, grade and necrosis; UISS, University of California Los Angeles Integrated Staging System.

Note: The table above is adapted from Table A10 of Eisen et al. (2020) (39)

Appendiks 3: Reconstruction of individual patient data from published survival curves using the IPD from KM Shiny Application

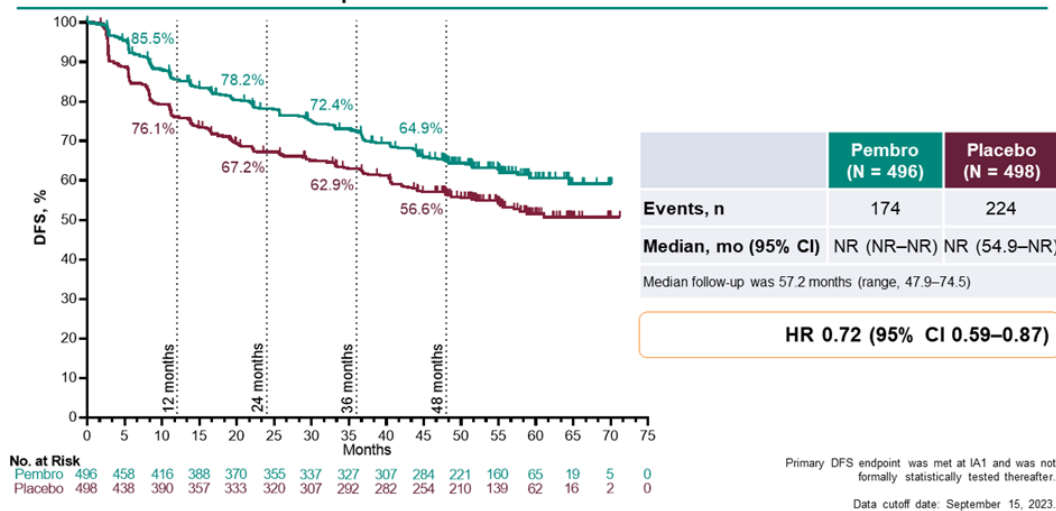
The health economic model uses efficacy data based on the data cutoff 16.06.2021 from KEYNOTE-564. As the newer data from interim analysis 3 (IA3) have been available (data cutoff 15.09.2023), DMP has reconstructed individual patient data (IPD) from the published survival curves and extrapolated DFS and OS over the model time horizon to validate the extrapolations based on the old data cut in the economic model.

Reconstruction of DFS data

The published DFS Kaplan Meier graph is showed below.

Choueiri KN564 ASCO GU 2024

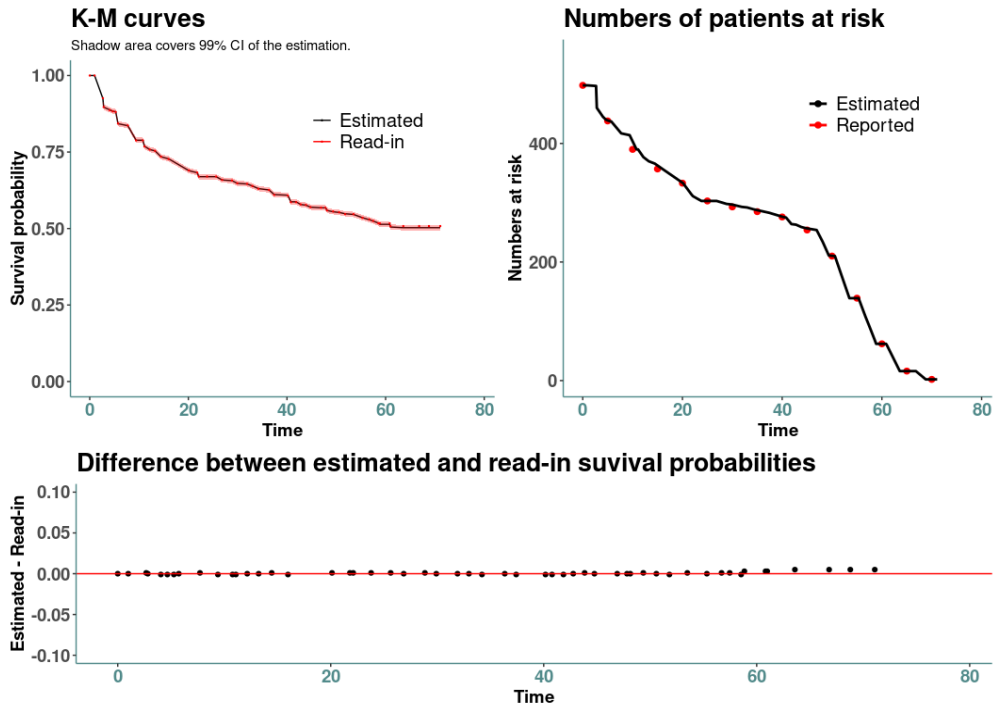
Updated Disease-Free Survival by Investigator, Intention-to-Treat Population



The curve reconstruction was done using the Shiny app based on the Liu, Zhou and Lee (2021) method (40). The IPDfromKM Shiny app adapts the R package IPDfromKM to reconstruct IPD from published Kaplan-Meier (KM) survival curves.

Accuracy of reconstruction

The placebo arm:



The pembro arm:

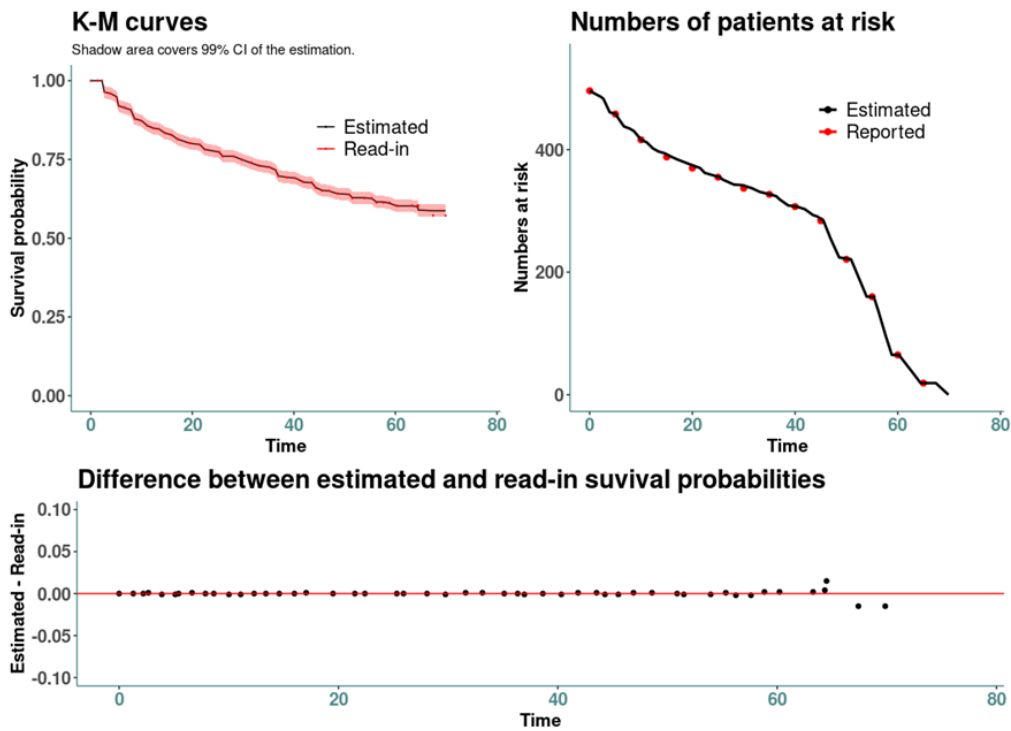


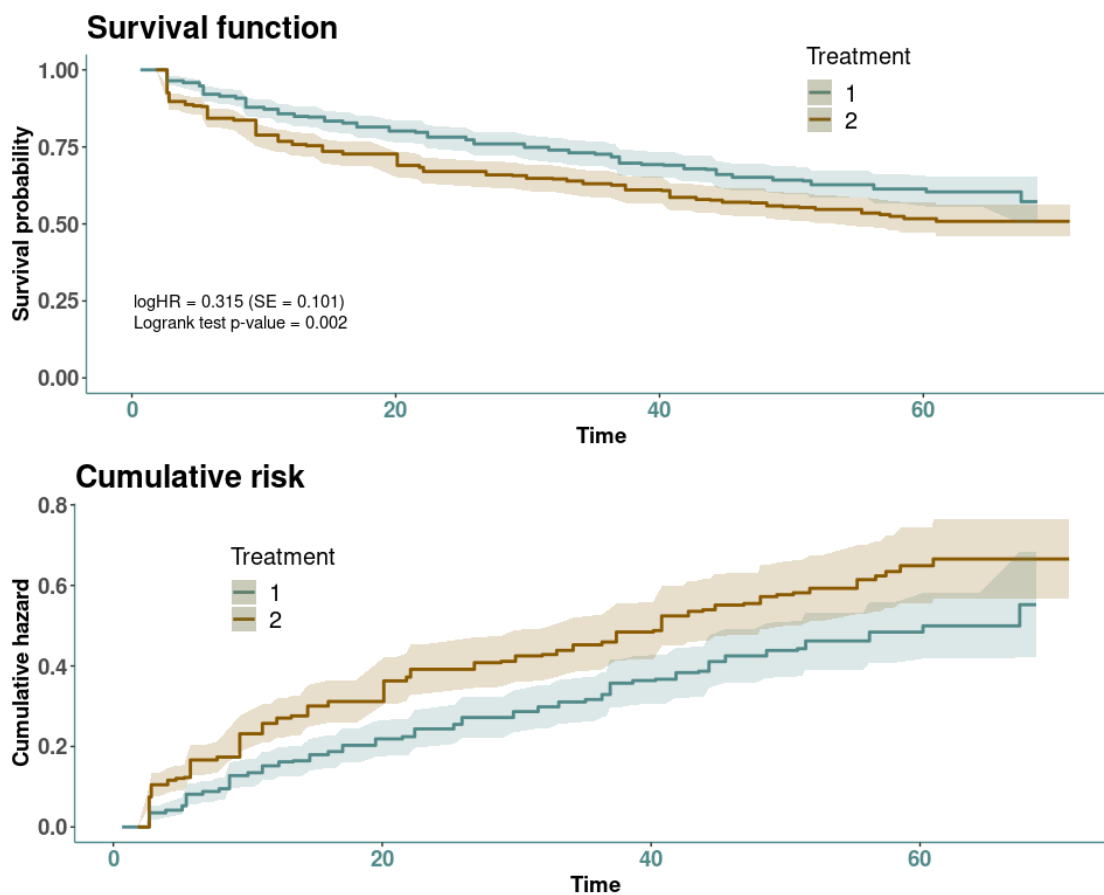
Table below shows the summary statistics that are used to evaluate the accuracy of the IPD reconstruction for the two groups.

Tabell 46 Summary statistics of accuracy assessment.

Summary statistics	Treatment 1 (pembro)	Treatment 2 (placebo)
Root mean square error (RMSE)	0.004	0.002
Mean absolute error	0.002	0.001
Max absolute error	0.015	0.005
Kolmogorov-Smirnov test statistics (p-value)	0.08(0.9972)	0.09(0.9724)

Secondary analysis on the reconstructed IPD

Figure below shows the KM curve and cumulative risk.



Tabell 47 shows the landmark survival probabilities, standard error (SE), and 95% confidence intervals (CIs), given specified survival times.

Tabell 47 Summary statistics of accuracy assessment.

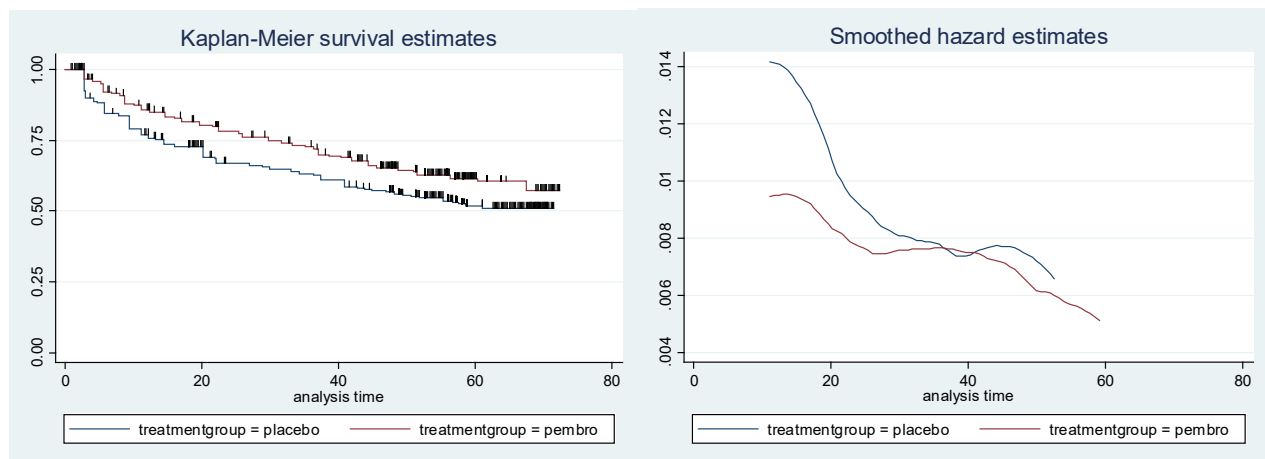
Time	Survival probability	SE	95% lower CI	95% upper CI
Treatment 1 (pembro)				
5	0.9585	0.0091	0.9409	0.9765
10	0.8787	0.0149	0.8499	0.9084
15	0.8339	0.0171	0.8011	0.8681
20	0.8016	0.0183	0.7664	0.8383
25	0.7818	0.019	0.7454	0.82
30	0.7487	0.0201	0.7104	0.789
35	0.7308	0.0205	0.6917	0.7723
40	0.6927	0.0215	0.6518	0.736
45	0.6604	0.0221	0.6184	0.7052
50	0.6424	0.0226	0.5997	0.6882
55	0.6272	0.023	0.5837	0.674
60	0.6134	0.0239	0.5684	0.662
65	0.604	0.0253	0.5564	0.6556
Treatment 2 (placebo)				
5	0.8833	0.0144	0.8555	0.912
10	0.7884	0.0183	0.7532	0.8251
15	0.7353	0.0198	0.6974	0.7753
20	0.7271	0.02	0.6888	0.7674
25	0.6702	0.0214	0.6296	0.7134
30	0.6481	0.0218	0.6068	0.6922
35	0.6304	0.0221	0.5886	0.6751
40	0.6105	0.0223	0.5682	0.6558
45	0.5705	0.0228	0.5275	0.6169
50	0.5559	0.023	0.5126	0.6027
55	0.5471	0.0232	0.5035	0.5944
60	0.5169	0.0252	0.4699	0.5687
65	0.5083	0.0262	0.4595	0.5623
70	0.5083	0.0262	0.4595	0.5623

Appendiks 4: Extrapolation of DFS and OS based on IA3 from KEYNOTE-564

The health economic model uses efficacy data based on the data cutoff 16.06.2021 from KEYNOTE-564. As the newer data from interim analysis 3 (IA3) have been available (data cutoff 15.09.2023), DMP has reconstructed individual patient data (IPD) from the published survival curves and extrapolated DFS and OS over the model time horizon to validate the extrapolations based on the old data cut in the economic model.

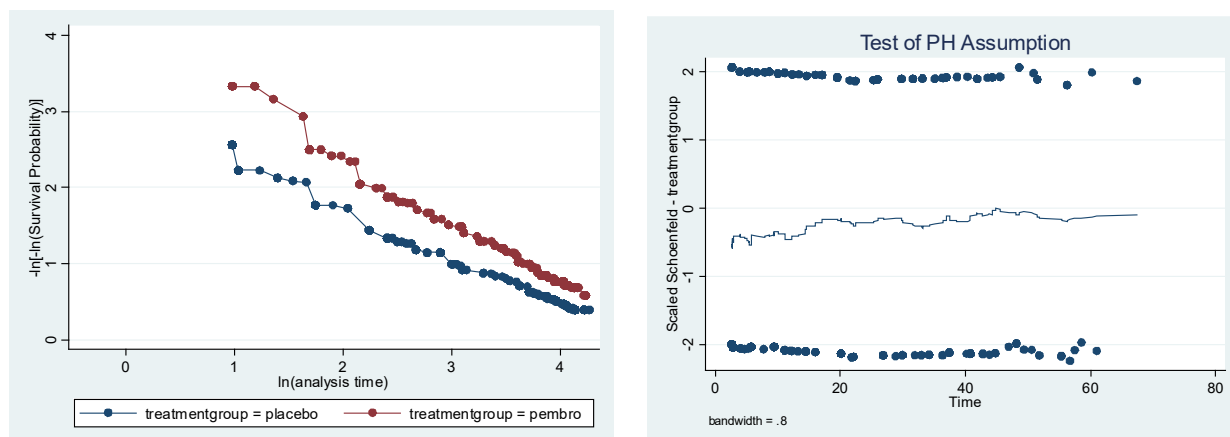
Extrapolation of DFS

The survival analysis was performed in Stata 16.1 using the *streg* command for fitting six standard parametric functions. The reconstructed KM curves based on pseudo-IPD are presented in Figure XX together with the smoothed hazard plot. The number of events was 174 in the pembro arm, and 222 in the placebo arm which was aligned with the published data (174 and 224, respectively). The hazard ratio (HR) of 0.734 (95%CI 0.60-0.90) was aligned with the published HR of 0.72 (95%CI 0.59-0.87).



Figur 21 Reconstructed KM curves (left) together with smoothed hazard estimate (right). DMP's analysis using Stata 16.1.

The proportional hazard (PH) diagnostics is presented in figures below. The log cumulative hazard plot shows a slight convergence of the lines suggesting a deviation from the PH assumption, but the Schoenfeld residual plot shows a horizontal line suggesting the opposite. The global PH test is significant at $p=0.0318$ indicating that the PH assumption is not met. Overall, the PH diagnostics is inconclusive. Subsequently, both the joint model fit as well as the individual model fit was explored.



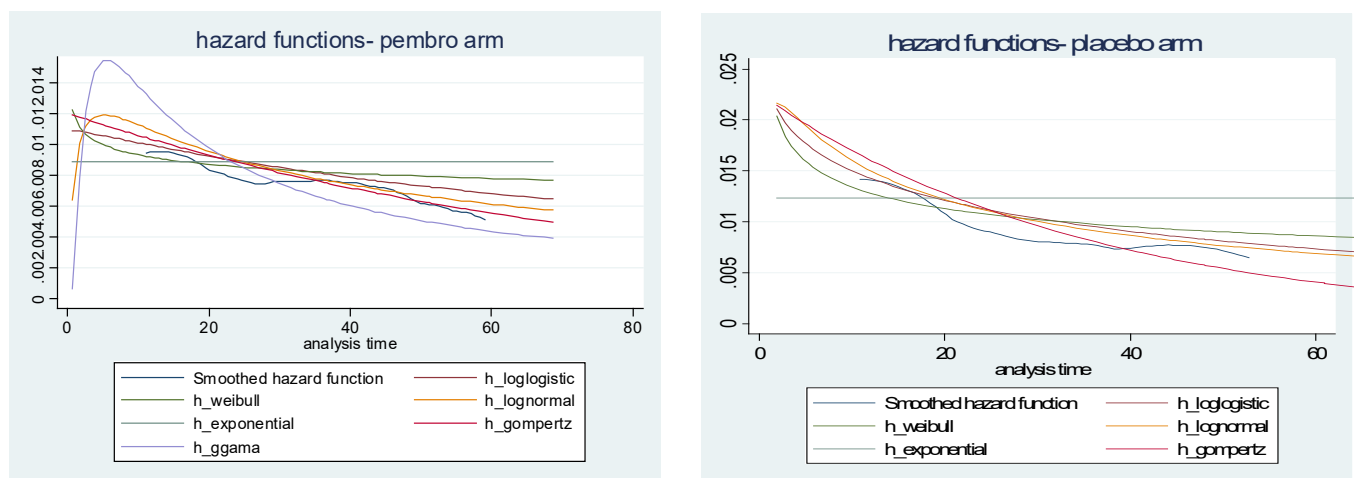
Fitting individual parametric functions

The mathematical fit of six standard parametric function is presented in table below.

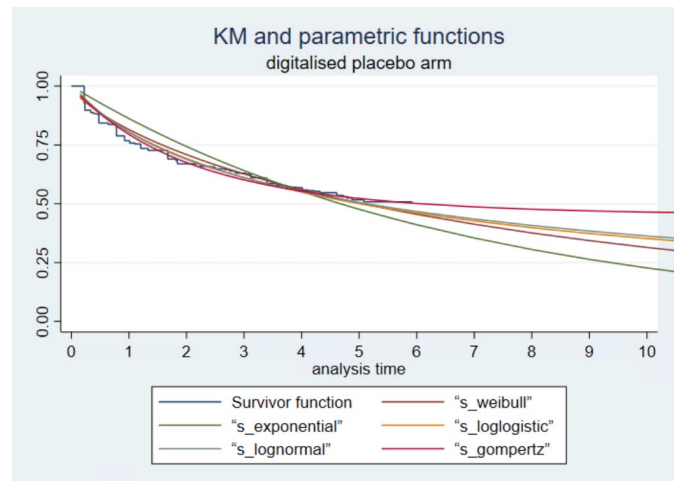
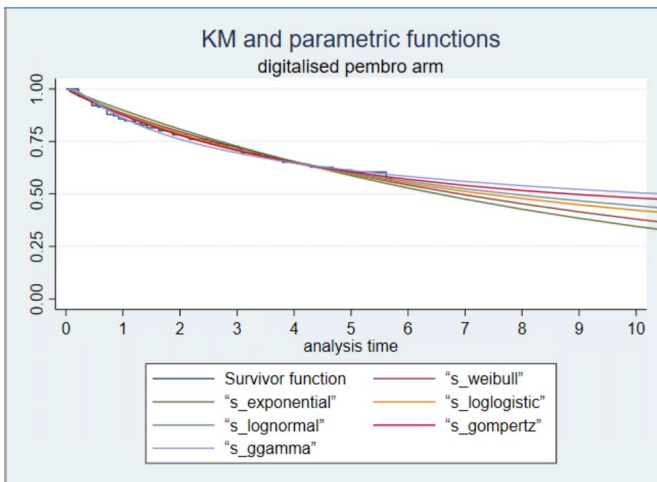
Tabell 48 Mathematical fit of standard parametric functions fitted individually to pembro and placebo. Best fit (lowest AIC and BIC) is marked in bold. DMP's analysis using Stata 16.1.

	Pembro		Placebo	
Function	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1045	1049	1325	1329
Weibull	1045	1053	1303	1311
Gompertz	1040	1048	1284	1292
Log-normal	1031	1039	1273	1281
Log-logistic	1041	1049	1291	1299
Gen.gamma	1026	1038	Did not converge	Did not converge

Smoothed hazard plot together with the hazard function for six standard parametric functions is presented in Figur 22. Parametric extrapolation is presented in Figur 23.



Figur 22 The comparison of smoothed hazard functions with the hazard plot from individually fitted parametric functions



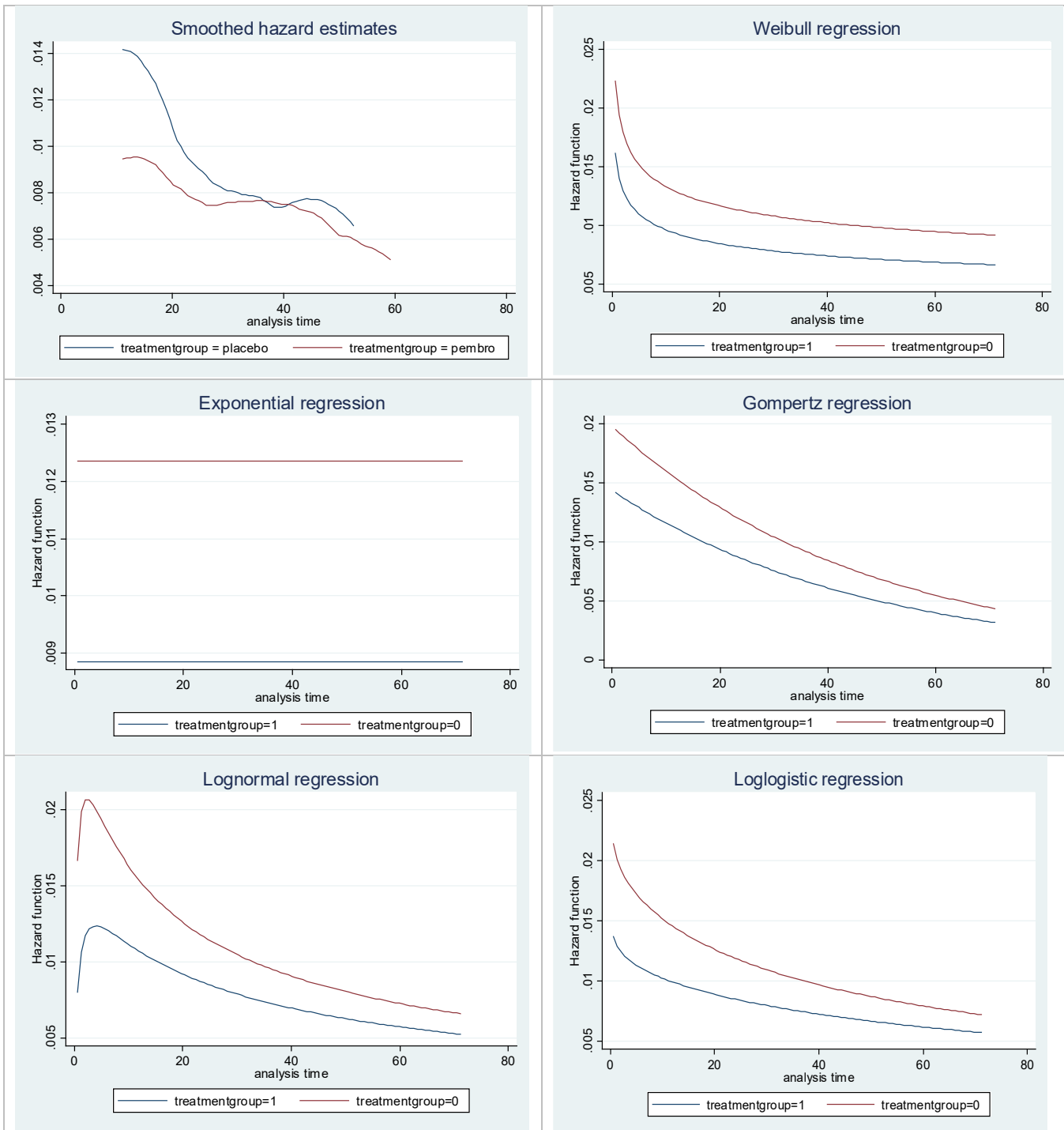
Figur 23 The visual fit of parametric functions fitted individually to KM data

Jointly fitted parametric functions

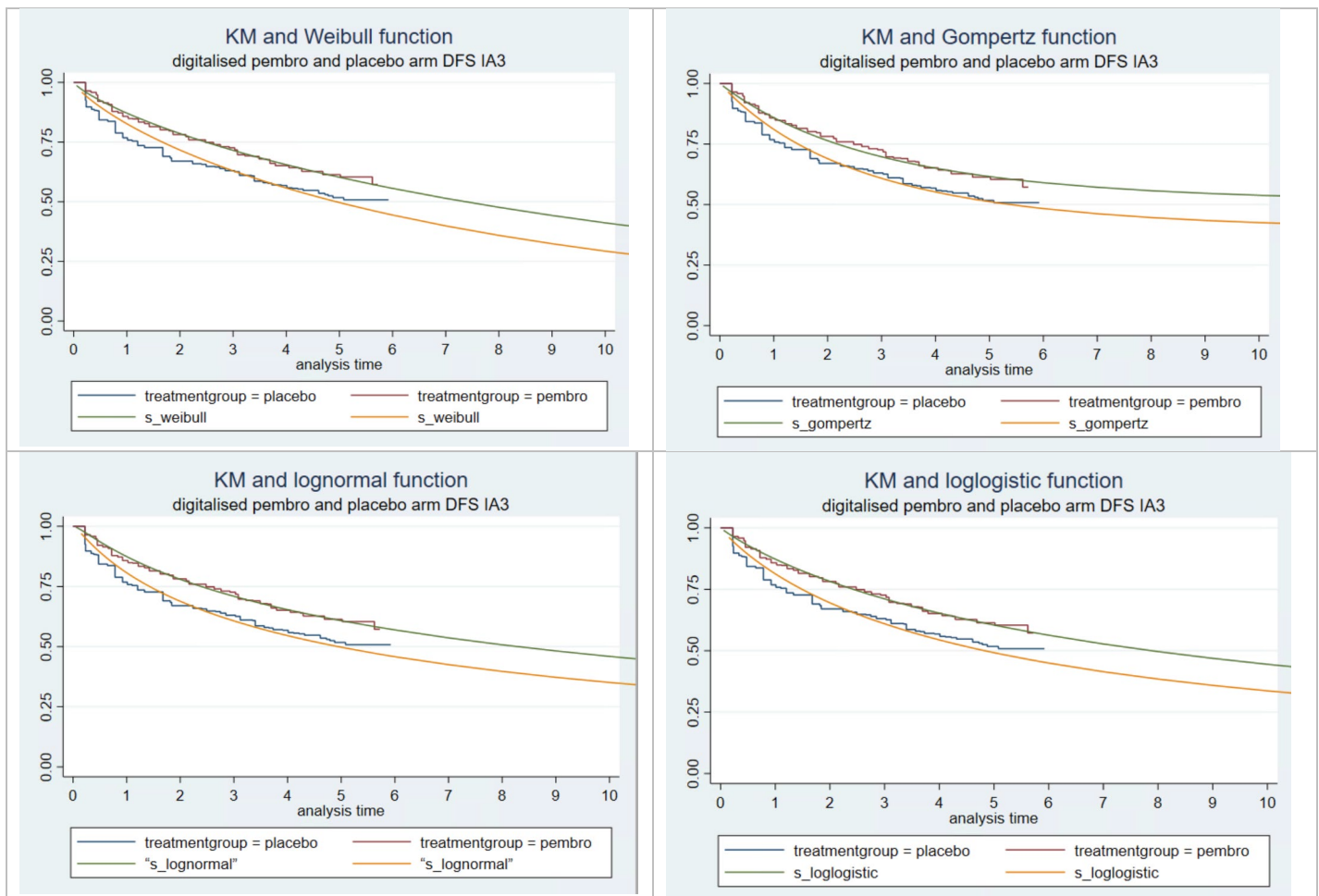
The mathematical fit of six standard parametric function is presented in table below.

Tabell 49 Mathematical fit of standard parametric functions fitted jointly to pembro and placebo. Best fit (lowest AIC and BIC) is marked in bold. DMP's analysis using Stata 16.1.

Pembro and Placebo		
Function	AIC	BIC
Exponential	2370	2380
Weibull	2349	2364
Gompertz	2327	2342
Log-normal	2303	2317
Log-logistic	2331	2346
Gen.gamma	<i>Did not converge</i>	<i>Did not converge</i>



Figur 24 The comparison of smoothed hazard functions with the hazard plot from jointly fitted parametric functions. treatment 1= pembro, treatment 0=placebo

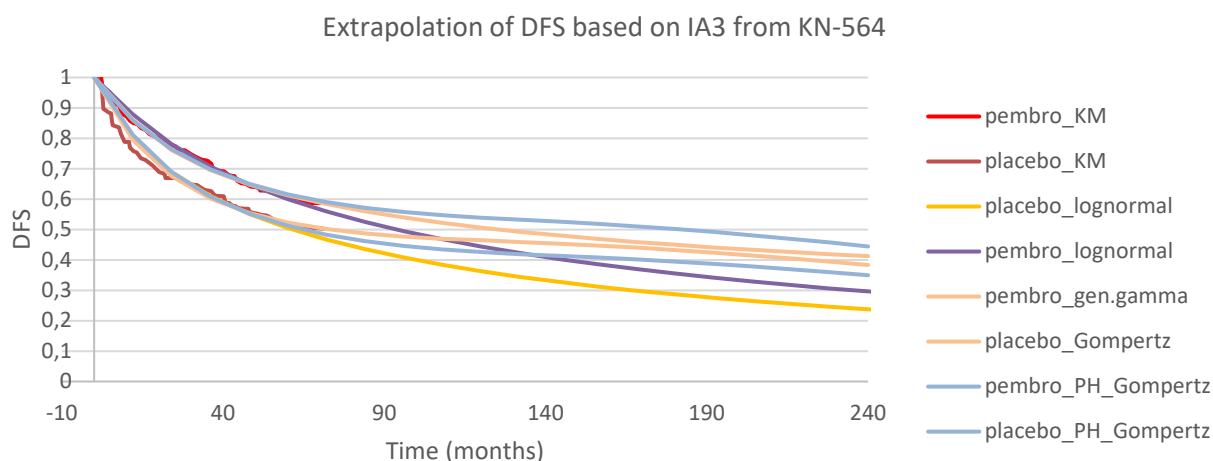


Figur 25 The visual fit of parametric functions fitted jointly to KM data. Exponential not tested due to implausible hazard function. Gen. gamma did not converge.

DMP's choice of parametric functions

Proportionality of effect was first evaluated with standard visual and statistical tests (log cumulative hazard plot, QQ-plot (not shown here), Schoenfeld residuals, global p-test), and did not result in a firm conclusion. In such cases DMP prefers to explore the fit of individual parametric curves first.

DMP compared the shape of the smoothed hazard plot with the hazard pattern of parametric functions and concluded that the functions, with exception of exponential, could be considered further. The best mathematical fit in terms of AIC and BIC was obtained by fitting generalized gamma (lowest AIC/BIC) or log-normal (2nd lowest) to the pembro arm, and log-normal (lowest AIC/BIC) or Gompertz (2nd lowest) to the placebo arm. However, log-normal seemed to underestimate DFS over time, as it modelled continued recurrence after 10 years. In contrast, according to the medical experts contacted by DMP the rate of recurrence is low after 10 years. Generalized gamma fitted to the pembro arm and Gompertz fitted to the placebo arm gave more optimistic long-term DFS, but the low survival increment was deemed too conservative and not supported by empirical data (or the mode of action of pembrolizumab).



Figur 26 Best fitting parametric functions for DFS reconstructed from KM data based on IA3 from KEYNOTE-564. DMP's analysis using Stata 16.1. Adjusted for general population mortality.

Given the above limitations, DMP tested jointly fitted parametric functions and identified Gompertz as TRANSITION PROBAB gives a too optimistic tail as the hazard rate for recurrence meets the general population mortality rate already in year 10 implying that there are no more recurrence events at this point. Therefore, long-term extrapolations with Gompertz were treated as an upper benchmark for the validation exercise.

In summary, DMP has used the projections from the following functions fitted to IA3 data from KEYNOTE-564 to guide the selection of parametric functions in the economic model:

- independent generalized gamma or PH Gompertz in the pembrolizumab arm
- independent Gompertz or PH Gompertz in the placebo arm

The estimates are presented in table below, and account for the general population mortality. This means that once the general population mortality is greater than the recurrence hazard rate, it is used for the calculation of DFS. Gender-weighted mortality rates based on the Norwegian life tables were used in the calculations, as per economic model submitted by the company.

Tabell 50 DFS estimates based on IA3 data from KEYNOTE-564. Estimates in green were used for validation of parametric function selection on the economic model based on earlier datacut.

year	Pembrolizumab arm			Placebo arm			Incremental survival with jointly fitted Gompertz to IA3 data
	IA3 Lognormal (validation)	IA3 Gen gamma (validation)	IA3 Gompertz (fitted jointly, validation)	IA3 Lognormal (validation)	IA3 Gompertz (validation)	IA3 Gompertz (fitted jointly, validation)	
5.9 (end of follow-up, IA3)	56 %	58 %	59 %	47 %	50 %	48 %	11 %
10	44 %	51 %	54 %	36 %	46 %	42 %	12 %
20	29 %	41 %	44 %	24 %	38 %	35 %	9 %

Appendiks 5: Bivirkninger og bivirkningsrelaterte kostnader fra grunnanalysen til MSD

Tabell 51 Bivirkninger fra grunnanalysen til MSD med forekomst $\geq 5\%$ uansett grad, risiko per arm og varighet (fra innsendt dokumentasjon)

Adverse event type	All-cause grade 3+ AE risk (%)		Mean duration (weeks) ^[1]
	Pembrolizumab	Placebo	
Abdominal pain	0.4%	0.2%	4.9
Alanine aminotransferase increased	2.3%	0.2%	18.6
Arthralgia	0.4%	0.4%	10.1
Aspartate aminotransferase increased	1.6%	0.2%	5.6
Asthenia	0.2%	0.2%	66.1
Back pain	0.2%	0.2%	13.7
Blood creatinine increased	0.2%	0.0%	3.6
Constipation	0.0%	0.2%	4.9
Decreased appetite	0.2%	0.0%	19.3
Diarrhoea	1.8%	0.2%	9.3
Dizziness	0.2%	0.0%	4.0
Dry mouth	0.2%	0.0%	81.0
Dyspnoea	0.2%	0.0%	0.3
Fatigue	1.0%	0.0%	46.9
Hyperglycaemia	1.4%	0.6%	22.7
Hypertension	2.9%	2.6%	35.0
Hyperthyroidism	0.2%	0.0%	5.0
Hypothyroidism	0.2%	0.0%	171.9
Influenza-like illness	0.2%	0.2%	0.7
Myalgia	0.2%	0.0%	168.3

Nausea	0.4%	0.0%	1.8
Pain in extremity	0.4%	0.0%	55.4
Pruritus	0.2%	0.0%	10.9
Pyrexia	0.2%	0.0%	0.4
Rash	0.8%	0.4%	38.0
Upper respiratory tract infection	0.2%	0.0%	3.1
Urinary tract infection	0.4%	0.6%	1.1
Vomiting	0.6%	0.0%	0.4

[1] Mean duration of each grade 3-5 AE type was obtained from KEYNOTE-564 and reflects the average weeks per unique all-cause event multiplied by the mean number of unique all-cause events per patient who had a particular AE type.

Tabell 52 Unit costs of AE management (innsendt dokumentasjon)

AE type	Cost per event (2021 Kr)	DRG Code	Source (cost)
Abdominal pain	1,775.32	DRG 906C	Norwegian Directorate of Health
Alanine aminotransferase increased	31,208.29	DRG 464	
Arthralgia	1,775.32	DRG 908C	
Aspartate aminotransferase increased	31,208.29	DRG 464	
Asthenia	31,208.29	DRG 464	
Back pain	2,242.51	DRG 901E	
Blood creatinine increased	1,868.76	DRG 911O	
Constipation	1,775.32	DRG 906O	
Decreased appetite	1,775.32	DRG 906O	
Diarrhoea	32,095.95	DRG 189	
Dizziness	38.10		2 weeks on Proklor-perazin
Dry mouth	1,401.57	DRG 903O	Norwegian Directorate of Health
Dyspnoea	24,200.44	DRG 100	
Fatigue	31,208.29	DRG 464	
Hyperglycaemia	1,868.76	DRG 910B	
Hypertension	27,237.18	DRG 134	
Hyperthyroidism	33,170.49	DRG 297	
Hypothyroidism	33,170.49	DRG 297	
Influenza-like illness	1,354.85	DRG 918O	
Myalgia	2,242.51	DRG 901E	
Nausea	1,775.32	DRG 906O	

Pain in extremity	2,242.51	DRG 901E	
Pruritus	1,308.13	DRG 909O	
Pyrexia	0.00		Paracetamol 0 cost
Rash	1,308.13	DRG 909O	Norwegian Directorate of Health
Upper respiratory tract infection	27,237.18	DRG 70B	
Urinary tract infection	37,515.36	DRG 321	
Vomiting	1,775.32	DRG 906O	

Appendiks 6: Etterfølgende behandling

De medisinske fagekspertene har egne definisjoner på de ulike pasientkategoriene som ikke stemmer helt overens med pasientkategoriene slik de er definert av MSD og er brukt i modellen. Fagekspertene har definert pasientene slik:

- **Rechallenge-eligible:** pasienter som har avsluttet adjuvant behandling med pembrolizumab og fått tilbakefall senere (minst 6 og helst 12 måneder senere).
- **IO-eligible:** pasienter som har fått residiv under eller kort tid etter adjuvant behandling med pembrolizumab, men som ikke har kontraindikasjoner for videre immunterapi-behandling.
- **IO-ineligible:** pasienter som har fått residiv under eller etter adjuvant behandling med pembrolizumab, med immunmedierte bivirkninger som hindrer videre immunterapi-behandling.

I tabellen under er fordelingen av ulike behandlingsalternativer for etterfølgende behandling slik de medisinske fagekspertene har estimert for aktuell pasientpopulasjon.

Tabell 53 Fordeling av behandlingsalternativer for etterfølgende behandling som estimert av medisinske fagekspertene

First-line regimens in advanced setting	First-line market shares, by adjuvant treatment arm and eligibility for rechallenge/IOs (%)				
	Pembrolizumab Rechallenge-eligible	Pembrolizumab IO-eligible	Pembrolizumab IO-ineligible*	Observasjon IO-eligible	Observasjon IO-ineligible***
Nivolumab + kabozantinib	65 %	50 %		45 %	
Nivolumab + ipilimumab				45 %**	
Sunitinib			60 %	5 %	60 %
Kabozantinib	15 %	25 %	15 %		15 %
Aksitinib	15 %	10 %	10 %		10 %
Pembrolizumab + lenvatinib		15 %			
Ingen aktiv behandling	5 %		15%	5%	15%
Totalt	100%	100%	100%	100%	100%

*Som beskrevet over er denne kategorien definert av fagekspertene som pasienter som har fått residiv under eller etter adjuvant behandling med pembrolizumab, med immunmedierte bivirkninger som hindrer videre immunterapi-behandling. DMP vet ikke hvor stor andel av pasientene som får immunmedierte bivirkninger som hindrer videre behandling med immunterapi og har derfor valgt å se bort ifra denne kategorien, da den heller ikke finnes som en egen kategori i modellen.

**De medisinske fagekspertene har spilt inn at om lag 75 – 80 % av pasientene vil havne i god prognosegruppe ved tilbakefall. Det vil si at 25 % av pasientene vil havne i intermedieær til dårlig prognosegruppe ved tilbakefall. Ettersom nivolumab + ipilimumab kun er indisert til pasienter i intermedieær til dårlig prognosegruppe, velger DMP å justere denne andelen til 25 % og setter de resterende 20 % av pasientene på nivolumab + kabozantinib som er den behandlingen som er anbefalt for pasienter i god prognosegruppe.

***Fagekspertene beskriver at det maksimalt er opp til 5 % av pasientene som ikke vil være i stand til å motta immunterapi i observasjonsarmen. Dette er ikke en egen kategori i modellen og grunnet den svært lave andelen pasienter dette gjelder for har DMP valgt å se bort ifra denne kategorien.

De ulike kategoriene slik de er definert i modellen av MSD:

- **Rechallenge-eligible:** pasienter som har fått tilbakefall etter fullført adjuvant behandling med pembrolizumab, kategorien finnes kun dersom man har oppgitt i modellen at man tillater re-behandling med pembrolizumab.
- **IO-eligible:** pasienter som har fått tilbakefall etter fullført adjuvant behandling med pembrolizumab.
- **IO-ineligible:** pasienter som har fått tilbakefall under adjuvant behandling med pembrolizumab.

For å få tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene til å passe inn i pasientkategoriene som definert i modellen har DMP gjort noen forenklinger som detaljert over.

Tabellen under viser fordelingen av etterfølgende behandling som ble gitt i KEYNOTE-564.

Tabell 54 Etterfølgende behandling i KEYNOTE-564, datakutt 15.09.2023 (8).

Etterfølgende behandling	Pembrolizumab n=161		Placebo n=210	
	% av total	% av systemisk behandling	% av total	% av systemisk behandling
Mottatt etterfølgende behandling	79,5 (128/161)		81,4 (171/210)	
Systemiske kreftlegemidler	63,4 (102/161)	79,7 (102/128)	69,0 (145/210)	84,8 (145/171)
PD-(L)1-hemmer	26,1 (42/161)	41,2 (42/102)	48,1 (101/210)	69,7 (101/145)
VEGF/VEGFR-hemmer	58,4 (94/161)	92,2 (94/102)	58,6 (123/210)	84,8 (123/145)
Annen (ink. ipilimumab)	19,9 (32/161)	31,4 (32/102)	28,6 (60/210)	41,4 (60/145)
Strålingsterapi	19,3 (31/161)	24,2 (31/128)	15,7 (33/210)	19,3 (33/171)
Kirurgi	21,8 (35/161)	27,3 (35/128)	23,8 (50/210)	29,2 (50/171)
Ingen etterfølgende behandling	17,4 (28/161)		13,3 (28/210)	
Ingen tilgjengelig informasjon	3,1 (5/161)		5,2 (11/210)	

Appendiks 7: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med observasjon. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. 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)⁷. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

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.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁸ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁰, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹¹.

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* (41), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹² (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹³ av rådata fra Stavem et al¹⁴. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁵. DMP 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).

⁸ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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

¹² 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹³ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁴ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁵ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

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

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

Tabell 55 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 8: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab

- **Er innført** ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.
 - **Er innført** ID2021_079: Kombinasjonsbehandling (Kispplx og Keytruda), førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.
 - **Er innført** ID2021_039: Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
 - **Er innført** ID2021_030: 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 PDL1 med CPS ≥ 10 .
 - **Er innført** ID2020_082: Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom.
 - **Er innført** ID2020_078: Førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne.
 - **Er innført** ID2019_045: Kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.
 - **Er innført** ID2019_025 : Monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
 - **Er innført** ID2018_125: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$.
 - **Er innført** ID2018_067 : Legemiddel til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
 - **Er innført** ID2018_043: Kombinasjonsbehandling med pemtreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
 - **Er innført** ID2017_060: Behandling av lokalavansert eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.
 - **Er innført** ID2017_005: Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom.
 - **Er innført** ID2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
 - **Er innført** ID2014_041: Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling.
 - **Er innført** ID2014_034: Behandling av avansert malignt melanom.
-
- **Er ikke innført** ID2022_137: Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom ≥ 12 år etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.
 - **Er ikke innført** ID2021_080: Kombinasjonsbehandling (Keytruda og Lenvima) av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under

eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

- **Er ikke innført** ID2019_063: Monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende lokalt avansert eller metastatisk spiserørskreft hvor svulster uttrykker PD-L1 med en CPS \geq 10 og hvor pasientene har mottatt systemisk behandling tidligere.

Følgende saker har status til metodevurdering. DMP venter på at MSD skal levere dokumentasjon i disse sakene.

- **Til metodevurdering** ID2024_004: Kombinasjon med kjemoradioterapi til behandling av lokalavansert livmorhalskreft.
- **Til metodevurdering** ID2023_098: Kombinasjon med gemcitabinbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (BTC) hos voksne.
- **Til metodevurdering** ID2023_096: I kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
- **Til metodevurdering** ID2023_091: Neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadie IIA-IIIB(N2).
- **Til metodevurdering** ID2023_090: I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
- **Til metodevurdering** ID2022_120: Behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje.
- **Til metodevurdering** ID2022_117: Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi.
- **Til metodevurdering** ID2022_022: Kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne.
- **Til metodevurdering** ID2018_097: Monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
- **Til metodevurdering** ID2018_019: Behandling av tilbakevendende eller metastatisk hode og halsepitelkarsinom. Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi.
- **Til metodevurdering** ID2018_001: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og hvor tumor uttrykker PD-L1 med en kombinert positiv skår(CPS) \geq 10.
- **Til metodevurdering** ID2017_061: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi.

Appendiks 9: Litteratursøk

Bakgrunn/formål for søket

MSD beskriver at formålet for litteratursøket var å samle dokumentasjon fra kliniske studier som vurderer effekt, sikkerhet og livskvalitet (QOL) av pembrolizumab og konkurrerende intervensjoner for adjuvant behandling hos pasienter som har gjennomgått nefrektomi og har middels høy risiko, høyrisiko eller M1 NED ccRCC.

Kilder:

- Databaser:
 - EMBASE (through the OVID portal)
 - MEDLINE (through the OVID portal)
 - Cochrane Registry of Controlled Trials (through the OVID portal)
- Kongresser (2019-2021):
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO)
 - American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO-GU)
 - American Urological Association (AUA)
 - European Society for Medical Oncology (ESMO)
 - American Association for Cancer Research (AACR)
 - European Association of Urology (EAU)
- Nettsteder:
 - Clinicaltrials.gov – manuelle søk for å identifisere RCTer som ikke er publisert, men som potensielt er aktuelle for inklusjon

Søkestrategi/søkestreng

MSD har levert en detaljert beskrivelse av søkestrategi/søkestreng for hver av databasene.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS kriterier)

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene

Tabell 56 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

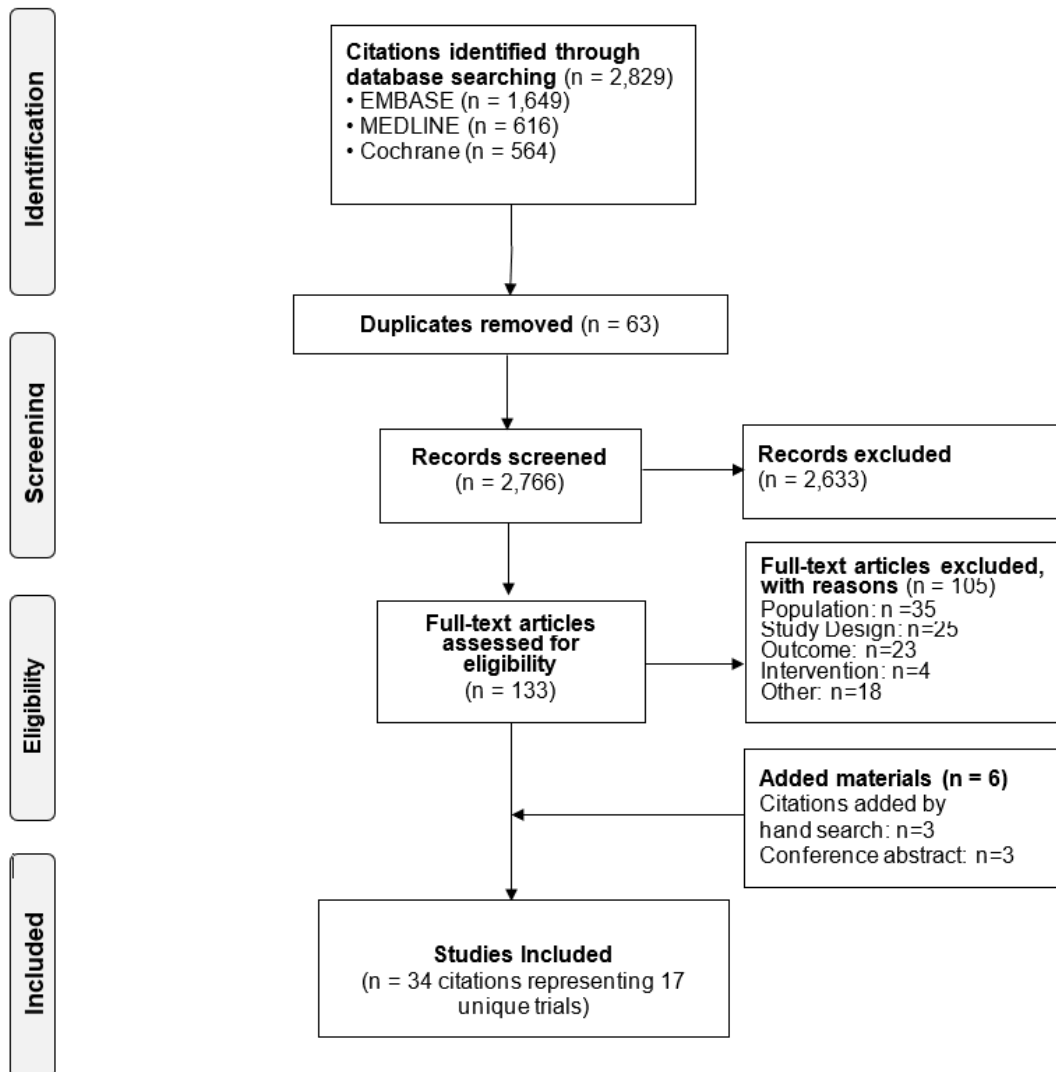
Criteria	Inclusion/Exclusion
Population(s)	<p><i>Inclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant treatment of adults who have undergone nephrectomy and have intermediate-high risk, high-risk or M1 NED ccRCC. <ul style="list-style-type: none"> - Definitions for risk groups have not been defined a priori to allow for potential variations in the literature and maximize the evidence base <p><i>Exclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastatic RCC • Patients with RCC who have not undergone nephrectomy • Exclusively non-clear cell RCC patient populations <ul style="list-style-type: none"> - Studies with mixed clear cell and non-clear cell populations will be included only if outcomes are reported separately for these two groups
Interventions	<p>The following interventions either as single agents or in combinations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Girentuximab • Sunitinib • Sorafenib • Nivolumab • Ipilimumab • Atezolizumab • Durvalumab

	<ul style="list-style-type: none"> • Tremelimumab • Pazopanib • Axitinib • Everolimus • Autologous tumor vaccine plus bacilli Calmette-Guerin (BCG) • Tegafur • 5-fluouracil (5-FU) • Recombinant IFN-α-2b • IFN-α • IFN-α-2a • IL-2 • Autologous tumor-derived heat shock protein peptide complex 96 (HSPPC-96) • Thalidomide • Natural IFN
Comparisons	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo or best supportive care • Observation • Any intervention of interest • Any treatment that facilitates an ITC
Outcomes	<p>Efficacy outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event-free survival (EFS) • Disease-free survival (DFS) • Overall survival (OS) • First local disease recurrence-specific survival (DRSS1) • First local recurrence with visceral lesion, or distant metastasis with visceral lesion, or secondary systemic malignancy with visceral lesion (DRSS2) • DFS according to participant programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression status (positive, negative) <p>Adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3-5 adverse events (AEs) (all, drug-related, immune-related) • Treatment discontinuations due to an AEs <p>Patient-reported outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) total score • Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) Index • Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 10, 15, and 19 (FKSI-10, FKSI-15, and FKSI-19) • Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) • Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) • Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) <p>Note that study inclusion will be based on a trial reporting on at least one of the efficacy outcomes; however, all outcomes will be extracted, where available.</p>
Time	No time limit
Study design	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomized controlled trials (RCTs), including parallel group and cross-over trials, as well as post-hoc analyses and open-label extensions of RCTs • Pooled analyses of RCTs <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomized controlled trials • Controlled cohort studies (retrospective/prospective) • Case-control studies • Cross-sectional studies • Single-arm studies (uncontrolled trials) • Analysis of hospital record/database • Case studies • Case series • Case reports

Other	No additional restrictions proposed
-------	-------------------------------------

Seleksjon av studier

MSD beskriver at det var to reviewers som jobbet uavhengig av hverandre, med en tredje reviewer som gikk gjennom til slutt og avgjorde der det var uenighet mellom de to første reviewers. Alle studier som ble vurdert som kvalifiserte under abstract-screeningen, gjennomgikk så en fulltekst-screening av de samme reviewers. Prosessen med identifisering og seleksjon av studier er oppsummert i PRISMA flytdiagram under.



Figur 27 PRISMA flytdiagram

Tabell 57 Inkluderte studier

Trial ID	Citation
Predominately or exclusively clear cell only (>90%)	
ARISER (NCT00087022)	Chamie K, Donin NM, Klopfer P, et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: The ARISER randomized clinical trial. <i>JAMA Oncology</i> . July 2017;3(7):913-920. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4419 Nct. Monoclonal Antibody Therapy (Rencarex(R)) in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Non-metastatic Kidney Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00087022 . 2004
KEYNOTE-564 (NCT03142334)	Choueiri TK, Tomczak P, Park S.H., Venugopal B., Ferguson T., Chang Y., Hajek J., Symeonides S.N., Lee J., Sarwar N., Thiery-Vuillemin A., Gross-Goupil M., ahave M., Haas N.B., Sawrycki P., Zhang E., Rogerio J.W., Imai K., Quinn D.I., Powles T. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(18)doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA5 Choueiri TK, Tomczak P., Park S.H., Venugopal B., Symeonides A., Hajek J., Ferguson T., Chang Y., Lee J.L., Haas N., Sawrycki P., Sarwar N., Gross-Goupil M., Thiery-Vuillemin A., Mahave M., Saretsky T.L., Zhang P., Willemann-Rogerio J., Quinn D.I., Powles T.B. Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564. <i>Annals of Oncology</i> . 2021;32doi:10.1016/annonc/annonc675
ATLAS (NCT01599754)	Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: Results from the phase III, randomized ATLAS trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(12):2371-2378. doi: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy454 Quinn DI, Kwon TG, Eto M, et al. Adjuvant axitinib dose modification in renal cell carcinoma (RCC): Analysis of the ATLAS study. Conference Abstract. <i>Journal of Clinical Oncology Conference</i> . 2019;37(Supplement 15)doi: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4573 . Quinn DI, Ng C.F., Grande E., Kwon T.G., Linke R., Lee J.L., Rosbrook B., Thakur M.N., Eto M., Gross-goupil, M. ATLAS trial of adjuvant axitinib in patients with renal cell carcinoma: subgroup analyses with focus on axitinib dosing and racial groups. <i>ESMO Open</i> . 2021;6(3)doi: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100105
PROTECT (NCT01235962)	Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). Conference Abstract. <i>Journal of Clinical Oncology Conference</i> . 2017;35(15 Supplement 1) Nct. A Study to Evaluate Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma (RCC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01235962 . 2010; Motzer RJ, Russo P., Haas N., Doehn C., Donskov F., Gross-Goupil M., Varlamov S., Kopyltsov E., Lee J., Lim H.Y., Melichar B., Zemanova M., Rini B., Choueiri T.K., Wood L., Reaume M., Stenzl A., Chowdhury S., Sternberg C. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. <i>European Urology</i> 2020;79 Motzer RJ, Russo P., Haas N., Doehn C., Donskov F., Gross-Goupil M., Varlamov S., Kopyltsov E., Lee J., Lim H.Y., Melichar B., Zemanova M., Rini B., Choueiri T.K., Wood L., Reaume M., Stenzl A., Chowdhury S., McDermost R., Michael A., Izquierdo M., Aimone P., Zhang H., Sternberg C. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. <i>European Urology</i> . 2021;79(3)doi: https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.12.029
S-TRAC (NCT00375674)	Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. Clinical Trial, Phase III;Multicenter Study;Randomized Controlled Trial. <i>New England Journal of Medicine</i> . 12 08 2016;375(23):2246-2254. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. genitourinary tumours, non prostate Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). <i>Annals of Oncology</i> . 1 October 2016;27(Supplement 6):vi565. doi: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw435.22 Nct. A Clinical Trial Comparing Efficacy And Safety Of Sunitinib Versus Placebo For TheTreatment Of Patients At High Risk Of Recurrent Renal Cell Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00375674 . 2006; Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Article In Press. <i>European urology</i> . 2017;(pagination) George DJ, Martini JF, Staehler M, et al. Immune biomarkers predictive for disease-free survival with adjuvant sunitinib in high-risk locoregional renal cell carcinoma: From randomized phase III s-trac study. <i>Clinical Cancer Research</i> . 01 Apr 2018;24(7):1554-1561. doi: http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2822 Staehler M, Motzer RJ, George DJ, et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: Safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(10):2098-2104. doi: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy329 Patel A, Ravaud A., Motzer R.J., Pantuck A.J., Staehler M, Escudier B., Martini J.R., Lechuga M., Lin X., George D.J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor of Disease-free Survival in Postnephrectomy High-risk Locoregional Renal Cell Carcinoma: Analysis of the S-TRAC Trial. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2020;26(18)doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0704

Histology mixed or not specified	
-- (NCT00053807)	Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial. <i>Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't. European Journal of Cancer.</i> Jan 2014;50(1):70-7. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.019
--	Atzpodien J, Schmitt, E., Gertenbach, U., Fornara, P., Heynemann, H., Maskow, A., Ecke, M., Woltjen, H., Jentsch, H., Wieland, W., Wandert, T., Reitz, M. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). <i>Br J Cancer.</i> 2005;92
SORCE (NCT00492258)	Eisen T, Frangou, E., Oza, B., Ritchie, A., Smith, B., Kaplan, R., Davis, I., Stockler, M.R., Albiges, L., Escudier, B., Larkin, J., Bex, A., Joniau, S., Hancock, B., Hermann, G.G., Bellmunt, J., Hodgkinson, E., Stewart, G.D., Barber, J., Brown, J., McMenemin, R., Nathan, P., Pickering, L.M., Parmar, M.K.B., Meade, A. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: Results from the sorce randomized phase iii intergroup trial. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2020;38(34)doi:10.1200/JCO.20.01800
--	Galligioni E, Quaia, M., Merlo, A., Carbone, A., Spada, A., Favaro, D., Santarosa, M., Sacco, C., Talamini, R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guèrin: five-year results of a prospective randomized study. <i>Cancer.</i> 1996;77.
ECOG-ACRIN E2805 (NCT00326898)	Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet.</i> 14 May 2016;387(10032):2008-2016. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2816%2900559-6 Nct. Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00326898 . 2006; Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. <i>JAMA Oncology.</i> September 2017;3(9):1249-1252. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0076 Zhao F, Cella D, Manola J, DiPaola RS, Wagner LI, Haas NSB. Fatigue among patients with renal cell carcinoma receiving adjuvant sunitinib or sorafenib: patient-reported outcomes of ECOG-ACRIN E2805 trial. <i>Supportive Care in Cancer.</i> 01 Jun 2018;26(6):1889-1895. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-4027-7 Jamil M, Keeley, J., Sood, A., Dalela, D., Arora, S., Peabody, J.O., Trinh, A., Menon, M., Rogers, C.G., Abdollah, F. Long-term Risk of Recurrence in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group—American College of Radiology Imaging Network E2805 Trial Cohort. <i>European Urology.</i> 2020;77(2):277-281.
-- (C000000256)	Hinotsu S, Kawai K, Ozono S, et al. Randomized controlled study of natural interferon alpha as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. <i>International Journal of Clinical Oncology.</i> February 2013;18(1):68-74. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s10147-011-0345-9
--	Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Randomized Trial of Adjuvant Thalidomide Versus Observation in Patients With Completely Resected High-Risk Renal Cell Carcinoma. <i>Urology.</i> February 2009;73(2):337-341. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.08.476
--	Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.</i> 1 Apr 2003;21(7):1214-1222
--	Naito S, Kumazawa J, Omoto T, et al. Postoperative UFT adjuvant and the risk factors for recurrence in renal cell carcinoma: A long-term follow-up study. <i>International Journal of Urology.</i> 1997;4(1):8-12. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.1997.tb00130.x
GOIRC (NCT00502034)	Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus interferon-alpha (IFN-alpha) in operable renal cell carcinoma (RCC): A phase III, randomized, multicentre trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). <i>Journal of Immunotherapy.</i> 10 Dec 2014;37(9):440-447. doi: http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000055
--	Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 15 Jan 2001;19(2):425-431. doi: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.425
-- (NCT00033904)	Wood C, Srivastava, P., Bukowski, R., Lacombe, L., Gorelov, A.I., Gorelov, S., Mulders, P., Zielinski, H., Hoos, A., Teofilovici, F., Isakov, L., Flanigan, R., Figlin, R., Gupta, R., Escudier, B.. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. <i>Lancet.</i> 2008;372

Datauttrekk:

Et initialt søk ble gjennomført 24 desember 2020, etterfulgt av en oppdatering 06 august 2021.

To uavhengige reviewers hentet ut data til den endelige listen over utvalgte kvalifiserte studier.

Eventuelle avvik mellom de to ble løst ved å involvere en tredje reviewer. Informasjon om studiedesign, pasientkarakteristika, intervensjon og utfall ble hentet ut og MSD har beskrevet disse, inkludert tabeller for studie- og pasientkarakteristika, respons- og overlevelsesutfall og uønskede hendelser.

MSD beskriver at kvalitetsvurdering fulgte Cochrane Collaboration's RoB vurdering og har lagt ved dette i en tabell.

DMPs vurdering av litteratursøket

Litteratursøket var svært omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante.

Det ble indentifisert så mange studier at fullstendig gjengivelse av design og pasientkarakteristika ikke er hensiktsmessig for denne metodevurderingen, inkluderte studier med referanser er listet opp i Tabell 56. Årsaker til eksklusjon av studier ble også rapportert.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Oslo, 20.06.2024

Adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom ID2021_120

MSDs langtidsdata for forskjell i totaloverlevelse og i utvikling av metastatisk sykdom for pembrolizumab som adjuvant behandling etter kirurgi er pålitelige og kommer fra den kliniske studien Keynote-564. I seneste data avlesning er median oppfølging 57 måneder siden studiestart med påvist klinisk betydningsfull effekt på overlevelse. DMP antar i sin innledning at fordi ingen andre substanser har vist overlevelsesgevinst tidligere fremstår de kliniske funnene her som en inkonsistens. Konsekvensen, hvis fokus på sammenligninger med andre studier med andre studiedesign og andre substanser blir for stort (cross-trial comparison), kan bli at norske pasienter som har behov for behandling, ikke blir den til del fordi våre myndigheter ikke har tiltro til evidens som er fremskaffet basert på regulatoriske og forskningsmessige krav fremsatt av de selvsamme myndigheter.

Det har ikke tidligere kommet positive studieutfall for overlevelse ved adjuvant behandling av nyrecellekarsinom. I januar 2024 kom det etterlenget positive data for overlevelse (OS) for denne pasientgruppen. (1) Disse resultatene bygger på tidligere vist effekt på sykdomsfri overlevelse (disease-free survival, DFS, målt som fravær av lokoregionale tilbakefall eller metastatisk sykdom eller død). Dette er lovende og underbygger også rasjonalet bak den helseøkonomiske modellen som ble levert til DMP i juni 2022 hvor tall for totaloverlevelse fortsatt var umodne i den kliniske studien. I metodevurderingen skriver DMP at sykdomsfri overlevelse ikke er et validert surrogat for totaloverlevelse. For en diskusjon av dette er det viktig å se nærmere på utfallene som inngår i DFS, det vil si loko-regionale tilbakefall eller utviklet metastatisk sykdom. Begge disse endepunktene er hver for seg nært knyttet til totaloverlevelse, noe man kan se fra stadiespesifikk overlevelse fra kreftregisteret. Fra MSDs ståsted er det viktig at DMP gir råd for hvordan de ønsker modellering av kliniske utfallsmål, herunder utvikling av metastatisk sykdom, også for tidligere kreftstadier. Antallet studier som omhandler (neo-)adjuvante behandlingsformer rundt kirurgi i tidligere kreftstadier med kurativt formål er generelt økende og anses av mange som en viktig del av kommende endringer i behandlingen av kreft.

MSD sendte inn søknad (juni 2022), basert på DFS og modellerte tall. Da OS dataene kom, valgte MSD i diskusjon med DMP ikke å oppdatere modellen da det ville forårsaket ytterligere utsettelse i saken. Med tanke på at de nye OS-dataene viste en større overlevelsesgevinst enn dataene brukt i opprinnelig modell, som igjen tilsa at IKER ville blitt forbedret i forhold til opprinnelig modell innsendt, ble dette valget godtatt av DMP. Med tanke på at oppdatert global modell forelå i ultimo mai 2024 er MSD opptatte av at det var et godt valg at vi kunne komme til enighet med DMP om å starte utredningen på allerede innsendt materiale fra 2022. Dette for å forebygge ytterligere forsinkelse av saken.

MSD vil gi DMP ros for svært konstruktive samtaler i tiden etter at rapporten ble delt med oss. Vi har kunnet diskutere faktiske feil, som vi i felles diskusjon med DMP har kunnet korrigere i endelig utgave.

Statistikk og modenhet av data-korrigerings av påstand om umodne data

DMP begrunner påstander om umodne data med at 14% (141 av de totalt 994) pasientene i studien hadde oppnådd hendelser (OS) ved analysetidspunkt. Styrkeberegning i kliniske studier gjøres ikke ved at man antar at alle pasientene skal oppnå event, derimot var det gjort en beregning at man ved 200 dødsfall hadde 95% styrke til å få statistisk signifikans ($p < 0,05$) ved en $HR = 0,67$. Å beskrive nevner som lik 994 dødsfall blir derfor inkongruent med hvordan klinisk nytte måles og følges opp i den kliniske studien.

Budjettvirkning –korrigerings av pasienttall

MSD påpeker usikkerheter i pasientanslag i DMPs rapport. Eksempelvis antar danske myndigheter et langt lavere antall i sin utredning, (2) for det som jo er en ganske lik befolkningsstørrelse og forekomst av nyrekreft. I materialet som benyttes av DMP ligger grove anslag for hvor mange pasienter som i tråd med indikasjonen har økt risiko for tilbakefall (50%). En nylig dansk registerstudie som ser på pasientdefinisjonen til indikasjonen fra Keynote-564 i faktiske data kom fram til 21% av alle pasienter med ikke-metastatisk sykdom. (3) Fra norske insidenstall for 2021 minus gruppen med metastatisk sykdom

(12%) kan man derfor anta at $931 \cdot (1-0,12) = 819$ pasienter ville vært i samme tabell 2 fra vedlagt artikkel. (3) Ganget med 21% gir dette 172 «norske» pasienter i relevante kreftstadier. Det er verdt å merke seg at ikke alle disse pasientene vil være relevante for behandling med Keytruda (ECOG status, autoimmune sykdommer). Et erfaringsmessig anslag kan være at 15% ikke egner seg for behandling og at 85% av $172 = 146$ derfor er i relevant kreftstadium og aktuelle for behandling.

En del av usikkerheten i pasientanslag fra DMP vil også være antall operasjoner (nefrektomier og reseksjoner) som utføres blant pasienter med nyrecellekarsinom som fra MSD anses å dekke langt flere enn det som ligger til grunn for indikasjonen. En ytterligere ulempe er at ingen data fra DMPs kilde kan si noe om primær eller sekundæroperasjon.

Hjelle et al (4) har i en norsk setting sett på tumor mindre enn 7 cm. I tabell 1 står det at 98% av pasienter som ble operert med delvis nefrektomi (nyrereseksjon pga RCC) hadde pT1a/b stadie, og at tallet er 92% for hele gruppen (både radikal og delvis nefrektomi). Disse pasientene er ikke i indikasjonen for Keytruda og blir mest sannsynlig ikke kandidater for adjuvant behandling. Hvis dette er tilfellet vil MSD mene at man også trenger større klarhet i hvilke prosedyrekoder som har blitt vektlagt av DMP. Relevante koder vil fra MSDs ståsted her være KAC00 og KAC01 for nefrektomi i prosedyrekoder fra NPR. Ved å inkludere koder som KAD00 og KAD01 for reseksjon vil derfor DMPs anslag fange for bredt i forhold til indikasjon,

For den helseøkonomiske modellen og budsjettvirkninger er kun endringer (besparelser) i første linjes behandling av metastatisk kreft gjengitt. MSD hadde sett det som ønskelig og virkelighetsnært for nyrecellekarsinom og også beskrive mulige endringer i 2 linjebehandling for metastatisk sykdom. MSD anerkjenner at virkninger i senere behandlingslinjer er usikre, men vil anse at det likevel hadde vært bedre og også ta med slike virkninger. Behandling med pembrolizumab var i Keynote-564 forbundet med lavere risiko (HR 0,57 95% KI, 0,39-0,85) for progresjon etter mottatt senere behandling (PFS2), noe som støtter opp imot et slikt forhold.

Adjuvant behandling forhindrer utvikling til metastatisk fase som har høy alvorlighetsgrad, estimert til 13 i for eksempel sak ID2019_045, pembrolizumab pluss Aksitinib til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Indikasjonen er godkjent i 20 land i Europa (inkl. Danmark, Sverige og Finland), og MSD ber om at også norske pasienter nå får tilgang til adjuvant behandling for å hindre utvikling til metastatisk sykdom og unødvendig tidlig død.

ESMO-guidelines er oppdatert med adjuvant behandling med pembrolizumab, (5) hvor designet fra Keynote-564 er fremhevet.

Med vennlig hilsen
Rolf Hustvedt
Market Access Lead

Søren Toksvig Klitkou
Market Access Manager

1. Choueiri TK, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(15):1359-71.
2. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab til adjuverende behandling af nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. 19.06.2024
3. Bencina G, et al.. Recurrence patterns following nephrectomy for renal cell carcinoma in a Danish nationwide cohort. *BJUI Compass*. 2024.
4. Hjelle KM, et al.. National Norwegian practice patterns for surgical treatment of kidney cancer tumors ≤ 7 cm: adherence to changes in guidelines May improve overall survival. *European Urology Oncology*. 2018 Aug 1;1(3):252-61.
5. Powels T. et.al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2024
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.537>