

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ .

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-10-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling: ID2019\_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD og markedsført indikasjon som begrenser seg til PD-L1 positive pasienter. Behandlingene er sammenlignet med kombinasjonsbehandlingen EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil og cetuximab) i to kostnad-per-QALY-analyser: en for pembrolizumab monoterapi og en for kombinasjonsterapi.

### Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel blant annet til førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av HNSCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 160 pasienter med r/mHNSCC er aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge, enten som monoterapi eller som kombinasjonsterapi.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Ved residiverende eller metastatisk HNSCC (r/m HNSCC) gis palliativ behandling som omfatter både kirurgi, strålebehandling og cytostatika eller immunterapi, ofte i kombinasjon. Aktuelle medikamentelle behandlinger i første linje omfatter kombinasjonsbehandling som EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil (5-FU) og cetuximab), eller monoterapi med cetuximab eller lavdose metotreksat. I den innsendte analysen er EXTREME benyttet som komparator, og Legemiddelverket mener denne er en relevant komparator. Avhengig av pasientens alder, almentilstand og tumorbyrde, kan imidlertid også andre behandlinger være aktuelle i norsk klinisk praksis.

I den sentrale effektstudien Keynote 048, er det vist signifikant forlenget overlevelse både for Keytruda i monoterapi og i kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME.

*Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert. Studiedata er imidlertid avgrensa til pasienter man antar vil tåle behandling med EXTREME.*

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at r/m HNSCC for denne populasjonen som behandles med EXTREME har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 13 og 18 QALY.

### Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (**maks.AUP**) er merkostnad for Keytruda sammenlignet med EXTREME i den aktuelle populasjonen:

620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

700 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. 430 000 NOK og 480 000 NOK for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Dersom gjeldende **LIS AUP** legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse, blir resultatene som følger:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. ██████████ og ██████████ for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene for å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) i mono- og kombinasjonsterapi vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag ██████████ inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling: ID2019\_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD, samt markedsført indikasjon som begrenser seg til PD-L1 positive pasienter. Behandlingene er sammenlignet med EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil og cetuksimab) i to kostnad-per-QALY-analyser: en for pembrolizumab monoterapi og en for kombinasjonsterapi.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 160 pasienter med residiverende eller metastatisk (r/m) HNSCC er aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge, enten som monoterapi eller som kombinasjonsterapi.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at r/m HNSCC for denne populasjonen som behandles med EXTREME har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 13 og 18 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Ved residiverende eller metastatisk HNSCC (r/m HNSCC) gis palliativ behandling som omfatter både kirurgi, strålebehandling og cytostatika eller immunterapi, ofte i kombinasjon. Aktuelle medikamentelle behandlinger i første linje omfatter kombinasjonsbehandling som EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil (5-FU) og cetuksimab), eller monoterapi med cetuksimab eller lavdose metotreksat. I den innsendte analysen er EXTREME benyttet, og Legemiddelverket mener det er en relevant komparator. Avhengig av pasientens alder, almenntilstand og tumorbyrde, kan imidlertid også andre behandlinger være aktuelle i norsk klinisk praksis. I andrelinje er nivolumab i bruk hos PD-L1 positive pasienter.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Keynote 048 (KN 048) studien er en tre-armet studie som undersøkte effekt og sikkerhet av henholdsvis pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME hos pasienter med r/m HNSCC i første linje. Dette var en åpen, randomisert, kontrollert fase III studie. I KN 048 ble det observert en statistisk signifikant forlenget totaloverlevelse (OS) hos PD-L1 positive ( $CPS \geq 1$ ) pasienter; median OS for pembrolizumab monoterapi og –kombinasjonsterapi var henholdsvis 12,3 og 13,6 måneder, mens median OS i EXTREME armen var om lag 10,3 måneder. Det er ikke vist noen signifikante OS-forskjeller for PD-L1 negative pasienter, og det er ikke vist signifikante forskjeller for progresjonsfri overlevelse (PFS) for hverken PD-L1 positive eller –negative pasienter.

Overlevelsesgevinsten er klinisk relevant, og Legemiddelverket mener resultatene fra KN 048 generelt er overførbare til norsk klinisk praksis, men ettersom KN 048 studien kun inkluderte pasienter med relativt god allmenntilstand, og som man forventet at ville tåle behandling med kjemo-immunterapi, informerer studien kun om relativ effekt og sikkerhet hos denne pasientgruppen. I norsk klinisk praksis vil det være aktuelt å behandle også pasienter med dårligere allmenntilstand med pembrolizumab monoterapi.

### **Sikkerhet**

For pembrolizumab monoterapi ble det observert 16,7 % legemiddelrelaterte bivirkninger (grad 3-5), mens det tilsvarende var 69-71 % for kombinasjonsbehandlingene med pembrolizumab og cetuximab.

### **Kostnadseffektivitet**

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

- PFS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis generalisert gamma og log logistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes log logistisk i begge armer.
- OS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis Gompertz og log logistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes log logistisk i begge armer.
- Tidshorizonten endres fra 20 år og til 15 år.
- Nyttevektene endres fra estimert ved hjelp av en regresjonsmodell til gjennomsnittlige verdier. Det er også ekskludert nyttetap knyttet til tid til død.
- Administrasjonskostnader er oppdatert i henhold til Legemiddelverkets enhetsdatabase.
- Kostnader til etterfølgende behandling er oppdatert slik at disse behandlingene modelleres i tråd med hva som ble observert i KN 048
- Legemiddelprisene er oppdatert med gjeldende LIS AUP der det er relevant.

Resultatene fra analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlige (heretter hovedanalysen) er følgende:

**Resultater for pembrolizumab i monoterapi:**

*Tabell 1 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	Pembrolizumab i monoterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	870 269	552 329	317 940
Totale QALYs	1,53	1,01	0,51
Totale leveår	2,16	1,41	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			619 545
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			430 626

*Tabell 2 Kostnad per vunnte kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på LIS priser der relevant uten mva. Per pasient. Diskonterte tall*

	Pembrolizumab monoterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████	██████	██████
Totale QALYs	1,53	1,01	0,51
Totale leveår	2,16	1,41	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			██████

**Resultater for pembrolizumab i kombinasjonsterapi:***Tabell 3: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	Pembrolizumab i kombinasjonsterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 026 371	591 435	434 955
Totale QALYs	1,61	0,99	0,62
Totale leveår	2,32	1,41	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			704 497
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			476 066

*Tabell 4 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på LIS priser uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	Pembrolizumab kombinasjonsterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████	██████	██████
Totale QALYs	1,61	0,99	0,62
Totale leveår	2,32	1,41	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			██████

I analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (**maks.AUP**) er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med EXTREME:

620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

700 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. 430 000 NOK og 480 000 NOK for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Dersom gjeldende **LIS AUP** legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse, blir resultatene som følger:



per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. og for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

MSD sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i disse analysene er gjengitt i tabellene under.

Resultater fra firmaets innsendte analyse for pembrolizumab i monoterapi:

Tabell 5: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks. AUP pris uten mva.

	pembrolizumab monoterapi	platinim + 5FU + certuximab	Differanse
Totale kostnader	831 654	533 779	297 875
Totale QALYs	1,66	0,95	0,71
Totale leveår	2,36	1,33	1,03
Merkostnad per vunnet QALY			420 326
Merkostnad per vunnet leveår			288 952

Resultater fra firmaets innsendte analyse for pembrolizumab i kombinasjonsterapi:

Tabell 6 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks. AUP pris uten mva

	pembrolizumab kombinasjonsterapi	platinim + 5FU + certuximab	Differanse
Totale kostnader	995 564	541 314	454 250
Totale QALYs	2,08	0,90	1,18
Totale leveår	2,98	1,25	1,73
Merkostnad per vunnet QALY			384 241
Merkostnad per vunnet leveår			262 199

## Budsjettkonsekvenser

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag [redacted] inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i tråd med markedsført indikasjon vurdert behandling med pembrolizumab mono- og kombinasjonsterapi for *PD-L1 positive* pasienter. I Legemiddelverkets analyse er IKER 620 000 og 700 000 for henholdsvis monoterapi og kombinasjonsterapi med pembrolizumab, basert på maks AUP. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i relativt modne PFS og OS data, men det er likevel knyttet noe usikkerhet til framskrivning av effekt. I studien ble pasientene fulgt i median 10 - 13 måneder, noe som vurderes som relativt kort sammenlignet med en tidshorisont på 20 år som er benyttet i MSD sitt basecase. Legemiddelverket vurderer at en tidshorisont på 15 år, slik som ble benyttet i en metodevurdering av en sammenlignbar indikasjon i andre linje, reduserer usikkerheten i et langtidsperspektiv, og har benyttet dette i sin hovedanalyse. Alle pasientene hadde avsluttet studiebehandling i KN 048 på analysetidspunktet, i studien ble pembrolizumab gitt i maks 2 år slik som i norsk praksis, og det er derfor knyttet mindre usikkerhet til legemiddelutgifter i analysen.

Behandling med pembrolizumab monoterapi er forbundet med betydelig mindre bivirkninger enn både pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME regimet. Dersom pembrolizumab innføres, vil man grunnet kjemoterapiens noe raskere innsettende terapeutiske effekt (relativt til immunterapi) ønske å gi kombinasjonsbehandlingen primært til relativt unge pasienter med god allmenntilstand, lav CPS<sup>1</sup> skår, hurtigvoksende sykdom og stort eller truende tumorvolum. Dersom man *ikke* tror at kjemoterapien vil ha noen mereffekt relativt til immunterapi alene, bl.a. hos pasienter med høy CPS skår og/eller lavvolum tumorbyrde, vil man ønske å gi monoterapi og ikke risikere å utsette pasienten for bivirkninger knyttet til kjemoterapien. Man vil også ønske å gi monoterapi til pasienter som man antar at ikke vil tåle kjemoterapi.

I norsk klinisk praksis er EXTREME regimet i dag regnet som førstevalg, men i praksis kan imidlertid ikke denne behandlingen gis til flesteparten av pasientene med m/r HNSCC, ettersom relativt mange av dem har for dårlig allmenntilstand til å kunne tåle det. Basert på relevant litteratur og innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at også sykere pasienter med en dårligere prognose kan ha nytte av pembrolizumab monoterapi, men at relativ effekt (både rene effektstørrelser og forholdet mellom disse) i

---

<sup>1</sup> CPS er definert som «combined positive score», dvs antallet PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) dividert på det totale antallet tumorceller x 100. Oppgis som en tallverdi (og ikke i prosent).

norsk klinisk praksis vil kunne være av en annen størrelsesorden enn det som er vist i KN 048. Dette har ikke vært mulig å beregne i innsendt analyse. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om det er vesentlig forskjell i IKER for denne gruppen pasienter sammenlignet med den gruppen som er inkludert i innsendte analyser.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	12
LOGG .....	14
ORDLISTE .....	15
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>16</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	16
1.2 PLATEEPITELKARSINOM I HODE OG HALS (HNSCC) .....	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	17
1.4 BEHANDLING AV M/R HNSCC.....	18
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i> .....	18
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	18
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	20
1.4.4 <i>Behandling med cetuksimab</i> .....	20
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>22</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	22
<b>3 PICO.....</b>	<b>26</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	26
3.2 INTERVENSJON .....	30
3.3 KOMPARATOR .....	32
3.4 UTFALLSMÅL.....	32
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	32
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	42
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	46
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>50</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	50
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	51

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	52
4.2	RESULTATER.....	55
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	55
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	56
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	60
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	60
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	61
6	OPPSUMMERING .....	62
	REFERANSER.....	65
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	67
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBREGNINGER.....	71
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	71
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	71
	<i>A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	74
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	76

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq 1$ .
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD
<b>Preparat:</b>	Keytruda
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq 1\%$
<b>ATC-nr:</b>	L01X C18
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15.02.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23.01.2020
Klinikere kontaktet for første gang	23.03.2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07.02.2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	24.02.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07.07.2020
Rapport ferdigstilt:	08.10.2020
Saksbehandlingstid:	259 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 185 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Tove Ragna Reksten Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Elin Hallan Naderi, OUS Ása Karlsdóttir, Haukeland universitetessykehus
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

5-FU	5-Fluoruracil
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike's Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
CPS	combined positive score», dvs antallet PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) dividert på det totale antallet tumorceller x 100
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1, overflatereseptor
PFS	Progresjonsfri overlevelse
TPS	Tumor proportion score
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

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

Den ansøkte indikasjonen gjelder pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals (m/r HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS<sup>2</sup> ≥ 1. Indikasjonen er basert på data fra den randomiserte fase III studien Keynote 048.

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death 1), en såkalt PD-1 hemmer. Pembrolizumab binder til PD-1 og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, noe som forsterker T-celleresponsen og følgelig anti-tumorresponsen.

MSD har levert en kostnad per QALY-analyse for å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjonsterapi, sammenlignet med kombinasjonen cetuximab, platinabasert og 5-FU kjemoterapi (også kalt EXTREME), basert på resultater fra KN 048 studien. Det er levert to helseøkonomiske modeller: en for pembrolizumab monoterapi og en for pembrolizumab i kombinasjonsterapi.

## 1.2 PLATEEPITELKARSINOM I HODE OG HALS (HNSCC)

Med hode- og halskreft forstås kreft i leppe, munnhule, nese- og bihuler, svelg, strupe og spyttkjertler. Lymfeknutemetastaser på halsen med ukjent utgangspunkt hører også inn under begrepet hode- og halskreft. Tall fra Kreftregisteret viser at insidensen av hode/halskreft var om lag 820 tilfeller i 2018 (1). Histologisk dreier det seg om plateepitelkarsinom (dvs HNSCC) hos ca. 90 % av pasientene. I Norge er gjennomsnittsalderen for kvinner ved diagnosetidspunktet 67 år, mens den er 64 år for menn. Flere menn enn kvinner diagnostiseres (2).

I Europa er det store forskjeller i insidens av hode- og halskreft mellom de forskjellige landene. Risiko for hode- og halskreft er forbundet med genetikk og flere eksterne faktorer. Studier har vist sammenheng mellom sigarettøyking og alkohol og risiko for hode- og halskreft. Humant papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr-virus er vist å kunne forårsake henholdsvis orofarynkskreft og nasofarynkskreft (2).

Symptomer på hode- og halskreft avhenger av primærsvulstens lokalisasjon og stadium. Pasienter med kreft i tidlig stadium har vage symptomer, og dette gjør at diagnosen ofte stilles sent. I Norge er 65 % av

---

<sup>2</sup> CPS er definert som «combined positive score», dvs antallet PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) dividert på det totale antallet tumorceller x 100. Oppgis som en tallverdi (og ikke i prosent).



pasientene i stadium 3 eller 4 når diagnosen stilles. Ved hode- og halskreft er det ikke alltid mulig å kontrollere lokal sykdom, og derfor er ikke alle pasienter kandidater for kurativ behandling verken i primær situasjon eller ved lokoregionalt residiv. Ved fjernmetastaser er 5 års overlevelse 7 % (2).

Aktuell behandling ved metastatisk eller residiverende HNSCC består av stråleterapi, kirurgi og medikamentell behandling. Behandling av kreften og følgetilstander kan få store konsekvenser for pasienten med smertefulle sår, og dårlig tannhelse, ernæring, og talefunksjon. God symptomlindring (smerte, kvalme, lokale infeksjoner, fisteldannelser) og ernæringsfokus er derfor en viktig del av den palliative lindringen (2, 3).

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med HNSCC.

Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt ved HNSCC er 65 år i Norge, men gjennomsnittsalderen for pasienter som er aktuelle for kjemoterapi (EXTREME-regimet) tilsvarer studiens snittalder på 61 år. Legemiddelverket velger å angi absolutt prognosetap for begge anslåtte aldre. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 13 og 18 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV M/R HNSCC

### 1.4.1 Behandling med pembrolizumab

- Indikasjon

Pembrolizumab har en rekke markedsførte indikasjoner innenfor diagnosene melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom og avansert nyrecellekarsinom (RCC) i tillegg til hode og hals plateepitelkarsinom (HNSCC). For HNSCC har pembrolizumab følgende indikasjoner:

- Som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ .
- Behandling av tilbakevendende eller metastatisk HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.

Det er førstnevnte av de to HNSCC indikasjonene som er aktuell for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death 1), en såkalt PD-1 hemmer. Pembrolizumab binder til PD-1 og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, noe som forsterker T-celleresponsen og følgelig anti-tumorresponsen.

- Dosering

*Som monoterapi:* Enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke.

*Som del av kombinasjonsbehandling:* 200 mg hver 3. uke.

Gis som intravenøs infusjon. Pasienten bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen beskriver anbefalte behandlingsjusteringer ved immunrelaterte bivirkninger.

- Bivirkninger

Behandling med pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger fra forskjellige organer, gastrointestinale bivirkninger, fatigue, anemi, trombocytopeni, endokrine bivirkninger med mer (4). Bivirkningsfrekvenser som observert ved aktuell indikasjon presenteres nærmere i kapittel 3.4.2.

For utfyllende informasjon om pembrolizumab, se preparatomtale for Keytruda (5).

I norsk klinisk praksis behandler man med PD-L1/PD-1 hemmere i inntil to år, se kapittel 1.4.3 og 3.2 for nærmere beskrivelse.

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Beskrivelse av behandling i norsk klinisk praksis baserer seg på nasjonale behandlingsretningslinjer for hode-halskreft (6), supplert med informasjon fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Klinikerne bekrefter at handlingsprogrammet generelt gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Hensikten med palliativ behandling, inkludert kjemoterapi, er å bedre overlevelse og/eller lindre/forebygge symptomer. Behandling av hode- og halskreft omfatter både kirurgi, strålebehandling og cytostatika, ofte i kombinasjon. De siste årene er det utviklet mer avanserte kirurgiske teknikker, mer presis avlevering av stråledose og mer målrettet og skreddersydd medikamentell behandling. Samtidig har overvåkingen av behandlingseffekt på primærtumor og lymfeknuter blitt intensivert (ultralyd og PET). Ved fjernmetastaser er 5 års overlevelsen fortsatt bare 7 % i Norge, mens overlevelsen har bedret seg de siste årene for lavere grader av sykdommen hvor behandling med kurativ intensjon kan gis (2).

I henhold til behandlingsretningslinjene er EXTREME (cetuximab + fluorouracil + platinabasert kjemoterapi) i dag er regnet som førstelinjebehandling hos unge pasienter (40-60 år) og pasienter opptil 70 år i god allmenntilstand (ECOG 0-1) med m/r HNSCC. Andre kombinasjonsbehandlinger som TP (docetaxel/taxotere + platina) og CiFu (fluorouracil + platina) er også i bruk. Ved residivbehandling hos pasienter med høy alder og/eller dårlig allmenntilstand er lavdose metotreksat å foretrekke (2).

En kliniker bekrefter at EXTREME-regimet med cisplatin som platinakomponent per i dag regnes som det best dokumenterte av tilgjengelige/godkjente behandlingalternativer. Dette gis utfra en totalvurdering om hvilke pasienter som forventes å kunne tolerere behandlingen godt nok til å kunne nyttiggjøre seg eventuell tumorrespons. Utover EXTREME er andre vanlig brukte behandlingalternativer i første linje: taxotere-baserte kombinasjoner (TP eller TPEx med tillegg av cetuximab), ukedose metotreksat og ukedose cetuximab. De nevnte enkeltstoffregimene er behandlingalternativer med betydelig mindre bivirkninger enn kombinasjonsregimene. Valget mellom kombinasjons- eller enkeltstoffregimene baseres på forventet toleranse, som igjen baseres på en totalvurdering av pasientens alder, komorbiditeter og allmenntilstand. Det er sjelden kombinasjonsbehandling gis til pasienter > 70 år, men unntak kan gjøres hos pasienter som fremstår spesielt spreke i forhold til sin kronologiske alder. Kombinasjonsbehandling vil oftest forutsette ECOG 0-2 (helst 0-1) og lite/moderat komorbiditet. Når det gjelder valget mellom de nevnte kombinasjonsregimene er utgangspunktet at EXTREME vurderes best dokumentert og foretrekkes ifølge klinikerens dersom pasientene ikke har spesifikke kontraindikasjoner. Den vanligste kontraindikasjonen er redusert nyrefunksjon. Ved moderat redusert nyrefunksjon kan karboplatin erstatte cisplatin som platina komponent i EXTREME regimet, sjeldnere benyttes taxotere-baserte kombinasjoner.

En annen kliniker Legemiddelverket har konferert viser til at det taxotere baserte regimet TPEx (TP + cetuximab) er et alternativ til EXTREME, det ble i 2019 publisert data som sammenlignet disse to regimene. Klinikerens oppgir at de aller fleste pasientene i egen klinikk nå mottar TP (uten cetuximab) i første linje, men at de er i ferd med å innføre TPEx. Andre pasienter mottar monoterapi med cetuximab (og ikke metotreksat). Klinikerens trekker fram at en fordel med taxotere-baserte kombinasjoner sammenlignet med fluorouracil, er at det sjelden er behov for sykehusinnleggelse mellom kurene og at det er lite diare og mukositt, og i tillegg at pasientene mottar poliklinisk behandling kun på syklusdag 1.

Det trekkes også fram at klinikere fra alle de fire helseregionene har møttes i forbindelse med utarbeidelse av handlingsprogrammet (godkjent mai 2020), og at det er enighet om å bruke mer EXTREME eller TPEx hos yngre pasienter hvor det foreligger data fra fase III studier. Klinikernes oppgir

basert på egen klinikk ulike anslag for hvor mange pasienter som mottar slik kombinasjonsbehandling, og dette varierer fra 30-60 %. I den klinikken som behandler flest pasienter i Norge er andelen som mottar kombinasjonsbehandling 30-35 %.

I November 2017 ble det besluttet at PD-1 hemmeren nivolumab kan innføres til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom med utgangspunkt i hode og halsregionen etter førstelinjebehandling ([ID2016\\_070](#)). Ifølge klinikere er denne behandlingen nå tatt i bruk av anslagsvis 50-75 pasienter per år. Disse pasientene behandles i maks to år med nivolumab før pause dersom de har respons på behandlingen. Annen medikamentell behandling er kjemoterapibasert. Ved progresjon eller uakseptable bivirkninger på første linjes kjemoterapi er det ikke lenger grunnlag for å fortsette med samme regime av kjemoterapi.

#### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det i norsk klinisk praksis kan være aktuelt å erstatte flere ulike behandlinger med pembrolizumab kombinasjonsbehandling eller monoterapi ved m/r HNSCC i første linje. Både EXTREME regimet og monoterapi med cetuksimab eller metotreksat trekkes fram.

KN 048 studien inkluderte bare pasienter som man kunne forvente at ville tåle kombinasjonsbehandlingen EXTREME. Dette innebærer at relativ effekt fra studien bare kan overføres til deler av den norske populasjonen, dette drøftes nærmere i kapittel 3.

Cetuksimab er en del av EXTREME regimet, og er også aktuelt som monoterapi i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener det kan være aktuelt å erstatte cetuksimab med pembrolizumab som immun-komponent i kombinasjonsbehandling og monoterapi. Under følger en kort beskrivelse av EXTREME regimet, og en litt grundigere beskrivelse av enkeltkomponenten cetuksimab.

EXTREME (7) regimet består av:

*Platinum:* Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> eller karboplatin 5 mg x AUC på dag 1, gitt hver 3. uke i maks 6 sykluser.

*Fluoruracil (5-FU)* på dag 1-4, gitt hver 3. uke i maks 6 sykluser.

*Cetuksimab* 250 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 hver uke (med unntak av 400 mg/m<sup>2</sup> første administrering) frem til progresjon eller uakseptable bivirkninger.

#### 1.4.4 Behandling med cetuksimab

- Indikasjon

Cetuksimab er indisert til behandling av:

- pasienter med RAS villtype metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR).
- pasienter med plateepitelkreft i hode- og halsregionen. Kan brukes i kombinasjon med stråleterapi av lokalavansert sykdom, og i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi av tilbakevendende og/eller metastaserende sykdom.

Det er sistnevnte indikasjon som er aktuell ved denne metodevurderingen. Merk at ved HNSCC har cetuksimab MT uavhengig av EGFR uttrykk.

- **Virkningsmekanisme**

Monoklonalt antistoff som binder seg til epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Hemmer proliferasjon og induserer apoptose i humane tumorceller som uttrykker EGFR, og hemmer trolig også produksjon av angiogene faktorer i tumorceller med reduksjon i neovaskularisering og metastasering av tumor. Vil også kunne forsterke effekten av cytotoksiske immuneffektorceller mot EGFR-positive tumorceller. Klinisk effekt sees bare i svulster som ikke har aktiverende mutasjoner i genet som koder for signalmolekylet KRAS (8).

- **Dosering**

Administreres 1 gang i uken. Initialdose 400 mg cetuksimab/m<sup>2</sup> kroppsoverflate. Påfølgende ukentlige doser er hver på 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate.

Gis som intravenøs infusjon. Ved tilbakevendende og/eller metastaserende plateepitelkreft i hode- og halsregionen, brukes cetuksimab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi, etterfulgt av cetuksimab som vedlikeholdsterapi inntil sykdomsprogresjon.

- **Bivirkninger**

*Svært vanlige bivirkninger (≥1/10):*

Hud: Hudreaksjoner kan utvikles hos >80%, og omtrent 15% av hudreaksjonene er alvorlige, inkl. isolerte tilfeller av hudnekrose. De fleste hudreaksjonene utvikles i løpet av de første 3 behandlingssukene.

Lever/galle: Økning i leverenzymene (ASAT, ALAT, AP).

Stoffskifte/ernæring: Hypomagnesemi.

Øvrige: Milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner med symptomer som feber, frostanfall, svimmelhet eller dyspné som oppstår i nær tidsmessig tilknytning til 1. cetuksimabinfusjon, er svært vanlig. Soppinfeksjon, noen ganger alvorlig og som kan føre til epistakse.

For utfyllende informasjon om cetuksimab, se preparatomtale for Erbitux (9).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pembrolizumab ved den aktuelle indikasjonen, som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ , fikk markedsføringstillatelse (MT) av EMA 14 november 2019 (10). Dette er en indikasjonsutvidelse; pembrolizumab fikk første gang MT i 2015, og er godkjent for bruk ved en rekke kreftdiagnoser (5). Dokumentasjon for effekt og sikkerhet ved behandling av den aktuelle populasjonen baserer seg på Keynote 048-studien (10, 11).

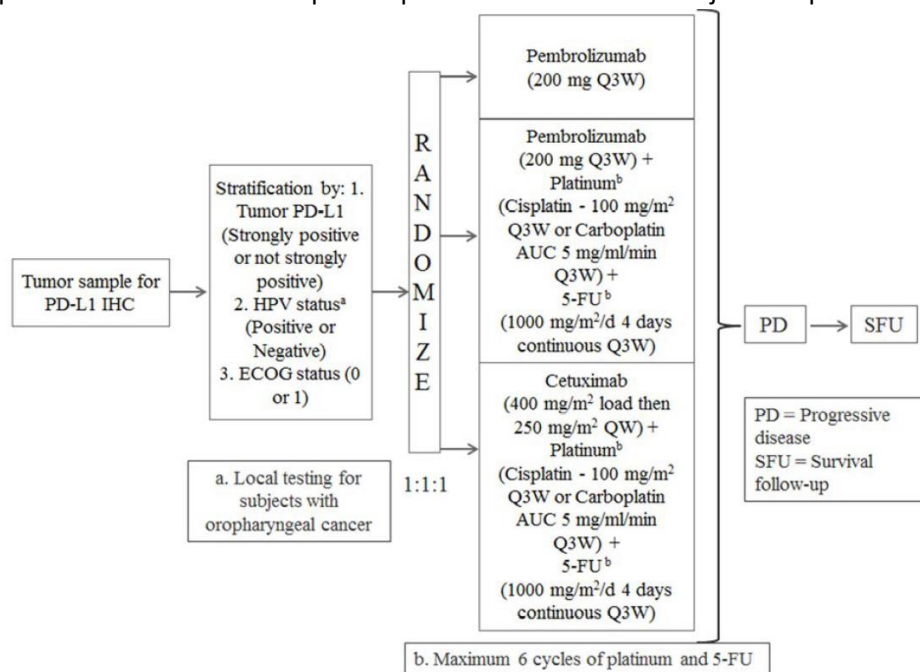
### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Keynote 048 (KN 048) ble av MSD identifisert som relevante for metodevurderingen.

**KN 048** var en åpen, randomisert, kontrollert studie (RCT) i fase III. Studien inkluderte 882 pasienter med ubehandlet inoperabelt tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (m/r HNSCC) hos voksne (11). Pasientene ble randomisert 1:1:1 til følgende behandlinger:

- Pembrolizumab monoterapi (n=301).
- Pembrolizumab kombinasjonsterapi (Pembrolizumab + platinabasert og 5-FU kjemoterapi) (n=281).
- EXTREME (Cetuximab + platinabasert og 5-FU kjemoterapi) (n=300).

I studien undersøkes mereffekten av å erstatte cetuximab (et monoklonalt antistoff med affinitet for EGFR) med pembrolizumab (PD-1 hemmer) i kombinasjon med annen kjemoterapi, eller å erstatte EXTREME regimet med pembrolizumab monoterapi. Studien var ikke designet for å sammenligne pembrolizumab monoterapi med pembrolizumab kombinasjonsterapi.



Figur 1 Studiedesign Keynote-048 (11)

Pasientene måtte ikke være PD-L1 positive for og inkluderes i studien, men det var krav om å levere en tumorprøve for analyse av PD-L1 status. Ila studien ble protokollen endret slik at biomarkør skåremetode ble oppdatert fra TPS til CPS<sup>3</sup> (10, 11).

Tabell 7 Endepunkter i KN 048 studien (10)

Endpoints		Populations	Definitions
<b>Primary</b>	OS	ITT (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) ITT (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Time from randomization to death due to any cause
	PFS	ITT (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) ITT (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Time from randomization to first PD (per RECIST 1.1 based on BICR) or death due to any cause
<b>Secondary</b>	ORR	ITT (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) ITT (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Proportion of participants who had CR or PR (per RECIST 1.1 based on BICR)
	PFS at 6 months and 12 months	ITT (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) ITT (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Proportion of participants who have duration of PFS $\geq$ 6 months and 12 months, respectively.
	Mean change from baseline in QLQ-C30 global QOL score	FAS (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) FAS (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scores at baseline and week 15
	TTD in global QOL, pain, and swallowing	FAS (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) FAS (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Time from baseline to first onset of patient reported outcomes (PRO) deterioration with confirmation (true deterioration*).
<b>Exploratory</b>	DOR	ITT (Combo) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Combo) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Combo) ITT (Mono) PD-L1 $\geq$ 1 CPS (Mono) PD-L1 $\geq$ 20 CPS (Mono)	Time from first documented evidence of CR or PR until PD (per RECIST 1.1 based on BICR) or death

Abbreviations: BICR= Blinded central radiology review; Combo=pembrolizumab plus chemotherapy; CPS=Combined Positive Score; CR=complete response; DOR=Duration of response; HRQoL=Health related quality of life; Mono=pembrolizumab monotherapy; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PD=Progressive disease; PD L1=Programmed cell death ligand-1; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; QLQ-C30=Quality of Life Core Questionnaire, Version 3.0; QOL=Quality of life; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; TTD=Time to deterioration.

\*defined in the global health status/quality of life, pain, and swallowing endpoints as a 10 points or greater worsening from baseline for each multi-item scale and confirmed by a second adjacent 10 or more deterioration from baseline under a right-censoring rule.

<sup>3</sup> TPS er definert som «Tumor Proportion Score», dvs antallet PD-L1 positive tumorceller dividert på det totale antallet tumorceller x 100. Oppgis i prosent.

CPS er definert som «combined positive score», dvs antallet PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) dividert på det totale antallet tumorceller x 100. Oppgis som en tallverdi (og ikke i prosent).

### Studier som pågår

Studien Keynote 040 er en åpen, randomisert, kontrollert studie (RCT) i fase III. Studien inkluderte pasienter som hadde progrediert på platinabasert behandling for tilbakevendende eller metastatisk sykdom (m/r HNSCC). Pasientene hadde mottatt  $\leq 2$  tidligere behandlingslinjer. I underkant av 80% av pasientene hadde en tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ . Pasientene ble randomisert til pembrolizumab monoterapi (N=247) eller utprøvers valg av standardbehandling (N=248, hvorav 65 pasienter fikk metotreksat, 110 fikk docetaxel og 73 fikk cetuximab) (12). Basert på denne studien fikk pembrolizumab i 2018 MT for indikasjonen «behandling av tilbakevendende eller metastatisk HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi». Det er også bestilt en metodevurdering av denne indikasjonen ([ID2018\\_019](#)).

I tillegg til disse trekker MSD fram Keynote 012 (KN 012) og Keynote 055 (KN 055) som andre relevante pågående studier/studier i sluttfasen av pembrolizumab monoterapi.

- KN 012: Fase 1b ikke-randomisert studie, inkluderte pasienter med avanserte kreft av flere typer, HNSCC inkludert. Start mai 2013, ferdig rundt januar 2020.
- KN 055: Fase 2 ikke-randomisert studie, inkluderte pasienter med r/m HNSCC som hadde progrediert på tidligere behandling med platinum og cetuximab. Start oktober 2014, forventet ferdig januar 2021.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

De primære endepunktene i KN 048 var PFS (RECIST 1.1 BICR vurdert) og OS, for hhv. pembrolizumab monoterapi vs EXTREME, og pembrolizumab kombinasjonsterapi vs EXTREME. Siden studiebehandling ikke var blindet er det en styrke at endepunktet PFS var BICR vurdert. PD-L1-status var imidlertid blindet for både utprøver og sponsor (10). Siden MT kun gjelder PD-L1 positive pasienter, vurderes klinisk dokumentasjon kun for denne populasjonen (754/882 pasienter, 85 %). Pasientene var ikke stratifisert etter PD-L1 CPS  $\geq 1$ , men dette var en predefinert subgruppe med tilstrekkelig robuste data.

Pasientene ble inkludert mellom 20. april 2015 og 17. januar 2017. Ved siste datakutt var median oppfølgingstid 10,7 måneder for komparatorarmen, 13,0 måneder for pembrolizumab kombinasjonsarmen og 11,5 måneder for pembrolizumab monoterapiarmen (kilde MSD). Siste datakutt var 25. februar 2019, dette var siste planlagte analyse (final analysis, FA) for OS. På dette tidspunktet hadde samtlige pasienter (ITT populasjon) avsluttet pembrolizumab og 3 % av pasientene sto fremdeles på cetuximab. For PD-L1 CPS  $\geq 1$  hadde det vært 73 % og 77 % OS hendelser i pembrolizumab kombinasjonsterapi (PK) og monoterapi (PM) armene, og om lag 90 % hendelser i SoC (EXTREME) armene. OS data var relativt modne. Rekruttering til pembrolizumab kombinasjonsterapi ble for en kortere periode satt på vent, og for å følge ITT-prinsippet i analysen er pasientene rekruttert til EXTREME-armen i denne perioden ikke inkludert i analysene. Dette ses som små forskjeller i effektestimater for komparatorarmen i de to analysene, se EPAR for nærmere beskrivelse (10).

Det er bestilt en metodevurdering av pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (r/m HNSCC). KN-048 studien undersøker bare relativ effekt og



sikkerhet av denne behandlingen i en populasjon som antas å både tåle og ha nytte av kjemoterapi, men i klinisk praksis kan monoterapi med pembrolizumab være aktuelt å gi til en bredere populasjon.

Betydningen av at studien ikke har undersøkt relativ effekt og sikkerhet hos pasienter som man antar at ikke vil tåle eller ha nytte av kjemo-immunterapi kombinasjonsbehandling diskuteres nærmere i kapittel

3.

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at følgende pasienter kan være aktuelle å vurdere som kandidater for pembrolizumab i første linje:

- a. Pembrolizumab kombinasjonsterapi vil primært vurderes for relativt unge pasienter med ECOG  $\leq 1$ , hurtigvoksende sykdom, stort eller truende tumorvolum (grunnet kjemoterapiens noe raskere innsettende terapeutiske effekt) og evt ved lav CPS-score.
- b. Monoterapi vil primært vurderes hos pasienter med indolent eller lavvolumsykdom (høyere sannsynlighet for effekt og tid til å vente på immunmediert tumoreffekt). Pembrolizumab monoterapi er også aktuelt hos en del pasienter med ECOG  $\geq 2$  og/eller høyere alder.

Klinikeren mener at ca 80 % av pasientene vil være kandidater for første linje behandling med pembrolizumab. Andelen som vil være kandidater for kombinasjonsterapi, antas å ligge relativt nært opptil den andelen som i dag får EXTREME, de resterende vil være kandidater for pembrolizumab monoterapi.

Pasientene som mottar behandling for m/r HNSCC i Norge er i gjennomsnitt om lag 65 år ifølge kliniker. Dette samsvarer med utkastet til handlingsprogram som oppgir at gjennomsnittsalderen for kvinner ved diagnosetidspunktet er 67 år, for menn 64 år. Flere menn enn kvinner diagnostiseres.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Hos ITT populasjonen i KN 048 studien var primære tumorlokasjon hypofarynks (13%), larynks (20%), munnhulen (30%) og orofarynks (38%) (11).

I tabellen under presenteres utvalgte pasientkarakteristika fra pasienter i KN 048 behandlet med hhv. pembrolizumab kombinasjonsterapi (N=242) og EXTREME regimet (N=235), fordelt etter CPS $\geq 1$  og CPS $\geq 20$ . Tilsvarende karakteristika fra pasienter behandlet med pembrolizumab monoterapi (N=257) sammenlignet med EXTREME (N=255) er ikke vist her, men samsvarer generelt med tabellen under. Gjennomsnittsalderen i studien var om lag 60 år. Samtlige pasienter hadde en ECOG  $< 2$ , og en nyrefunksjon som tilsier behandling med cisplatin eller karboplatin.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 8 Utvalgte pasientkarakteristika for pasienter fra Keynote-048 behandlet med hhv. pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME regimet, fordelt etter CPS $\geq$ 1 og CPS $\geq$ 20 (CPS $\geq$ 1 absorberer også pasienter fra CPS $\geq$ 20) (10)

	CPS $\geq$ 1				CPS $\geq$ 20			
	Pembrolizumab + Chemotherapy		Cetuximab + Chemotherapy		Pembrolizumab + Chemotherapy		Cetuximab + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	242		235		126		110	
<b>Gender</b>								
Male	188	(77.7)	203	(86.4)	90	(71.4)	96	(87.3)
Female	54	(22.3)	32	(13.6)	36	(28.6)	14	(12.7)
<b>Age (Years)</b>								
<65	153	(63.2)	152	(64.7)	77	(61.1)	77	(70.0)
$\geq$ 65	89	(36.8)	83	(35.3)	49	(38.9)	33	(30.0)
Mean	60.6		60.8		61.1		59.8	
<b>Race</b>								
American Indian Or Alaska Native	2	(0.8)	6	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.7)
Asian	48	(19.8)	43	(18.3)	24	(19.0)	20	(18.2)
Black Or African American	10	(4.1)	3	(1.3)	3	(2.4)	1	(0.9)
Multi-Racial	4	(1.7)	9	(3.8)	3	(2.4)	4	(3.6)
White	178	(73.6)	173	(73.6)	95	(75.4)	82	
Missing	0	(0.0)	1	(0.4)	-		(74.5)	
<b>Smoking Status</b>								
Never Smoker	50	(20.7)	58	(24.7)	30	(23.8)	28	(25.5)
Ex Smoker	143	(59.1)	142	(60.4)	75	(59.5)	63	(57.3)
Current Smoker	49	(20.2)	33	(14.0)	21	(16.7)	18	(16.4)
Missing	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
<b>ECOG</b>								
0	92	(38.0)	94	(40.0)	47	(37.3)	47	(42.7)
1	150	(62.0)	141	(60.0)	79	(62.7)	63	(57.3)
<b>HPV Status</b>								
Positive	53	(21.9)	50	(21.3)	27	(21.4)	25	(22.7)
Negative	189	(78.1)	185	(78.7)	99	(78.6)	85	(77.3)
<b>PD-L1 CPS Status (CPS<math>\geq</math>20)</b>								
CPS $\geq$ 20	126	(52.1)	110	(46.8)	-		-	
CPS <20	115	(47.5)	123	(52.3)				
Missing	1	(0.4)	2	(0.9)				
<b>Disease Status</b>								
Metastatic	173	(71.5)	154	(65.5)	87	(69.0)	69	(62.7)
Recurrent	65	(26.9)	78	(33.2)	38	(30.2)	40	(36.4)
Neither	4	(1.7)	3	(1.3)	1	(0.8)	1	(0.9)

I KN 048 valgte utprøver platinbasert kjemoterapi, og for ITT populasjonen fordelte valgte behandlinger seg med ca 60 % av pasientene på karboplatin og ca 40 % av pasientene på cisplatin.

Data for tidligere behandling er tilgjengelig for ITT populasjonen fra KN 048.

Tabell 9 Oversikt over tidligere behandling gitt pasienter fra ITT populasjonen i KN 048 behandlet med hhv pembrolizumab kombinasjonsbehandling og EXTREME regimet (10)

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Cetuximab + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	281		278		559	
Subjects with no prior systemic therapy	140	(49.8)	140	(50.4)	280	(50.1)
<b>Primary/Locally Advanced/With Curative Intent</b>	<b>136</b>	<b>(48.4)</b>	<b>136</b>	<b>(48.9)</b>	<b>272</b>	<b>(48.7)</b>
Cetuximab	19	(6.8)	16	(5.8)	35	(6.3)
Platinum	125	(44.5)	128	(46.0)	253	(45.3)
<b>Recurrent/With Curative Intent</b>	<b>10</b>	<b>(3.6)</b>	<b>4</b>	<b>(1.4)</b>	<b>14</b>	<b>(2.5)</b>
Cetuximab	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platinum	9	(3.2)	3	(1.1)	12	(2.1)

A subject can have multiple prior systemic therapies and be counted in different rows that are applicable. But every subject is counted a single time for each applicable row and column.  
Database Cutoff Date: 13JUN2018.

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

Det er levert to helseøkonomiske modeller:

- en for populasjonen behandlet med pembrolizumab monoterapi (PM) sammenlignet med EXTREME
- en for populasjonen behandlet med pembrolizumab kombinasjonsterapi (PK) sammenlignet med EXTREME.

Pasientdata fra KN 048 studien inngår i modellen. Pasientgrunnet er avgrenset til pasienter med CPS  $\geq$  1. I modellen er det også mulig å avgrense analysen til pasienter med CPS  $\geq$  20.

Tabell 10 Viktige baseline karakteristika for pembrolizumab monoterapi (CPS  $\geq$ 1 populasjonen) (kilde dokumentasjonspakken)

Patient population Important baseline characteristics	Clinical documentation / indirect comparison etc. (including source)	Used in the model (number/value including source)	Norwegian clinical practice (including source if known)
Age, median (IQR), years	62 (55-68)	61	64
Female (%)	19%	16,7%	Male to female ratios for the various head and neck cancers varies from 1.4-5 [1].

Tabell 11 Viktige baseline karakteristika for pembrolizumab kombinasjonsterapi (CPS  $\geq 1$  populasjonen) (kilde dokumentasjonspakken)

Patient population Important baseline characteristics	Clinical documentation / indirect comparison etc. (including source)	Used in the model (number/value including source)	Norwegian clinical practice (including source if known)
Age, median (IQR), years	61 (55-68)	61	64
Female (%)	22%	18%	Male to female ratios for the various head and neck cancers varies from 1.4-5 [1].

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at den PD-L1 positive populasjonen (CPS  $\geq 1$  som tilsvarer markedsført indikasjon) fra KN 048 generelt samsvarer med den norske populasjonen som er friske og unge nok til å kunne motta immuno-kjemo kombinasjonsbehandling som EXTREME. Legemiddelverket mener at effektresultater fra pembrolizumab og cetuximab kombinasjonsterapi fra studien er overførbare til klinisk praksis, ettersom det er den samme populasjonen som er aktuell for disse behandlingene i både studien og i norsk praksis. Videre vil man i klinisk praksis velge å gi pembrolizumab monoterapi også til relativt friskere pasienter dersom de har en høy CPS score og/eller lavvolum sykdom hvor man forventer en høyere sannsynlighet for effekt av PD-L1 hemmer (alene) og hvor man også har tid til å vente på immunmediert tumoreffekt. Legemiddelverket vurderer også at effektresultater fra pembrolizumab monoterapi i studien er overførbare til norske forhold for denne pasientgruppen.

I norsk klinisk praksis vil monoterapi med pembrolizumab imidlertid også være aktuelt å gi til PD-L1 positive pasienter som er for syke og/eller gamle til at man forventer at de vil tåle kjemoterapi ved kombinasjonsbehandling. Av hensyn til randomisering var det kun selektert inn pasienter i KN 048 som man forventer at tåler komparator behandlingen. Eldre og sykere pasienter var derfor ikke inkludert i studien, og relativ effekt fra KN 048 (og den helseøkonomiske analysen) er dermed ikke nødvendigvis overførbare til denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. ECOG status regnes som en selvstendig prognostisk variabel (13) som kan påvirke overførbarehet. En nylig publisert metastudie undersøkte betydningen av ECOG PS  $\geq 2$  på PFS og OS hos lungekreftpasienter (NSCLC) behandlet med immun-sjekkpunkthemmere (uavhengig av linje) (14). «Real world» data fra denne metastudien viser at over en femtedel av pasientene hadde en ECOG status  $>1$ , og at disse pasientene hadde dårligere resultater av behandling sammenlignet med pasienter med bedre ECOG status. Hvilken (relativ) effekt disse pasientene hadde av immunterapi sammenlignet med annen tilgjengelig behandling er relevant, men dette var ikke undersøkt i metastudien. Data fra en dansk pasient kohort (15) med melanom pasienter behandlet med pembrolizumab monoterapi, viser at kronologisk alder i seg selv ikke gir grunnlag for å anta at immunterapi virker dårligere. Selv om man vet at immunforsvaret endrer seg ved økende alder, for eksempel endringer i produksjon av T-celler og funksjonen av disse, så er det så langt ikke vist at alder påvirker immunsystemet i det intratumorale mikromiljøet. Det er så langt altså ingen grunnlag for å anta at effekten av PD-L1 hemmere skal være annerledes hos pasienter med høyere kronologisk alder.

Det er etter hvert en del klinisk erfaring med bruk av legemidler som hemmer PD-L1/PD-1, også hos sykere pasienter som ofte ikke inkluderes i kliniske studier, for eksempel pasienter med ECOG  $\geq 2$  eller hjernemetastaser. Ledende spesialister innenfor andre onkologiske spesialiteter som lungekreft og malignt melanom, hvor disse legemidlene har vært i bruk i en lengre periode på opptil fem år hos til dels dårligere pasienter, erfarer at effekt og bivirkninger hos eldre pasienter kan sammenlignes med det man observerer hos yngre pasienter. Også hos pasienter med ECOG 2-3 kan det ses meningsfull effekt på OS (16).

Basert på relevant litteratur og innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at også sykere pasienter med en dårligere prognose kan ha nytte av pembrolizumab monoterapi, men at relativ effekt (både rene effektstørrelser og forholdet mellom disse) i norsk praksis vil kunne være av en annen størrelsesorden enn det som er vist i KN 048. Dette har ikke vært mulig å beregne i innsendt analyse. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om det er vesentlig forskjell i IKER for denne gruppen pasienter sammenlignet med den gruppen som er inkludert i innsendte analyser.

Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt for den totale populasjonen av pasienter med m/r HNSCC i Norge er ca 65 år. Om lag 36 % av pasientene i KN 048 var  $\geq 65$  år. I den helseøkonomiske modellen er alderen 61 år benyttet i tråd med gjennomsnittsalderen i studien. Legemiddelverket vurderer at median alder fra studien og modellen samsvarer med alder for de pasientene som er aktuelle for EXTREME i første linje, siden pasientene som tåler kjemo-immunterapi er noe yngre enn gjennomsnittet. Legemiddelverket antar imidlertid også at det er aktuelt å erstatte cetuksimab monoterapi eller metoreksat med pembrolizumab monoterapi i første linje hos pasienter som er eldre eller har dårligere allmenntilstand. Legemiddelverket velger derfor å bruke alderen 61 år i den helseøkonomiske modellen, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 61-65 år.

Legemiddelverket godtar bruk av pasientdata (CPS  $\geq 1$ ) fra KN 048 i den helseøkonomiske modellen.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Ingen PD-L1 eller PD-1 hemmere er i bruk ved førstelinjes behandling av m/r HNSCC i Norge per i dag, men klinikerne har erfaring fra behandling med PD-1 hemmeren nivolumab i andre linje. Denne brukes med en varighet på inntil 2 år før behandlingspause hvis pasienten har respons. Klinikerne bekrefter videre at behandling med nivolumab i andre linje vil erstattes av (og ikke komme i tillegg til) pembrolizumab dersom denne PD-1 hemmeren innføres i første linje.

Dersom pembrolizumab monoterapi innføres i første linje vil man i andre linje trolig gi TP til de pasientene som tåler det, og alternativt docetaxel og cetuksimab i kombinasjon eller som monoterapi. Dersom pembrolizumab kombinasjonsterapi innføres vil man etterfølgende gi docetaxel og cetuksimab i kombinasjon eller som monoterapi.

I preparatomtalen til pembrolizumab er behandling inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet anbefalt ved m/r HNSCC (5). I Legemiddelhåndboka er dette nyansert for pembrolizumab og lignende immunterapier, og her er det anbefalt at klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, fortsetter med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet (4). En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert bekrefter videre at utfra foreliggende data er det aktuelt å behandle med pembrolizumab i første linje i maksimalt 2 år. Dersom man etter initial respons i 2 år og påfølgende seponering ser progresjon av sykdommen, vil det være aktuelt å vurdere reintroduksjonsforsøk (dvs total behandlingstid > 35 sykluser).

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pasientene i KN 048 ble behandlet med pembrolizumab i henhold til markedsført indikasjon, med unntak av at studieprotokollen beskrev at behandlingen skulle avsluttes etter 35 sykluser (105 uker) dersom pasientene fremdeles sto på behandling på dette tidspunktet. Ved siste datakutt 25. februar 2019 hadde samtlige pasienter i pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi armene avsluttet behandling med pembrolizumab.

I studien kunne klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjon var bekreftet ved billeddiagnostikk ( $\geq 28$  dager senere) (11), dette tilsvarer praksis for PD-L1/PD-1 hemmere som beskrevet i legemiddelhandboka (4).

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

I innsendt modell er det lagt til grunn forbruk av pembrolizumab som registrert i KN 048. I studien var maksimal behandlingsvarighet med pembrolizumab satt til 2 år. Det var drøye 10 % både i monoterapi- og i kombinasjonsterapiarmen i studien som sto på pembrolizumab i 2 år og som ved dette tidspunktet i tråd med studieprotokoll avsluttet behandlingen.

I den helseøkonomiske modellen er KM for behandlingsvarighet for pembrolizumab brukt direkte, ettersom disse dataene var komplette.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Effektdata for pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi armene skriver seg fra KN 048 studien hvor pasientene ble behandlet med pembrolizumab for HNSCC i maksimalt to år, eller inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. I den godkjente preparatomtalen er det imidlertid ikke nevnt noen anbefaling om en behandlingsvarighet på inntil to år, og dersom man i norsk klinisk praksis behandler pasientene lengre enn dette, vil behandlingskostnadene øke. Det er ikke grunnlag for å anta effektgevinst ved lengre behandling, samtidig som risikoen for å oppleve behandlingsrelaterte bivirkninger er opprettholdt.

Dersom behandling med PD-1 eller PD-L1 hemmer tas i bruk i første linje, antar Legemiddelverket at dette vil erstatte slik behandling i andre linje. Det er imidlertid trolig at det vil være noe rebehandling med immunterapi i andre linjer som sett i KN 048, og det er mulig å modellere dette i den innsendte analysen, se 4.2.2

Legemiddelverket godtar at data fra pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi fra KN 048 inngår i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket antar i sin hovedanalyse legemiddelkostnader for pembrolizumab tilsvarende en behandlingsvarighet på maks to år.

### **3.3 KOMPparator**

#### **Norsk klinisk praksis**

Dagens behandling i norsk klinisk praksis er nærmere beskrevet i kapittel 1.4.2 og 3.1.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I KN 048 var EXTREME regimet sammenlignende behandling for samtlige pasienter i komparatorarmen. Valg mellom cisplatin eller karboplatin ble gjort av utprøver, tilsvarende som i norsk klinisk praksis. Cetuksimab ble gitt frem til progresjon eller uakseptable bivirkninger, etter samme doseringsregime som i Norge. I ITT populasjonen sto 3 % (9/287) av pasientene fremdeles på behandling med cetuksimab ved siste datakutt 25. februar 2019.

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

I modellen er det benyttet effektdata fra EXTREME armen i KN 048. Det er modellert kostnader for ToT (time on treatment) for cetuksimab, dette beskrives nærmere i kapittel 3.4.1. Disse data var komplette for modellert populasjon.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar at effektdata fra EXTREME armen i KN 048 modelleres i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vurderer at effekt fra denne behandlingsarmen er overførbart til unge pasienter (40-60 år) og pasienter opptil 70 år i god allmenntilstand med m/r HNSCC i norsk klinisk praksis. Frem til nå har en del norske pasienter også mottatt TP eller TPEx, men ettersom man i klinisk praksis nå er i ferd med å legge om til mer bruk av EXTREME regimet, har ikke Legemiddelverket sett nærmere på om forskjeller mellom ulike kjemo-immunterapier kan påvirke overførbareheten av studieresultatene til norsk praksis.

### **3.4 UTFALLSMÅL**

#### **3.4.1 Effekt**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Pasientene ble inkludert i KN 048 studien mellom 20. april 2015 og 17. januar 2017. Ved siste datakutt 25. februar 2019 var median oppfølgingstid 10,7 måneder for komparatorarmen, 13,0 måneder for pembrolizumab kombinasjonsterapi-armen og 11,5 måneder for pembrolizumab monoterapiarmen (kilde MSD). Median OS og PFS var nådd ved dette datakuttet for samtlige behandlingsarmer.



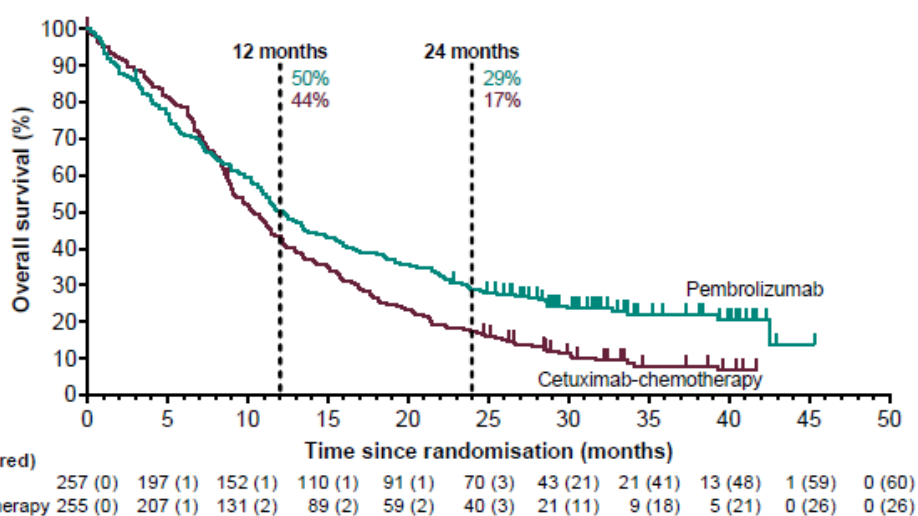
ITT populasjonen av KN-048 inkluderte både PD-L1 positive og -negative pasienter, men legemiddelet har kun fått innvilget MT for PL-L1 positive pasienter. For subpopulasjonen PD-L1 CPS<1 (altså PD-L1 negative pasienter, ikke vist) var HR>1 og numerisk flere pasienter døde i intervensjonsarmene enn kontrollarmen ved siste datakutt. Videre i rapporten beskrives kun resultatene for subpopulasjonene PD-L1 CPS≥1 og CPS≥20.

### Resultater for totaloverlevelse (OS):

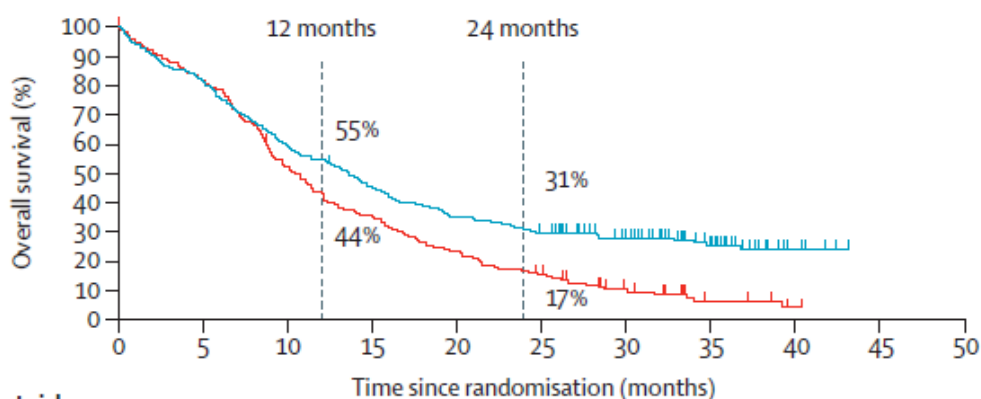
For både pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi var det statistisk signifikante forskjeller med økt OS i favør av pembrolizumab-armene sammenlignet med EXTREME. Forskjellene var signifikante både ved CPS≥ 1 og CPS≥ 20, jamfør tabellen under.

Tabell 12 OS resultater for pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi fordelt etter PD-L1 score, ved siste datakutt 25. februar 2019 (10)

	PD-L1 CPS≥1		PD-L1 CPS≥20	
	Median OS (mnd)		Median OS (mnd)	
pembrolizumab monoterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi	12,3 mnd (10,8 – 14,3)	HR = 0,74 (0,61 – 0,90), p<0,05	14,8 mnd (11,5 – 20,6)	HR = 0,58 (0,44 – 0,78), p<0,05
pembrolizumab kombinasjonsterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi	13,6 mnd (10,7 – 15,5)	HR = 0,65 (0,53 – 0,80), p<0,05.	14,7 mnd (10,3 – 19,3)	HR = 0,60 (0,45 – 0,82), p<0,05



Figur 2 KM kurver for OS pembrolizumab monoterapi fra Keynote-048 for PD-L1 CPS≥1) (11)



Number at risk (number censored)												
Pembrolizumab with chemotherapy	242 (0)	197 (0)	144 (0)	109 (1)	84 (1)	70 (2)	52 (17)	29 (37)	5 (60)	0 (65)	0 (65)	
Cetuximab with chemotherapy	235 (0)	191 (1)	122 (2)	83 (2)	54 (2)	35 (3)	17 (11)	5 (18)	1 (21)	0 (22)	0 (22)	

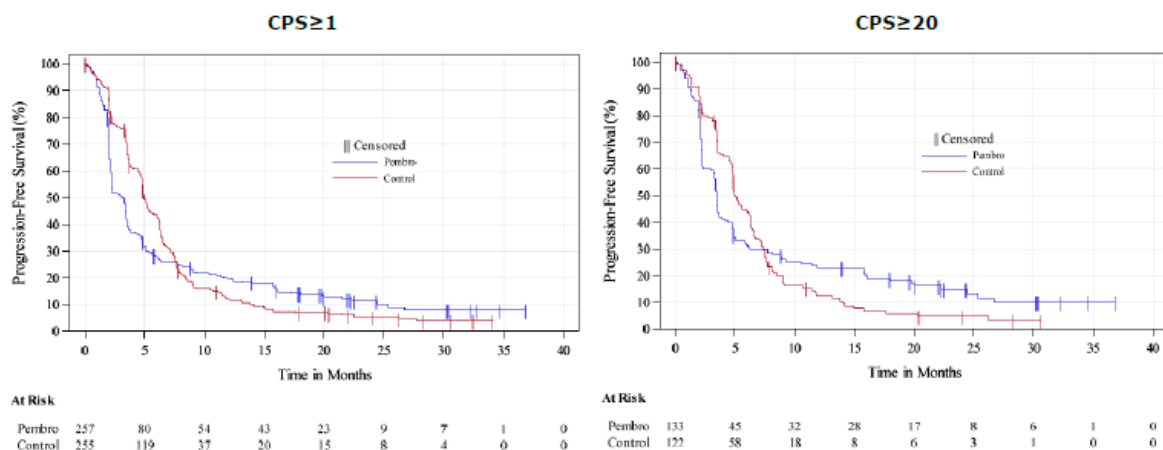
Figur 3 KM kurver for OS pembrolizumab kombinasjonsterapi fra KN 048 for PD-L1 CPS $\geq$ 1 (11)

### Resultater for progresjonsfri overlevelse (PFS)

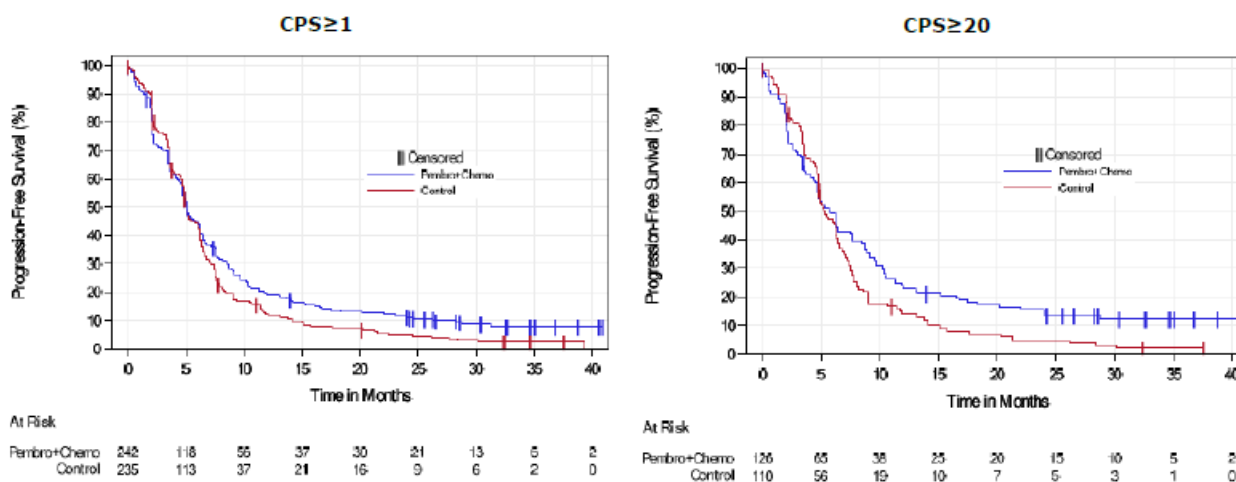
Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i progresjonsfri overlevelse, hverken for pembrolizumab monoterapi eller kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME. Dette gjaldt både CPS $\geq$  1 og CPS $\geq$  20, jamfør Tabell 13 under.

Tabell 13 PFS (BICR per RECIST v1.1) resultater for pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi fordelt etter PD-L1 score ved siste datakutt 25. februar 2019 (6)

	PD-L1 CPS $\geq$ 1		PD-L1 CPS $\geq$ 20	
	Median PFS (mnd)		Median PFS (mnd)	
pembrolizumab monoterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi	3,2 mnd (2,2 – 3,4) vs 5,0 mnd (4,8 – 6,0)	HR = 1,13 (0,94 – 1,36), p=0,896	3,4 mnd (3,2 – 3,8) vs 5,3 mnd (4,8 – 6,3)	HR = 0,99 (0,76 – 1,29), p=0,468
pembrolizumab kombinasjonsterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi	5,1 mnd (4,7 – 6,2) vs 5,0 mnd (4,8 – 6,0)	HR = 0,84 (0,69 – 1,02), p=0,037	5,8 mnd (4,7 – 7,6) vs 5,3 mnd (4,9 – 6,3)	HR = 0,76 (0,58 – 1,01), p=0,029



Figur 4 KM kurver av PFS (BICR per RECIST v1.1) resultater for pembrolizumab monoterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi i Keynote-048 for PD-L1 CPS ≥ 1 (venstre) og PD-L1 CPS ≥ 20 (høyre) (10)



Figur 5 KM kurver av PFS (BICR per RECIST v1.1) resultater for pembrolizumab kombinasjonsterapi vs cetuximab kombinasjonsterapi i Keynote-048 for PD-L1 CPS ≥ 1 (venstre) og PD-L1 CPS ≥ 20 (høyre) (10)

KM PFS for hhv. pembrolizumab mono- og kombinasjonsterapi har noe ulike forløp. For kombinasjonsterapi følger KM PFS kurven for intervensjon og komparator hverandre de første 5 månedene, mens komparator sammenlignet med monoterapi viser større PFS gevinst de første 5 måneder før kurvene krysser hverandre. Dette er trolig knyttet til en noe raskende innsettende effekt av kjemoterapi sammenlignet med immunterapi.

#### Innsendt helseøkonomisk modell.

Det er levert to helseøkonomiske modeller:

- en for populasjonen behandlet med pembrolizumab monoterapi sammenlignet med EXTREME

- en for populasjonen behandlet med pembrolizumab kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME.

KM (Kaplan-Meier) data for PFS, ToT (time on treatment) og OS fra KN 048 studien inngår i modellen. Datagrunnlaget er avgrenset til PD-L1 CPS  $\geq 1$ , en subgruppeanalyse i henhold til markedsført indikasjon(15). Det er i tillegg mulig å velge data fra subgruppen PD-L1 CPS  $\geq 20$ . ToT KM data var komplette, de andre utfallsmålene må ekstrapoleres. Det er benyttet data fra siste datakutt i modellene.

### **PFS**

I KEYNOTE-048 ble PFSvurdert både av utprøver (INV) og av uavhengig komité (IRC). I de helseøkonomiske analysene er IRC PFS brukt. Basislinjen for analysen er tidspunkt for randomisering, og data ble samlet inn til progresjon, død eller sensurering.

#### Parametrisering av pembrolizumab monoterapi vs EXTREME

Det var ikke observert en PFS-gevinst for pembrolizumab versus EXTREME. Både log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualplott tyder på at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ikke er oppfylt for PFS. MSD tilpasset derfor framskrivingskurvene uavhengig av hverandre. MSD har brukt *piecewise*-framgangsmåten i sine overlevelsesanalyser. Med dette mente de å bruke Kaplan Meier-data og parametriske kurver. I modellen er det mulig å velge fullparametriserte kurver eller *piecewise*, der uke 52 er valgt som knutepunkt. Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC) viser tilnærma like god tilpasning for de seks alternative parametriseringskurvene (Weibull, eksponentiell, lognormal, log logistisk, Gompertz og generalisert gamma) når *piecewise* blir brukt. MSD har valgt å framskrive med eksponentiell funksjon fra knutepunktet (52 uker), og viser til AIC/BIC rangering og til NICEs DSU-teknisk støttedokument (17) som sier at dette er standard metode for *piecewise*-modellering.

#### Parametrisering av pembrolizumab kombinasjonsterapi vs EXTREME

Tester av PH-antagelsen tilsier at den heller ikke holder for kombinasjonsterapianalysen. Også her velger MSD *piecewise*-modellering, og bruker i sitt basecase samme knutepunkt (52 uker) og framskrivingskurver (eksponentiell) for kombinasjonsterapianalysen som for monoterapianalysen, med de samme begrunnelsene.

### **Legemiddelverkets vurdering - PFS**

Legemiddelverket mener *piecewise*-framskrivning der parametriseringsfunksjonen blir informert av data etter uke 52, gir større usikkerhet i framskrivningen enn fullparametriserte kurver. Stort konfidensintervall i denne siste delen av KM-kurven og tilnærmet identiske AIC og BIC støtter denne vurderingen. Latimer (17) skriver riktignok at eksponentiell funksjon er anbefalt for hvert segment i en *piecewise*-modellering, men at en slik modell er mindre informativ for ikke-observerte data og at framskrivningen må bestemmes av hvilken hasardrate som er forventet (konstant, monoton, unimodal). Valg av knutepunkt strider også med prinsippet om at dette skal settes i kurvens vendepunkt. Legemiddelverket skulle heller sett en modell der KM-data blir brukt sammen med en parametrisert hale for å få brukt så mye av informasjonen som mulig fra KM-data. Legemiddelverket velger derfor å fullparametrisere PFS-kurvene. Visuell inspeksjon av innsendte log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualplott støtter at PH-antagelsen kan forkastes for begge analysene. PFS er rimelig moden og Legemiddelverket legger stor vekt på

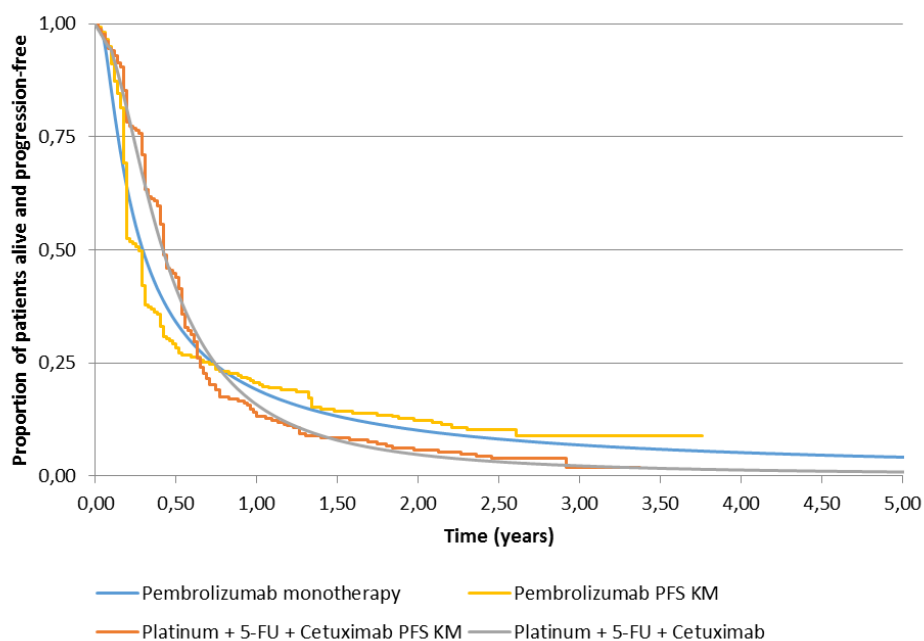
statistisk tilpasning. Legemiddelverket etterspurte, og fikk tilsendt, glattede plott av hasarden for KM-kurvvene og tilhørende parametriske funksjoner. MSD har brukt smoothed spline-estimer beregnet med *bshazard*-pakken i R, men har ikke oppgitt hvilke parametre eller antall knutepunkt som er brukt. Plottene gir likevel god støtte i valg av framskrivingsfunksjoner.

#### *Pembrolizumab monoterapi vs EXTREME*

Plot av hasarden for hver av armene og tilhørende hasardplot for hver av de parametriske funksjonene viser at det for begge behandlingsarmene er et tydelig vendepunkt i hasarden. Parametrisering med en konstant rate er derfor et mindre plausibelt valg. Visuell inspeksjon av de ulike kurvevalgene viser at generalisert gamma er best tilpasset intervensjonsarmen, og log logistisk til komparatorarmen. Begge disse valgene er også de best tilpassede alternativene basert på AIC og BIC.

Tabell 14: AIC og BIC for de ulike parametriseringene av PFS for pembrolizumab monoterapi og EXTREME

Funksjon	Pembrolizumab mono		EXTREME	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2 094,44	2 097,98	2 131,50	2 135,04
Weibull	2 070,53	2 077,63	2 129,97	2 137,05
LogNormal	1 990,33	1 997,43	2 105,55	2 112,63
LogLogistic	1 984,90	1 992,00	<b>2 081,93</b>	<b>2 089,01</b>
Gompertz	2 008,53	2 015,63	2 129,12	2 136,20
GenGamma	<b>1 957,16</b>	<b>1 967,80</b>	2 102,65	2 113,28



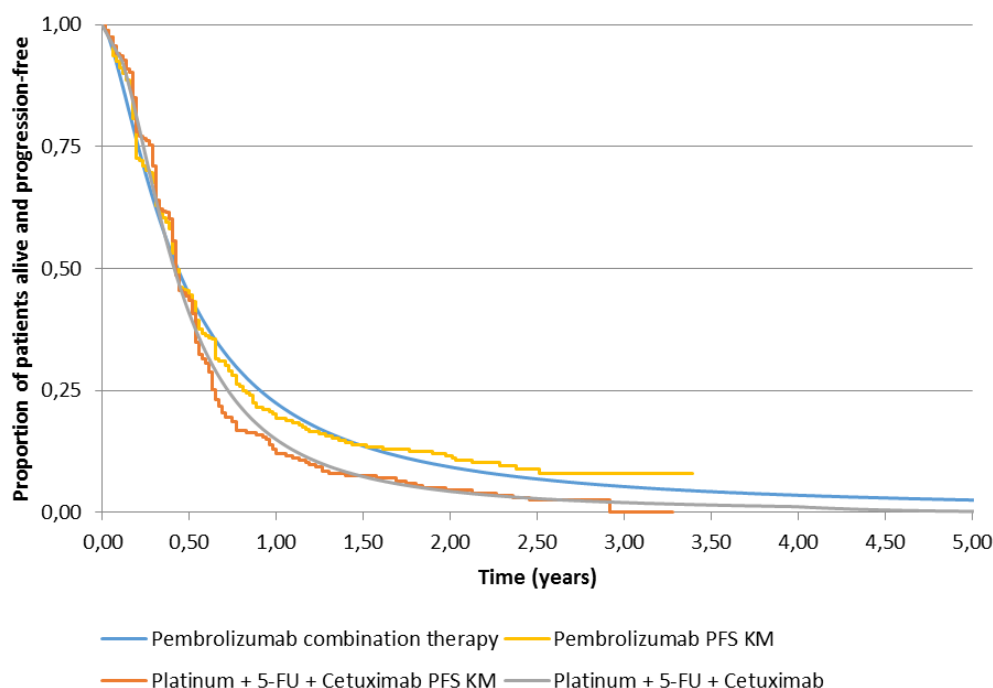
Figur 6: Legemiddelverkets parametriseringsvalg for PFS pembrolizumab monoterapi (generalisert gamma) vs EXTREME (log logistisk)

#### Pembrolizumab kombinasjonsterapi vs EXTREME

AIC og BIC for de fullparametriserte framskrivingskurvene av pembrolizumab kombinasjonsterapiarmen sammen med visuell vurdering av kurvene viser at loglogistisk funksjon er best tilpasning. Glattet plot av hasarden indikerer også først en økning og deretter avtagende hasard, og støtter dermed valg av loglogistisk funksjon. Valg av parametrisering av komparator er uendret, dvs loglogistisk i begge armer.

Tabell 15: AIC og BIC for de ulike parametriseringene av PFS for pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME

Funksjon	Pembrolizumab kombo		EXTREME	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 997,01	2 000,50	1 963,84	1 967,30
Weibull	1 995,69	2 002,66	1 958,81	1 965,72
LogNormal	1 964,20	1 971,18	1 948,33	1 955,25
LogLogistic	<b>1 956,14</b>	<b>1 963,12</b>	<b>1 925,87</b>	<b>1 932,79</b>
Gompertz	1 972,28	1 979,26	1 965,17	1 972,09
GenGamma	1 966,20	1 976,67	1 940,84	1 951,22



Figur 7: Legemiddelverkets valg av framskriving av PFS i kombinasjonsterapianalysen med LogLogistisk i begge armer

## OS

Ved cut-off i Keynote 048 var median OS 12,3 (10,8-14,3) måneder i monoterapiarmen, 10,3 (9,0-11,5) måneder i EXTREME-armen, og 13,6 (10,7-15,5) måneder i kombinasjonsterapiarmen. Rundt 30 % av pasientene i de to intervensjonsarmene var i live etter to år, mot 17 % i EXTREME-armen. MSD har brukt samme framgangsmåte og piecewise-modellering av totaloverlevelsen, men med cut-off ved 80 uker. Schoenfeld residualplott og log kumulative-hazardplott antyder at PH-antagelsen ikke er oppfylt, og MSD tilpasser parametriseringskurvene uavhengig av hverandre. Valg av framskrivingsfunksjon er tatt med utgangspunkt i AIC- og BIC-rangeringer, og MSD har valgt log logistisk-funksjon for begge armer i monoterapianalysen, og log-normal-funksjon for begge armer i kombinasjonsterapianalysen. Med unntak av generalisert gamma, som ikke kunne tilpasses monoterapiarmen, er AIC og BIC tilnærmet like for alle funksjonene. Som for PFS, ble smooth spline-estimer ettersendt av firma.

## Legemiddelverkets vurdering OS

Legemiddelverket velger også for OS å fullparametrisere kurvene for å best informere den ekstrapolerte delen av kurvene. Vi anerkjenner at det i noen tilfeller er fornuftig å benytte Kaplan-Meier-data direkte før videre parametrisering, men hvor lenge må veies opp mot å ha nok data til en robust ekstrapolering av de data som ikke er observert. I modellen er det bare mulig å velge fullparametrisering eller piecewise med parametrisering fra uke 80. Ved 80 uker er rundt 35 % i intervensjonsarmene mot i underkant av 25 % i komparatorarmen fremdeles i live (estimert av Legemiddelverket).

### Parametrisering av pembrolizumab monoterapi vs EXTREME

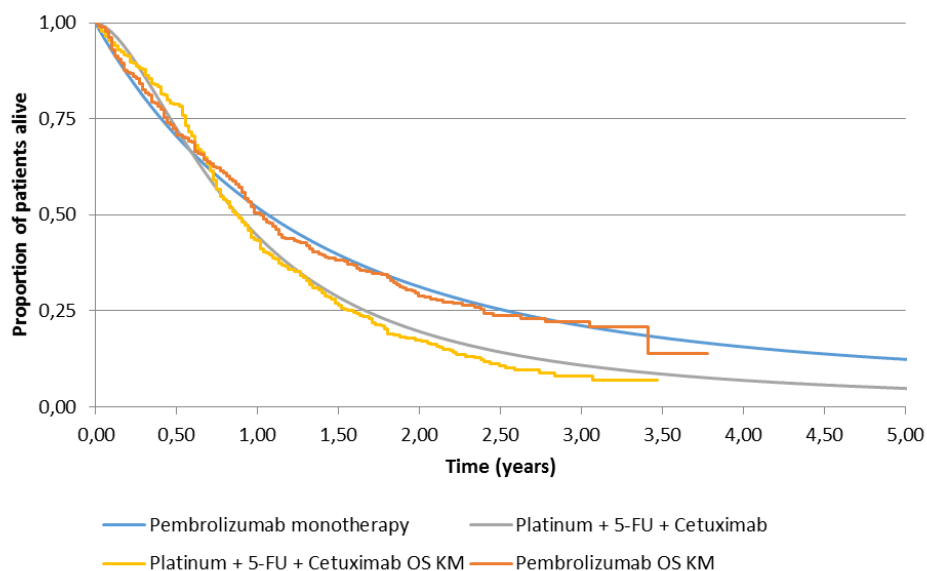
Smooth spline estimatet viser en jevnt avtagende hasardrate for pembrolizumabarmen, forenelig med Gompertz-funksjonen. Statistisk tilpasning etter AIC og BIC viser tilnærmet lik tilpasning for loglogistic, lognormal og Gompertz. Visuell inspeksjon av framskrivingskurvene sammen med formen på det glattede hasardestimatet, tilsier at Gompertz er det beste valget. Dette gir en forventet femårsoverlevelse på 12 % i PM armen, og 5 % i EXTREME armen. Etter 20 år er alle pasientene døde i EXTREME armen, mens 5 % av pasientene fremdeles er i live i PM armen. Det finnes ikke data som underbygger en slik antagelse om en relativt høy langtidsoverlevelse hos pasienter med ikke-kurabel, langt kommet sykdom. I metodevurderingen av nivolumab til bruk i andre linje ved samme sykdom var en tidshorisont på 15 år valgt, og Legemiddelverket vurderer at det i dette tilfellet er rimelig å legge til grunn den samme tidshorisonten for første linje, ettersom langtidsoverlevelsen er usikker.

I komparatorarmen øker hasardraten de første femti ukene, for deretter å avta. AIC og BIC-rangeringen viser tilnærmet lik statistisk tilpasning for Weibull, gengamma, og loglogistiske funksjoner. Visuell inspeksjon av tilpasning til KM-kurven viser at loglogistisk gir best gjengivelse, noe som også stemmer bra med formen på hasardplottet.

Tabell 16: AIC og BIC for de ulike parametriseringene av OS for pembrolizumab monoterapi og EXTREME

Funksjon	Pembrolizumab mono		EXTREME	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2 168	2 172	2 369	2 373
Weibull	2 168	2 175	2 361	2 368
LogNormal	2 161	2 168	2 394	2 401
LogLogistic	2 160	2 167	<b>2 366</b>	<b>2 373</b>
Gompertz	<b>2 162</b>	<b>2 169</b>	2 368	2 375
GenGamma	2 162	2 172	2 363	2 373





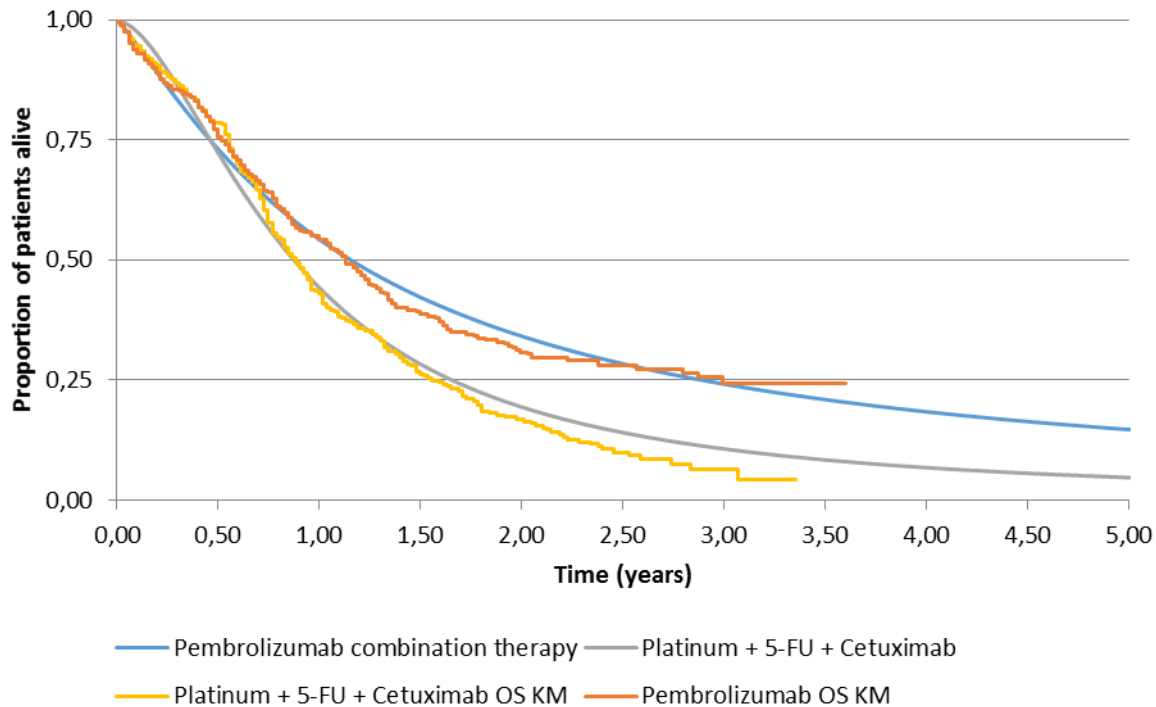
Figur 8: Legemiddelverkets valg av parametrisering av OS for pembrolizumab monoterapi (Gompertz) og EXTREME (log logistisk)

#### Parametrisering av pembrolizumab kombinasjonsterapi vs EXTREME

Ettersom kjemoterapi blir gitt i begge armene, er det forventet nokså lik form på KM-kurvene til de to armene i starten, og kurvene følger hverandre i rundt 8 måneder. Tester av statistisk tilpasning av de ulike parametriske funksjonene viser like god tilpasning med loglogistisk og Gompertz for kombinasjonsterapiarmen. Visuell inspeksjon av kurvene viser at loglogistisk bedre fanger opp forløpet i første del av KM-kurven enn Gompertz. Valg av loglogistisk gir samme framskrivingsfunksjon for begge armene og mindre risiko for at framskrivinga reflekterer forskjeller i funksjonenes egenskaper heller enn forskjeller i behandling. Formen på det plottede smoothed spline-estimatet, som viser en økende og deretter avtagende hasardrate, støtter også valget av loglogistisk over Gompertz.

Tabell 17: de ulike parametriseringene av OS for pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME

Funksjon	Pembrolizumab kombo		EXTREME	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 982	1 985	2 193	2 196
Weibull	1 981	1 988	2 183	2 190
LogNormal	1 981	1 988	2 224	2 231
LogLogistic	<b>1 973</b>	<b>1 980</b>	<b>2 196</b>	<b>2 203</b>
Gompertz	1 974	1 981	2 188	2 195
GenGamma	1 978	1 989	2 185	2 195



Figur 9: Legemiddelverkets valg av OS-framskriving for kombinasjonsterapianalysen (log logistisk for begge armene)

#### Legemiddelverkets vurderinger oppsummert:

- Behandlingsvarighet: KM data for ToT for pembrolizumab og cetuximab benyttes i Legemiddelverketsanalyse (slik som i MSD sitt base case).
- PFS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis generalisert gamma og loglogistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes loglogistisk i begge armer.
- OS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis Gompertz og log logistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes log logistisk i begge armer.
- Tidshorizonten endres fra 20 år og til 15 år.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen i KN 048 besto av hhv 587 og 563 pasienter som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Median eksponeringstid var 106,5 dager for pembrolizumab monoterapi, 176 dager for pembrolizumab kombinasjonsterapi og 148 dager for cetuximab kombinasjonsterapi (kilde dokumentasjonspakken).

Tabell 18 Bivirkninger uavhengig av årsak som oppsto hos  $\geq 15\%$  av de behandlede pasientene ved siste datakutt i KN 048 (11)

	Pembrolizumab alone (n=300)		Pembrolizumab with chemotherapy (n=276)		Cetuximab with chemotherapy (n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Blood and lymphatic system disorders	78 (26%)	20 (7%)	206 (75%)	131 (47%)	189 (66%)	113 (39%)
Anaemia	62 (21%)	14 (5%)	161 (58%)	70 (25%)	134 (47%)	49 (17%)
Neutropenia	6 (2%)	1 (<1%)	93 (34%)	49 (18%)	94 (33%)	61 (21%)
Thrombocytopenia	6 (2%)	1 (<1%)	79 (29%)	25 (9%)	71 (25%)	26 (9%)
Endocrine disorders	65 (22%)	5 (2%)	51 (18%)	2 (<1%)	22 (8%)	0
Hypothyroidism	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18 (6%)	0
Gastrointestinal disorders	170 (57%)	23 (8%)	228 (83%)	68 (25%)	239 (83%)	55 (19%)
Constipation	59 (20%)	1 (<1%)	102 (37%)	0	95 (33%)	4 (1%)
Diarrhoea	46 (15%)	2 (<1%)	78 (28%)	8 (3%)	99 (34%)	8 (3%)
Nausea	49 (16%)	0	141 (51%)	16 (6%)	147 (51%)	17 (6%)
Stomatitis	9 (3%)	0	74 (27%)	23 (8%)	81 (28%)	10 (3%)
Vomiting	33 (11%)	1 (<1%)	90 (33%)	10 (4%)	80 (28%)	8 (3%)
General disorders and administration site conditions	162 (54%)	22 (7%)	209 (76%)	62 (22%)	210 (73%)	40 (14%)
Asthenia	17 (6%)	3 (1%)	46 (17%)	9 (3%)	45 (16%)	9 (3%)
Fatigue	83 (28%)	9 (3%)	95 (34%)	20 (7%)	102 (36%)	14 (5%)
Mucosal inflammation	13 (4%)	4 (1%)	85 (31%)	27 (10%)	81 (28%)	15 (5%)
Pyrexia	38 (13%)	1 (<1%)	45 (16%)	2 (<1%)	35 (12%)	0
Investigations	107 (36%)	31 (10%)	154 (56%)	70 (25%)	158 (55%)	61 (21%)
Neutrophil count decreased	1 (<1%)	0	50 (18%)	30 (11%)	57 (20%)	37 (13%)
Platelet count decreased	3 (1%)	0	55 (20%)	15 (5%)	49 (17%)	10 (3%)
Weight decreased	44 (15%)	7 (2%)	44 (16%)	8 (3%)	60 (21%)	3 (1%)
White blood cell count decreased	4 (1%)	0	36 (13%)	15 (5%)	47 (16%)	26 (9%)
Metabolism and nutrition disorders	122 (41%)	43 (14%)	166 (60%)	74 (27%)	187 (65%)	71 (25%)
Decreased appetite	45 (15%)	3 (1%)	80 (29%)	13 (5%)	85 (30%)	10 (3%)
Hypokalaemia	23 (8%)	6 (2%)	32 (12%)	18 (7%)	53 (18%)	17 (6%)
Hypomagnesaemia	12 (4%)	0	44 (16%)	5 (2%)	116 (40%)	14 (5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	139 (46%)	34 (11%)	130 (47%)	37 (13%)	126 (44%)	20 (7%)
Cough	40 (13%)	0	53 (19%)	0	37 (13%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	96 (32%)	10 (3%)	98 (36%)	7 (3%)	235 (82%)	28 (10%)
Dermatitis acneiform	8 (3%)	0	1 (<1%)	0	83 (29%)	6 (2%)
Rash	30 (10%)	2 (<1%)	29 (11%)	1 (<1%)	111 (39%)	17 (6%)

Data are n (%). Adverse events are presented according to the Medical Dictionary for Regulatory Affairs system organ class.

**Table 3: Adverse events of any cause that occurred in  $\geq 15\%$  of participants in the as-treated population at the final analysis**

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab, evaluert på tvers av flere kliniske studier av pasienter med ulike solide tumorer, er hovedsakelig assosiert med immunrelaterte bivirkninger og karakterisert av fatigue, dårlig appetitt, kvalme, diare, forstoppelse, hoste, dyspné og ulike hudlidelser (kløe, utslett) (10).

I EPAR er det referert til at den totale sikkerhetsprofilen for pembrolizumab kombinasjonsterapi sammenlignet med cetuximab kombinasjonsterapi generelt er sammenlignbar, men at insidensen av alvorlige bivirkninger (SAE) og bivirkninger (AE) som ledet til dødsfall eller seponering av behandling var høyere for pembrolizumab kombinasjonsterapi (10). EMA har samlet vurdert at nytten av pembrolizumab kombinasjonsterapi var større enn risikoen for bivirkninger for pasientene med en PD-L1 score  $\geq 1$ .

For pembrolizumab monoterapi var det demonstrert en gunstigere bivirkningsprofil enn for cetuximab kombinasjonsterapi, med unntak av hypothyroidisme (10).

Hudbivirkninger (alle grader) var hyppigere for cetuximab kombinasjonsterapi (EXTREME) enn pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi med en insidens på 82 % sammenlignet med 32-36 % (10). Dette er også samsvarende med hva som er vist i EXTREME studien (7), hvor 9 % av EXTREME pasientene opplevde hudbivirkninger  $\geq$  grad 3, sammenlignet med  $> 1$  % av pasientene som mottok kjemoterapi alene.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I den helseøkonomiske modellen inngår alle behandlingsrelaterte bivirkninger (TRAE)  $\geq$  grad 3 med en insidens  $\geq 5$  % i minst en av armene. Bivirkninger er modellert for hver behandlingssyklus.

Tabell 19 Modellerte TRAE fra Keynote-048 for pembrolizumab monoterapi, -kombinasjonsterapi og cetuximab kombinasjonsterapi (Kilde MSD)

	Pembrolizumab monotherapy				Pembrolizumab combination therapy				Platinum + 5-FU + Cetuximab			
	Weekly rate of events				Weekly rate of events				Weekly rate of events			
	Mean	Default	SE	Default	Mean	Default	SE	Default	Mean	Default	SE	Default
Anaemia		0,0005		0,0100		0,0091		0,0100		0,0083		0,0100
Anorexia/weight loss		0,0002		0,0100		0,0018		0,0100		0,0014		0,0100
Asthenia/Fatigue		0,0009		0,0100		0,0040		0,0100		0,0029		0,0100
Calcium disorder		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Diarrhoea		0,0002		0,0100		0,0004		0,0100		0,0008		0,0100
Dyspnoea		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Febrile Neutropenia		0,0000		0,0100		0,0033		0,0100		0,0022		0,0100
Fever		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Hypotension		0,0000		0,0100		0,0004		0,0100		0,0000		0,0100
Infection		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Kalemia disorder		0,0002		0,0100		0,0013		0,0100		0,0023		0,0100
Leukopenia		0,0004		0,0100		0,0051		0,0100		0,0087		0,0100
Magnesium disorder		0,0000		0,0100		0,0004		0,0100		0,0018		0,0100
Metabolic		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Natremia disorder		0,0013		0,0100		0,0015		0,0100		0,0014		0,0100
Nausea/Vomiting		0,0000		0,0100		0,0033		0,0100		0,0036		0,0100
Neurosensory		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100		0,0000		0,0100
Neutropenia		0,0000		0,0100		0,0129		0,0100		0,0183		0,0100
Phosphatemia disorder		0,0000		0,0100		0,0003		0,0100		0,0000		0,0100
Platelet count disorder		0,0002		0,0100		0,0060		0,0100		0,0058		0,0100
Skin/rash		0,0005		0,0100		0,0002		0,0100		0,0040		0,0100
Stomatitis/mucosal inflammation		0,0005		0,0100		0,0077		0,0100		0,0042		0,0100

### Legemiddelverkets vurdering

Som man kan se av tabellen under, er det vesentlig flere bivirkninger ved kombinasjonsbehandling sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Bivirkninger som anemi, kvalme og nøytropeni kan foruten immunterapien også knyttes til den initiale 6 uker lange kjemoterapien, og det kan være ulike insidenser før og etter de første 6 ukene av kombinasjonsbehandling.

Tabell 20 De vanligste bivirkningene i ITT populasjonen av Keynote-048 for pembrolizumab kombinasjonsterapi (P+C), pembrolizumab monoterapi (P) og cetuximab kombinasjonsterapi (C) (10)

Unfavourable Effects		P+C	P	C
Drug-related anaemia	%	48.2	4	41.1
Drug-related nausea		44.9	4	45.6
Drug-related neutropenia		33	1	31.4
Drug-related hypothyroidism		12.7	13	0.3
Drug-related G3-5 AEs		71	16.7	69
Drug-related SAE		37	9	25.4
Drug-related deaths		3.6	1	2.8

I modellen er bivirkninger modellert med en ukentlig insidens som gjentas så lenge pasienten står på behandling med studiemedisin. Også bivirkningene knyttet til kjemoterapi vil dermed gjentas i modellen etter at kjemoterapien er avsluttet, det vil si, så lenge pasientene står på behandling med cetuximab eller pembrolizumab. I den innsendte modellene er nytteøstet knyttet til bivirkninger minimalt i begge armer, og påvirker også resultatene i svært liten grad. Det er modellert en forskjell i kostnader knyttet til bivirkninger på om lag 45 000 NOK mellom monoterapi og kombinasjonsterapi. Legemiddelverket etterspurte opprinnelig en oppdatering av modellen med engangskostnader for bivirkninger, men ettersom en slik oppdatering ifølge MSD ville være svært omfattende å gjøre, og de var mulig å belyse effekten av å redusere forskjellen mellom armene for disse kostnadene, har Legemiddelverket godkatt innsendt modellering av bivirkninger. Effekten av variasjon av disse kostnadene vil bli belyst i sensitivitetsanalyser.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I KN 048 ble HRQoL samlet inn ved hjelp av EORTC QLQ-30, EORTC QLQ-H&N35 og EQ-5D. EQ-5D var et prespesifisert eksplorativt utfallsmål, men denne informasjonen ble kun samlet inn fra ITT populasjonen/PRO FAS populasjonen. MSD angir at færre av pasientene i studiene ga input til disse dataene etter hvert som de kom i gruppen progrediert sykdom.

I firmaets innsendte base case er det lagt til grunn nyttevekter basert på en «mixed regression model». I følge firmaets beskrivelse er nyttevektene for de ulike stadiene og hendelsespesifikke nyttetap basert på en lineær «fixed effects» regresjonsmodell basert på EQ-5D data fra KN 048. Det angis at regresjonsanalysen inkluderer kovariaten Grad  $\geq 3$  TRAEs, samt sentrale baseline kovariater i form av kjønn og ECOG skår. Det er også inkludert en kategorisk variabel knytta til tid-til-død. I følge tabellene i innsendte dokumentasjonspakke, samt angivelse i modell ser det ut som om disse kategoriene knyttet til antall dager til død (DTD) er delt opp i følgende: 180 – 365 dager tid død/DTD, 90 – 180 DTD, 60 – 90 DTD, 30 – 60 DTD og 0 – 30 DTD. I modellen for pembrolizumab i kombinasjonsbehandling er disse nyttetapene hhv. 0, 0,0495, 0,1608 og 0,316.

Det er ikke inkludert aldersjustering av nyttevektene i modellen. Firma argumenter for at å inkludere en slik alderjustering av nyttevektene vil medføre en dobbelttelling av nyttetap for pasienter som lever lenger- ettersom de allerede får en nyttetap knyttet til DTD-nyttetapet.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Firma har lagt til grunn nyttevekter basert på en «fixed effect regression model» for disse dataene.

I modellen er det lagt til grunn følgende nyttevekter i de ulike stadiene:

Tabell 21 Nyttvekter i firmaet sitt base case (kilde: innsendt modell- basert på regresjonsmodell)

	Default
Progression-free survival	0,76
Progressed disease	0,70
Death	0,00

Det er i tillegg inkludert «time-to-death disutilities». Det vil si nyttetap som beregnes basert på tid til død. Det er ikke inkludert alderjustering av nyttevektene.

Tabell 22 Nyttetap knyttet til tid til død. Firmaet sitt base case (kilde: innsendt modell)

180-365 days prior to death	0,00
90-180 days prior to death	0,05
60-90 days prior to death	0,16
30-60 days prior to death	0,16
0-30 days prior to death	0,32

Det er mulig å endre nyttevektene i modellen til de gjennomsnittlige verdiene fra KN 048, men også ved denne modelleringen er det inkludert nyttetap knyttet til tid til død, og det er ikke inkludert aldersjustering av nyttevektene.

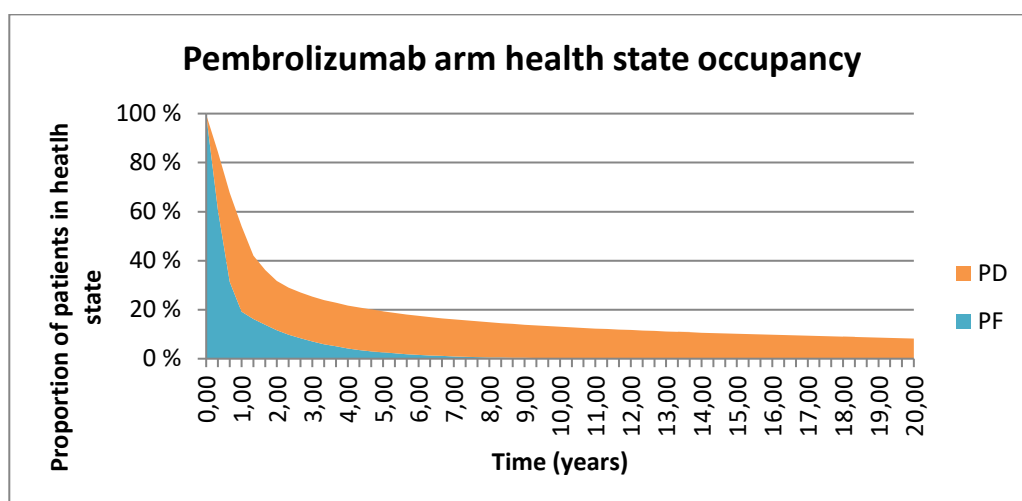
Tabell 23 Nyttvekter for stadiene i modellen når gjennomsnittsverdier fra studien velges (kilde: innsendt modell)

Progression-free survival	0,77
Progressed disease	0,67
Death	0,00

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er en styrke at det benyttes nyttevekter hentet fra KN 048 som er innhentet ved bruk av EQ-5D. Legemiddelverket kan ikke se at det er fremlagt argumenter som taler for at det er nødvendig å bruke en regresjonsmodell til å estimere de stadiespesifikke nyttevektene, når det foreligger gjennomsnittlige verdier fra studien. Legemiddelverket kan ikke se hvilken verdi som tilføres disse dataene ved å bruke en regresjonsmodell i stedet for å bruke dataene mer direkte, og velger derfor å legge til grunn de gjennomsnittlige verdiene fra studien. ICER endres lite av denne endringen, og hvordan resultatene i modellen påvirkes av å bruke nyttevektene fra regresjonsmodellen vil belyses i en sensitivitetsanalyse.

Legemiddelverket er ikke enig i at å inkludere nyttetap knyttet til tid-til-død, veier opp for aldersjustering av nyttevektene. En slik modellering vil ikke ta høyde for at langtidsoverlevende vil oppleve et nyttetap i forbindelse med økende alder, slik som normalbefolkningen opplever. Figur 10 under viser hvordan en rekke pasienter i modellen lever opp mot 20 år, og det vurderes ikke som rimelig at deres nyttetap først inntreffer det siste året før død.



Figur 10 Fordeling av pasientene i Pembrolizumab kombinasjonsterapi- armen over tid i modellen Kilde: innsendt modell med 20 års tidshorisont. Merk at Legemiddelverket har valgt 15 års tidshorisont i sin hovedanalyse.



Legemiddelverket endrer nyttevektene i modellen. Basert på vurderingen det er redegjort for over, endres nyttevektene til gjennomsnittelige verdier, tid-til-død nyttetapene ekskluderes og det inkluderes aldersjustering av nyttevektene. Sistnevnte endring har firma selv inkludert i en ettersendt modell etter anmodning fra Legemiddelverket.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

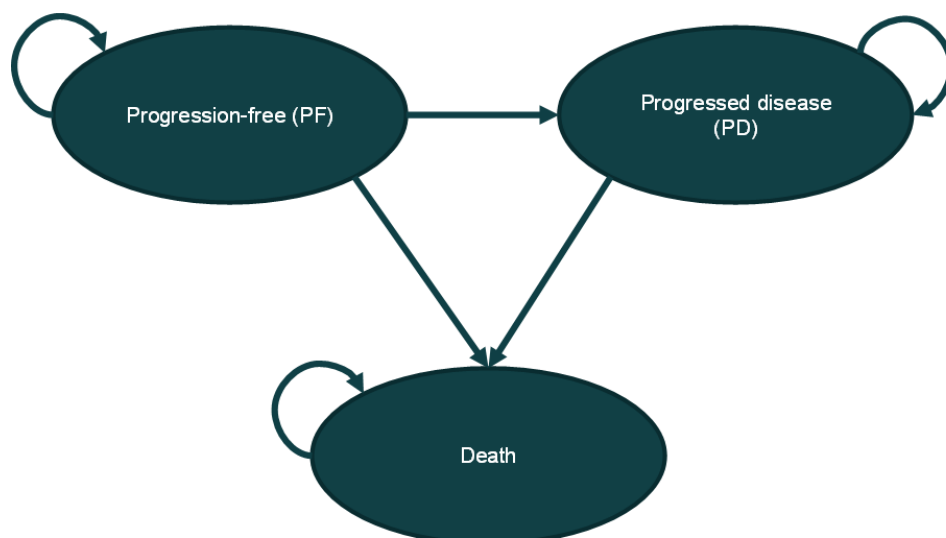
I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi med behandling med cetuximab + platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi. Den aktuelle behandlingslinjen i analysen er førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals (m/r HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ .

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse. Det er levert en modell som undersøker kostnadseffektiviteten til pembrolizumab i monoterapi (PM), og en modell som undersøker kostnadseffektiviteten til pembrolizumab i kombinasjon (PK) med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Den innsendte modellen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen består av tre gjensidig ekskluderende stadier som vist i Figur 11. Modellen er kohortebasert, og har en sykluslengde på 7 dager (1 uke).



Figur 11 Illustrasjon over modellstruktur (kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

Stadiene i modellen er:

- PF/progresjonsfri sykdom. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon. Alle pasientene starter i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0).
- PD/progredierte sykdom. I dette stadiet har pasienten progresjon i sin sykdom.
- Død. Dette stadiet er absorberende.

Pasientene må oppholde seg i en av de tre stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Andelen som befinner seg i de ulike stadiene beregnes basert på de kumulative sannsynlighetene for å være progresjonsfri eller i live gjennom modellens tidsforløp. Disse sannsynlighetene er basert på effektdata (PFS og OS) fra den kliniske studien Keynote 048. Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdata for å modellere hele modellens tidshorisont.

Det er mulig å endre intervensjonsarmen i modellen og veksle mellom:

- a) **Pembrolizumab i monoterapi** vs. cetuximab + platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi.
- b) **Pembrolizumab i kombinasjon** med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi vs. cetuximab + platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi.

Modellen er sykluskorrigert vha. «Simpsons 1/3rd rule».

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Modelltypen er en type som er vanlig å bruke til å modellere langtkommen kreftsykdom. Modellen er tilstrekkelig transparent og fleksibel til at Legemiddelverket har kunnet validere den og undersøke effekten av å justere ulike input og andre parametere i modellen på en adekvat måte.

Legemiddelverket godtar innsendte modell.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen har et helsetjenesteperspektiv, tidshorisonten er 20 år og diskonteringsraten for både helsenytte og kostnader er 4%.

Legemiddelverket godtar analysens perspektiv og diskonteringsrate, men endrer tidshorisonten til 15 år (jfr. Kapittel 3.4.1).

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Behandlingstiden med pembrolizumab og cetuksimab er basert på ToT fra Keynote 048, men for pembrolizumab er den begrenset til maks. 24 måneder. For platinumbasert terapi er det lagt til grunn maksimalt 6 behandlingssykluser. Firma legger til grunn bruk av 100 mg hetteglass av pembrolizumab i sin innsendte analyse. Denne dosen har imidlertid ikke blitt lansert, og Legemiddelverket legger derfor til bruk av 4 x 25 mg for en dosering på 100 mg pembrolizumab.

Det er modellert kostnader for påfølgende terapier. Kostnaden er inkludert som en engangskostnad ved overgang til PD.

I modellen har MSD inkludert følgende fordeling av etterfølgende behandlinger:

Tabell 24 Modellert etterfølgende behandling for pembrolizumab monoterapi og EXTREME, kilde MSD sin innsendte modell

Fra Til	Pembrolizumab monoterapi	Platinum + 5-FU + Cetuximab
Docetaxel	5,59 %	19,38 %
Paclitaxel	9,31 %	20,87 %
Platinum + paclitaxel	14,90 %	10,43 %
Methotrexate	7,45 %	8,20 %
Platinum + 5-FU	11,17 %	0,00 %
Cetuximab	7,45 %	8,20 %
Platinum + cetuximab + 5-FU	19,87 %	0,00 %
Carboplatin + cetuximab + paclitaxel	0,00 %	0,00 %
Nivolumab	0,00 %	25,34 %

Tabell 25 Modellert etterfølgende behandling for pembrolizumab kombinasjonsterapi og EXTREME, kilde MSD sin innsendte modell

Fra Til	Pembrolizumab kombinasjonsterapi	Platinum + 5-FU + Cetuximab
Docetaxel	9,17 %	17,67 %
Paclitaxel	19,18 %	19,03 %
Platinum + paclitaxel	7,51 %	9,51 %

Methotrexate	10,84 %	7,47 %
Platinum + 5-FU	4,17 %	0,00 %
Cetuximab	12,51 %	7,47 %
Platinum + cetuximab + 5-FU	7,51 %	0,00 %
Carboplatin + cetuximab + paclitaxel	0,00 %	23,10 %
Nivolumab	0,00 %	8,15 %

MSD oppgir at fordelingen mellom ulike etterfølgende behandlinger og behandlingsvarighet er hentet fra KN 048. Ved siste datakutt (FA) hadde om lag halvparten av pasientene mottatt etterfølgende behandling. MSD oppgir at de har valgt ut de fem etterfølgende behandlingene med størst bruk for hver intervensjonsarm, og i tillegg nivolumab som er i bruk i norsk klinisk praksis. På tidspunktet for siste datakutt var OS data relativt modne, og eventuell effekt av etterfølgende behandling er trolig fanget opp.

Legemiddelverket kan ikke se at påfølgende behandling med PD-L1/PD-1 hemmer er inkludert i modellen for intervensjonsarmene modellen for verken PM eller PK. Legemiddelverket valgte på å bakgrunn av data fra studiene å inkludere dette i analysen.

Tabell 26 Etterfølgende behandling for ITT populasjonen i KN 048 (11)

Anticancer Therapy	Second Interim Analysis			Final Analysis		
	Pembrolizumab (N=301)	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=281)	Cetuximab-Chemotherapy (N=300)	Pembrolizumab (N=301)	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=281)	Cetuximab-Chemotherapy (N=300)
Any*	140 (47%)	107 (38%)	156 (52%)	148 (49%)	115 (41%)	159 (53%)
Chemotherapy	131 (44%)	92 (33%)	112 (37%)	138 (46%)	99 (35%)	116 (39%)
EGFR inhibitor	69 (23%)	46 (16%)	19 (6%)	73 (24%)	51 (18%)	20 (7%)
Kinase inhibitor	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)
Immune checkpoint inhibitor	13 (4%)	15 (5%)	73 (24%)	17 (6%)	18 (6%)	75 (25%)
Anti-PD-1 or PD-L1	13 (4%)	14 (5%)	72 (24%)	17 (6%)	17 (6%)	74 (25%)
Anti-CTLA-4	1 (<1%)	0	6 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Anti-B7-H3	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Anti-TIGIT	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
Other immunotherapy	2 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Other	2 (<1%)	3 (1%)	5 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)

\* Participants may have received more than one subsequent anticancer therapy overall or of a specific category.

I norsk klinisk praksis kan det i følge klinikere Legemiddelverket har konferert være aktuelt å gi både cetuximab og nivolumab i andre linje til pasienter som ikke tidligere har mottatt dette. Det kan også være aktuelt etter en pause å starte med PD-L1/PD-1 hemmer (jfr kapittel 3.2. angående reintroduksjonsforsøk). Tabellen over viser at EGFR hemmer (cetuximab) ble gitt etterfølgende til opptil 24 % av studiepasientene, og Legemiddelverket mener at det er naturlig å inkludere kostnader for cetuximab på lik linje med kostnader for PD-L1 hemmeren nivolumab (opptil 25 % av pasientene fikk etterfølgende PD-1 eller PD-L1 hemmer). Dette har firma etter anmodning fra Legemiddelverket ettersendt og inkludert i sin modell og helseøkonomiske analyse.

Det er lagt til grunn svinn i innsendt analyse, at hetteglass ikke kan deles.

Det er inkludert en kostnad forbundet med oppfølging i terminal fase, pluss inkludert reduksjon i HRQoL den siste levetiden.

Tabell 27 Oversikt over kostnader og ressursbruk i modellens stadier (kilde: innsendt dokumentasjonspakke. I denne tabellen er det lagt til grunn maks. AUP priser uten MVA.

Costs	Cost per cycle
Drug acquisition costs	Pembrolizumab monotherapy: kr 20,250 Pembrolizumab combination therapy: 20,967 EXTREME (mono/combo average profile): 9,991
Drug administration costs	Administration of simple chemotherapy: kr 1384 Administration of prolonged infusion: kr 2367
PD-L1 testing costs	PD-L1 testing cost: kr 938 per patient
Disease management costs	Progression free: kr 1,313 Progressed disease: kr 488
One-off costs for disease progression and terminal care	Disease progression: kr 3,392 Terminal care: kr 33,758

Testkostnadene for PD-L1 testing av svært liten betydning for IKER. Dersom disse ekskluderes synker ICER med om lag 1000 NOK.

Modellert behandlingsvarighet er basert på ToT data fra Keynote 048. Det var ikke nødvendig å ekstrapolere disse dataene ettersom alle pasientene har avsluttet sin behandling og dataene var komplette.

Det er inkludert kostnader til administrasjon av legemidlene, spesifikt for hver av armene i modellene. For pembrolizumab kombinasjonsterapi er det lagt til en administrasjonskostnad på 2 367,00 NOK per dose pembrolizumab og 4 151, 82 NOK per dose 5-FU i pembrolizumab armen. I komparatorarmen er det inkludert en administrasjonskostnad på 1 384 NOK per dose cetuximab, og 6 519 NOK per dose 5-FU. Legemiddelverket har endret til en kostnad på 3 039 NOK per i.v. i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, og doseringshyppighet i tråd med SPCene.

Forbruket av helsetjenester i de ulike stadiene, PFS og PD, er basert på tall fra Nash-Smyth *et al* som ble presentert i posterform på ISPOR i 2015 (18). I denne studien presenteres data for pasienter med metastatisk HNSCC som har mottatt tre eller flere systemiske behandlinger.

I denne posteren er det samlet inn informasjon retrospektivt om bruk av ulike helsetjenester, delt opp etter følgende tider i sykdomsforløpet:

A: Før mestastatisk sykdomsdiagnose ble gitt

B: Etter metastatisk diagnose, men før systemisk behandling ble avsluttet

C: Etter av systemisk behandling for metastatisk sykdom ble avsluttet, inntil død

Slik Legemiddelverket vurderer dette er ikke del B og del C overførbare til stadiene PFS og PD i den innsendte modellen. I modellen vil pasientene kunne få flere påfølgende systemiske behandlinger etter stadiet PFS i modellen. Legemiddelverket er derfor usikre på hvor godt egnet tallene for forbruk av helsetjenester etter avsluttet systemisk behandling er egnet til å modellere forbruk av helsetjenester fra andrelinje og utover, dvs. stadiet PD. I modellen er det en rimelig stor forskjell i ukentlige kostnader for stadiene PFS, 1312 NOK, og PD 488 NOK, og Legemiddelverket vurderer det som usikre anslag basert på kilden det henvises til. Det er positivt at det legges til grunn data som er samlet inn spesifikt for HNSCC, men å bruke data for pasienter som har avsluttet systemisk behandling til å anslå forbruket av helsetjenester fra andrelinje med behandling og utover, stiller Legemiddelverket seg kritisk til.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar de fleste kostnadsestimatene, men har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- kostnader til påfølgende behandling med immunterapi og cetuximab inkluderes i analysen, i tråd med forbruket observert som påfølgende behandling i KN 048.

Det er i tillegg knyttet en del usikkerhet til forbruket av helsetjenesten i stadiene i modellen. Disse kostnadene har ikke blitt validert i denne utredningen, og kan ikke uten videre legges til grunn i andre fremtidige metodevurderinger.

Legemiddelverket godtar med de ovennevnte endringer innsendte kostnadsestimat.

## **4.2 RESULTATER**

### **4.2.1 Firmaets base caseanalyse**

Under presenteres resultater fra firmaets innsendte analyse. Dette er resultater fra en oppdatert analyse/modell der det er inkludert aldersjustering av nyttevektene.

Resultater fra firmaets innsendte analyse for pembrolizumab i monoterapi (PM):

Tabell 28: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks.AUP pris uten mva.

	pembrolizumab monoterapi	platinim + 5FU + certuximab	Differanse
Totale kostnader	831 654	533 779	297 875
Totale QALYs	1,66	0,95	0,71
Totale leveår	2,36	1,33	1,03
Merkostnad per vunnet QALY			420 326
Merkostnad per vunnet leveår			288 952

Resultater fra firmaets innsendte analyse for pembrolizumab i kombinasjonsterapi (PK):

Tabell 29 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks.AUP pris uten mva.

	pembrolizumab kombinasjonsterapi	platinim + 5FU + certuximab	Differanse
Totale kostnader	995 564	541 314	454 250
Totale QALYs	2,08	0,90	1,18
Totale leveår	2,98	1,25	1,73
Merkostnad per vunnet QALY			384 241
Merkostnad per vunnet leveår			262 199

#### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har på bakgrunn av en vurdering av firmaets innsendte analyse, gjort følgende endringer:

- PFS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis generalisert gamma og log logistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes log logistisk i begge armer.
- OS: Legemiddelverket endrer til fullparametrisering.
  - o For pembrolizumab monoterapi vs. EXTREME benyttes henholdsvis Gompertz og log logistisk.
  - o For pembrolizumab kombinasjonsterapi vs. EXTREME benyttes log logistisk i begge armer.



- Tidshorizonten endres fra 20 år og til 15 år.
- Nyttevektene endres fra estimert ved hjelp av en regresjonsmodell til gjennomsnittlige verdier. Det er også ekskludert nyttetap knyttet til tid til død.
- Administrasjonskostnader er oppdatert i henhold til Legemiddelverkets enhetsdatabase.
- Kostnader til etterfølgende behandling er oppdatert slik at disse behandlingene modelleres i tråd med hva som ble observert i Keynote 048.
- Legemiddelprisene er oppdatert med gjeldende LIS AUP der det er relevant.

Tabell 30 Oversikt over endringer fra firmaets innsendte base case til legemiddelverkets hovedanalyse. Endringene legges til hverandre nedover i tabellen.

Parameter	Innsendt analyse	Endring	PM IKER / endring fra base case	PK IKER/ Endring fra base case
<b>Firmaets innsendte base case</b>			<b>420 000 / -</b>	<b>384 000 /-</b>
Parametrisering av OS	Spline modell	Fullparametrisert	498 000 / + ca. 80.000	636 000/ ca- + 280 000
Parametrisering av PFS	Spline modell	Fullparametrisert	501 000 / Marginal endring	636 000/ Marginal endring
Nyttevekter	Basert på regresjonsmodell	Stadiespesifikke nyttevekter	506 000 / Marginal endring	656 000/ + ca 20 000
Nyttevekter	Inkludert nyttetap knyttet til tid-til-død	Ekskludert tid-til-død nyttetap	507 000/ Marginal endring	658 000/ Marginal endring
Tidshorizont	20 år	15 år	573 000/ + ca 65.000	708 803/ + ca. 50 000
Administrasjonskostnader knyttet til legemiddelbruk	Ulike administrasjonskostnader til forskjellige i.v. behandlinger	Satt lik kostnad for alle i.v behandlinger og endret forbruk til å gjenspeile doseringsregime angitt i SPC.	571 000/ Marginal endring	682 000/ - ca. 25 000
Påfølgende behandling	Ingen i intervensjonsarmen får påfølgende behandling med immunterapi	Inkluderer 6 % påfølgende behandling med immunterapi(nivolumab) i intervensjonsarm	589 000/ + ca. 18 000	697 000/ + ca. 15.000
Påfølgende behandling	Ingen i intervensjonsarmen får påfølgende behandling med cetuximab	Inkludere bruk av cetuximab hos om lag 20 % PK og 28 % PM av pasientene i intervensjonsarmen	620 000/ + ca 30 000	705 000/ + ca. 8 000

<b>SLV sin hovedanalyse basert på maks AUP</b>			<b>620 000</b>	<b>705 000</b>
Oppdaterte legemiddelpriser	Maks AUP	LIS AUP der aktuelt, ellers oppdatert til gjeldende maks AUP	██████████ ██████████	██████████ ██████████
<b>SLV sin hovedanalyse basert på LIS priser, der relevant</b>			██████████	██████████

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse for pembrolizumab i monoterapi:

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

	Pembrolizumab i monoterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	870 269	552 329	317 940
Totale QALYs	1,53	1,01	0,51
Totale leveår	2,16	1,41	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			619 545
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			430 626

Tabell 32 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på LIS priser der relevant, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab monoterapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	1,53	1,01	0,51
Totale leveår	2,16	1,41	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			██████████

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse for pembrolizumab i kombinasjonsterapi:

Tabell 33: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab kombinasjons- terapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 026 371	591 435	434 955
Totale QALYs	1,61	0,99	0,62
Totale leveår	2,32	1,41	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			704 497
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			476 066

Tabell 34 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på LIS priser uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab kombinasjons- terapi	EXTREME	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████	██████	██████
Totale QALYs	1,61	0,99	0,62
Totale leveår	2,32	1,41	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			██████

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Tabell 35 Enveis sensitivitetsanalyser basert på SLV sine hovedanalyser for PM og PK. **Analysene er basert på maks AUP uten mva.**

	SLV sin hovedanalyse	Endring	PM	PK
<b>SLV sin hovedanalyse basert på maks AUP</b>			<b>620 000</b>	<b>705 000</b>
Kostnader knyttet til bivirkninger	Kostnader til bivirkninger følger behandlingsperioden til pembrolizumab eller cetuximab	Kostnader til bivirkninger satt til 0	706 000 /ca. + 100.000	711 000/ Marginal endring
Nyttevekter	Gjennomsnittlige nyttevekter for de ulike stadiene	Stadienyttevekter basert på estimat fra en regresjonsmodell	614 000/ Marginal endring	682 000/ - ca. 23 000
Stadiekostnader PFS	1.312 NOK per sykkus	Redusert med 50 %	602 000/ - ca. 20 000	691 000/ Marginal endring
Stadiekostnader PD	488 NOK per syklus	Doblet sum per syklus	644 000/ + ca. 20 000	720 000/ + ca. 15 000

#### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (**maks.AUP uten mva**) er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med EXTREME:

620 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

705 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. 430 000 NOK og 480 000 NOK for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Dersom gjeldende **LIS AUP uten mva** legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse, blir resultatene som følger:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i monoterapi

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i kombinasjonsterapi

Kostnaden per vunnet leveår er hhv. ██████████ og ██████████ for pembrolizumab i monoterapi og pembrolizumab i kombinasjonsterapi

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med HNSCC med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag [REDACTED] inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket har metodevurdert pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi (pembrolizumab + platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil) i førstelinjehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals. Vurderingene er i henhold til markedsført indikasjon avgrenset til PD-L1 positive pasienter<sup>5</sup>. Behandlingene er sammenlignet med EXTREME (platinumholdig kjemoterapi, 5-fluorouracil og cetuksimab) i to kostnad-per-QALY-analyser: en for pembrolizumab monoterapi og en for kombinasjonsterapi.

Aktuelle medikamentelle behandlinger i første linje i norsk praksis omfatter per i dag kombinasjonsbehandlinger som EXTREME, eller monoterapier med cetuksimab eller lavdose metotreksat.

*Legemiddelverket har vurdert nytte:*

De innsendte analysene er basert på KN 048 studien. I denne trearmede studien ble effekt og sikkerhet av pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi sammenlignet med EXTREME, og det ble observert en statistisk og klinisk signifikant forlenget totaloverlevelse (OS) hos PD-L1 positive pasienter; median OS for pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi var henholdsvis 12,3 og 13,6 måneder, mens median OS i EXTREME armen var om lag 10,3 måneder. Det er ikke vist noen signifikante forskjeller for progresjonsfri overlevelse (PFS).

*Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 620 000 og 700 000 NOK (maks AUP uten mva) for henholdsvis pembrolizumab monoterapi og kombinasjonsterapi. IKER basert på gjeldende LIS priser er hhv. [redacted] og [redacted] for de to analysene. IKER for pembrolizumab kombinasjonsterapi er høyere enn for monoterapi. Dette skyldes først og fremst at de samlede legemiddel- og administrasjonsutgiftene er høyere for kombinasjonsterapi hvor også kjemoterapi gis. Kombinasjonsterapi er ifølge det kliniske fagmiljøet spesielt relevant ved hurtigvoksende tumor og/eller stort eller truende tumorvolum, og da spesielt til pasienter som kan tåle kjemoterapiens bivirkninger og samtidig nyttiggjøre seg av dens noe mer hurtig innsettende effekt. Monoterapi er relevant for pasienter som ikke vil tåle kjemoterapi og/eller som ikke antas å ville få særlig mereffekt av denne.

Resultatene i Legemiddelverkets analyser sier altså noe om kostnadseffektiviteten ved å bytte cetuksimab med pembrolizumab i kombinasjonsbehandling, disse resultatene er drevet av at pembrolizumab kombinasjonsbehandling gir forlenget overlevelse sammenlignet med EXTREME. I tillegg er det presentert et alternativ med pembrolizumab monoterapi for de tilfellene hvor behandlende onkolog er usikker på nytte vs. risiko for den enkelte pasient av å gi samtidig kjemoterapi.

---

<sup>5</sup> CPS $\geq$ 1

*Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

For den aktuelle populasjonen behandlet med EXTREME er det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 13 og 18 QALY. Dette spennet skyldes at legemiddelverket har lagt til grunn et aldersspenn i alvorlighetsberegningen.

*Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i modne PFS og OS data, men det er likevel knyttet noe usikkerhet til framskriving av effekt, og da særlig OS i et livstidsperspektiv. Legemiddelverket har valgt å fullparametrisere overlevelseskurvene, og slik benytte all informasjonen fra KM-dataene i de statistiske antagelsene for effekt fram i tid. Sammenlignet med den metoden MSD har benyttet for framskriving av effekt øker IKER betydelig i Legemiddelverkets analyse, særlig for pembrolizumab kombinasjonsterapi (IKER øker med om lag 280 000 NOK), men samtidig mener Legemiddelverket at usikkerheten rundt størrelsesorden av IKER reduseres.

I studien ble pasientene fulgt i median 10 - 13 måneder, noe som vurderes som relativt kort når analysens tidshorisont i MSD sitt basecase er på 20 år. Legemiddelverket vurderer at en tidshorisont på 15 år reduserer usikkerheten i et langtidsperspektiv, og har benyttet dette i sin hovedanalyse. Å korte ned tidshorisonten med fem år øker IKER med om lag 50 000 – 65 000 NOK.

Legemiddelverket mener at komparator fra KN 048 studien, EXTREME, er relevant for norske forhold og at effektestimaterne som ble observert i studien er overførbare til norsk klinisk praksis. Avhengig av pasientens alder, almentilstand og tumorbyrde, kan imidlertid også andre behandlinger enn EXTREME være aktuelle å erstatte i norsk klinisk praksis. Dette betyr at den helseøkonomiske modellen som er basert på KN 048 studien, *ikke* omfatter pasienter som man antar at er for dårlige til å kunne behandles med slik kombinasjonsbehandling i Norge. Basert på relevant litteratur og innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at også sykere pasienter med en dårligere prognose kan ha nytte av pembrolizumab monoterapi, men at relativ effekt (både rene effektstørrelser og forholdet mellom disse) i norsk praksis vil kunne være av en annen størrelsesorden enn det som er vist i KN 048. Dette har ikke vært mulig å beregne i innsendt analyse. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om det er vesentlig forskjell i IKER for denne gruppen pasienter sammenlignet med den gruppen som er inkludert i innsendte analyser.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Basert på data og antagelser som angitt i denne utredningen, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag [REDACTED] inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Oppsummert mener Legemiddelverket at det er knyttet betydelig mindre usikkerhet til egen hovedanalyse hvor det er benyttet fullparametrisering og en kortere tidshorisont enn i MSD sitt basecase. Legemiddelverket mener at overførbareheten av resultatene fra analysen til norske pasienter som i dag mottar kombinasjonsbehandling er god. Sykere pasienter som i dag ikke mottar kombinasjonsbehandling

har trolig en annen prognose. Sykere pasienter kan ha nytte av pembrolizumab monoterapi, men relativ effekt for denne populasjonen kunne ikke beregnes.

Statens legemiddelverk, 08-10-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Reidun Os Husteli  
Tove Ragna Reksten  
Camilla Hjelm  
saksutredere



## REFERANSER

---

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for hode-halskreft,. [https://www.legeforeningen.no/contentassets/fa6c919b09794f4694067b52cdd37b1f/15\\_5606-15hoering-nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-hode-halskreft-med-vedlegg.pdf2020](https://www.legeforeningen.no/contentassets/fa6c919b09794f4694067b52cdd37b1f/15_5606-15hoering-nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-hode-halskreft-med-vedlegg.pdf2020).
3. Oncolex. Kreft i hode-halsregionen. 2015.
4. Norsk Legemiddelhandbok. Kapittel L2.3.7.2 Pembrolizumab. 2018.
5. EMA. Preparatoromtale for Keytruda. 2019.
6. Helsedirektoratet. Høring: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for hode-halskreft,. [https://www.legeforeningen.no/contentassets/fa6c919b09794f4694067b52cdd37b1f/15\\_5606-15hoering-nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-hode-halskreft-med-vedlegg.pdf2019](https://www.legeforeningen.no/contentassets/fa6c919b09794f4694067b52cdd37b1f/15_5606-15hoering-nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-hode-halskreft-med-vedlegg.pdf2019).
7. Vermorken J. B. et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
8. Norsk Legemiddelhandbok. Kapittel L2.3.1.1 Cetuximab. 2017.
9. EMA. Preparatoromtale for Erbitux. 2018.
10. EMA. Variation assessment report for pembrolizumab. Procedure No EMEA/H/C/003820/II/00652019.
11. Burtneess B. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915-28.
12. Cohen E. E. W. et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393:156-67.
13. Depenni R. et al. Clinical outcomes and prognostic factors in recurrent and/or metastatic head and neck cancer patients treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy in a real-world setting. *European Journal of Cancer*. 2019;115:4,12.
14. Dall'Olio F. G. et al. ECOG performance status  $\geq 2$  as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors—A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer*. 2020;145:95-104.
15. Bastholt L. et al. Age favoured overall survival in a large population-based Danish patient cohort treated with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor for metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*. 2019;119:122-31.
16. Brustugun O. T.; Geisler S. Personlig meddelelse. 2020.
17. Latimer NRJMDM. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. 2013;33(6):743-54.
18. Nash Smyth E et al. Treatment Patterns and Health Care Resource Use (HCRU) Associated With Repeatedly Treated Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (mSCCHN) in the United Kingdom (UK). ISPOR 18th Annual European Congress; Milan, Italy; 7-11 November 20152015.

19. Marur S, Forastiere AA, editors. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2008: Elsevier.

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med EXTREME.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalderen ved diagnostidspunkt for den totale populasjonen av pasienter med m/r HNSCC i Norge er ca 65 år. Om lag 36 % av pasientene i KN 048 var  $\geq 65$  år. I den helseøkonomiske modellen er alderen 61 år benyttet i tråd med gjennomsnittsalderen i studien. Legemiddelverket vurderer at median alder fra studien og modellen samsvarer med alder for de pasientene som er aktuelle for EXTREME i første linje, siden pasientene som tåler kjemo-immunterapi er noe yngre enn gjennomsnittet. Legemiddelverket antar imidlertid også at det er aktuelt å erstatte cetuximab monoterapi eller metoreksat med pembrolizumab monoterapi i første linje hos pasienter som er eldre eller har dårligere allmenntilstand. Legemiddelverket velger derfor å bruke alderen 61 år i den helseøkonomiske modellen, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 61-65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>7</sup> og Burström et al (2001)<sup>8</sup>. Tabell 37 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<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

---

<sup>6</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

4) et 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 36: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	61 - 65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	13,6 – 19,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	1
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>12,6 – 18,1</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 13 - 18 QALY.

### **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 sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>9</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

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

Tabell 37: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Det er i denne saken vurdert tilstrekkelig å belyse budsjettkonsekvensene av legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten.

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

Firma har estimert at om lag 120 pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumabi monoterapi eller i kombinasjonsterapi i år 5.

Tabell 38 Antall pasienter aktuelle for pembrolizumab monoterapi eller kombinasjonsterapi .kilde: MSD

	Share	År1	År 2	År 3	År 4	År 5	kilde
Head and neck cancer	100 %	642	670	700	731	763	(1)
Head and neck squamous cell cancer	90 %	578	603	630	658	686	(1) (2)
Unkown stage	28 %	161	168	175	183	191	(1)
Stage I-II localized	30 %	171	179	186	195	203	(1)
Stage III-IVb locoregional	41 %	236	246	257	268	280	
Stage IVc metastatic	2 %	10	11	11	12	12	(1)
Risk of recurrence within 1 year stage I-II	8 %	27	28	29	30	32	(19)
Risk of recurrence within 1 year stage III-IVb	35 %	33	36	39	34	38	(19)

Basert på tallmaterialet over, har MSD estimert en årlig insidens på om lag 140 pasienter med m/r HNSCC, hvorav hhv. 12 har metastatisk sykdom og 130 har relapsert sykdom. Disse er markert med grønt i tabellen over. Det er videre lagt til grunn, basert på tall fra KN 048, at 85 % av disse pasientene er PD-L1 positive. Basert på dette har firma estimert at om lag 120 pasienter er aktuelle for bruk av pembrolizumab årlig i år 5.

Legemiddelverket finner en høyere årlig insidens for hode- og halskreft i Kreftregisteret (820 pasienter årlig i 2018) enn det som er lagt til grunn i firmaets analyse (642 pasienter årlig i 2018). Dette samsvarer også med det pasientantallet (800) som er oppgitt i det nasjonale handlingsprogrammet. Legemiddelverket legger til grunn en insidens på 820 pasienter årlig, og bruker for øvrig samme beregningsmodell som firma, slik det fremgår i Tabell 38. Basert på dette, legger Legemiddelverket til grunn at det er om lag 160 pasienter årlig med r/m HNSCC som er aktuelle for behandling med pembrolizumab, se Tabell 39. Budsjettberegningene innsendt av firma blir oppdatert med dette antallet.

Tabell 39 Antall pasienter med ulike stadier av HNSCC. Legemiddelverkets estimat.

	Share	År 0 (2020)	År 1 (2021)	År 2 (2022)	År 3 (2023)	År 4 (2024)	År 5 (2025)
Head and neck cancer	100 %	820	856	894	933	974	1 017
Head and neck squamous cell cancer	90 %	738	770	804	840	877	915
Unkown stage	28 %	205	214	224	233	244	254
Stage I-II localized	30 %	218	228	238	249	259	271
Stage III-IVb locoregional	41 %	301	314	328	343	358	374
Stage IVc metastatic	2 %	13	14	14	15	16	16
Risk of recurrence within 1 year stage I-II	8 %	34	35	37	39	40	42
Risk of recurrence within 1 year stage III-IVb	35 %	105	110	115	120	125	131

**Basert på vurderingen over endrer Legemiddelverket det årlige antallet pasienter med m/r HNSCC aktuelle for behandling med pembrolizumab enten i monoterapi eller kombinasjonsterapi til 160 pasienter i år 5. Dette er noe høyere enn det innsendte estimatet fra firma, og skyldes at Legemiddelverket legger til grunn en noe høyere årlig insidens at hode- og halskreft enn det som var lagt til grunn i innsendt analyse fra firma.**

#### **Aktuelle behandlingsregimer og gjennomsnittlige kostnader per pasient**

Firma har lagt til grunn at pasienter med m/r HNSCC fordeler seg slik med tanker på hvilken behandling de får pr d.d.:

- 75 % av pasientene får cetuximab i kombinasjon med kjemoterapi



-25 % behandles med EXTREME regimet.

Tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra det kliniske miljøet kan tyde på at en noe større andel enn 25 % behandles med EXTREME per i dag. Den klinikken som behandler flest av disse pasientene angir at EXTREME brukes hos mellom 30 til 35 % av disse pasientene. En annen klinikk anslår at andelen varierer mellom 30 og 60 %, men at en andel av disse er aktuelle for TPEX. På bakgrunn av dette endrer Legemiddelverket fordelingen mellom hhv. cetuximab i kombinasjon med kjemoterapi og EXTREME til hhv. 70 % og 30 %.

I tråd med fordelingen angitt over, legger Legemiddelverket til grunn at 30 % vil være aktuelle for bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi dersom legemiddelet innføres til den aktuelle indikasjonen. Resten av pasientene fordeles til pembrolizumab monoterapi, 65 %, og 5 % antas ikke er aktuelle for immunterapi og mottar BSC eller methotreksate.

De totale kostnadene for pembrolizumab basert på maks AUP inkl. mva innsendt budsjettanalyse er om lag 797 000 NOK for pembrolizumab i monoterapi og 903 000 NOK for pembrolizumab i kombinasjonsterapi. Det samme tallene basert på LIS AUP inkl. mva er på om lag hhv. [redacted] og [redacted].

De totale kostnadene i de innsendte budsjettanalysene er for EXTREME er om lag 330 000 NOK og for methotrexate 24 000 NOK, begge basert på maks AUP inkl mva. De samme kostnadene basert på LIS AUP inkl. mva er på om lag hhv. [redacted] og [redacted].

Tabell 40 Fordeling av pasientene mellom ulike behandlingsalternativer dersom pembrolizumab blir innført. SLV sin analyse

Nytt tiltak vedtas innført						
Antall/ andel pasienter	År 0 (2020)	År 1 (2021)	År 2 (2022)	År 3 (2023)	År 4 (2024)	År 5 (2025)
<b>Nytt tiltak:</b>						
Pembrolizumab monotherapy	0	88	92	96	100	105
Pembrolizumab combination therapy	0	41	42	44	46	48
<b>SOC:</b>						
EXTREME	39	0	0	0	0	0
<b>BSC:</b>						
Methotrexate/No treatment	91	7	7	7	8	8
<b>total</b>	130	135	141	148	154	161

Tabell 41 Esimerte anslag fordeling av pasientene mellom ulike behandlingsalternativer dersom pembrolizumab IKKE blir innført. SLV sin analyse

<b>Nytt tiltak vedtas ikke innført</b>						
Antall/ andel pasienter	År 0 (2020)	År 1 (2021)	År 2 (2022)	År 3 (2023)	År 4 (2024)	År 5 (2025)
<b>Nytt tiltak:</b>						
Pembrolizumab monotherapy	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumab combination therapy	0	0	0	0	0	0
<b>SOC:</b>						
EXTREME	39	41	42	44	46	48
<b>BSC:</b>						
Methotrexate/No treatment	91	95	99	103	108	113
<b>total</b>	130	135	141	148	154	161

### A 1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettvirkningen basert på maks AUP er presentert under. Det er også inkludert adminstrasjonskostnader. Adminstrasjonskostnadene er av liten betydning for estimatet på budsjettvirkningen.

Tabell 42 Budsjettvirkning basert på maks AUP priser inkl.mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Pembrolizumab blir innført</b>	110 472 425	115 333 211	120 407 873	125 705 819	131 236 875
<b>Pembrolizumab blir IKKE innført</b>	9 627 113	10 050 706	10 492 937	10 954 626	11 436 630
<b>Budsjettvirkning</b>	100 845 312	105 282 506	109 914 936	114 751 193	119 800 246

Budsjettvirkningen basert på LIS AUP inkl. mva er som følger:

Tabell 43 Budsjettvirkning basert på LIS priser inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Pembrolizumab blir innført</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Pembrolizumab blir IKKE innført</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Budsjettvirkning</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnadene i spesialisthelsetjenesten**

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 120 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen inkl. mva. på om lag ██████████ i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

### VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 8. oktober 2020

### **Kommentar til Oppdrag ID2019\_025 – Keytruda (pembrolizumab) Indikasjon XIV**

Oppdrag ID2019\_025 gjelder indikasjonsutvidelse av Keytruda til behandling som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals (heretter HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq$  1.

Dataene fra den randomiserte fase III-studien, Keynote-048 (datakutt 25. februar 2019), viser at pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi gir en signifikant bedret overlevelse og lengre varighet av respons for pasienter med HNSCC som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq$  1. Pasienter som fikk behandling med enten pembrolizumab i monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi hadde en henholdsvis 26% og 35% lavere risiko for å dø (henholdsvis OS HR 0,74 og 0,65), sammenliknet med pasientene i komparatorarmen, behandlet med kombinasjonen EXTREME, som historisk har vært det best dokumenterte av godkjente behandlingsalternativer for pasienter med HNSCC i første linje.

4-års oppfølgingsdata ble nylig presentert på ESMO 2020. Med ett års lengre oppfølgingstid enn resultatene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen, viser dataene en signifikant forbedring av overlevelsesgevinst for pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi (OS HR 0,71) og i kombinasjon med kjemoterapi (OS HR 0,64) sammenliknet med komparatorarmen EXTREME. Dataene viser en vedvarende og forbedret OS HR for både pembrolizumab i monoterapi og i kombinasjon med kjemoterapi for pasienter med HNSCC, selv med ett års lengre oppfølgingstid.

Det er et stort medisinsk behov for ny behandling i førstelinje for pasienter med HNSCC. Vi håper på rask ferdigstilling av saken slik at disse pasientene kan få tilbud om immunterapi som førstelinjebehandling.

Med vennlig hilsen,

MSD (Norge) AS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Anne Lebesby Høeg". The signature is written in a cursive, flowing style.

Anne Lebesby Høeg