

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

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

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

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

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

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD (Norge) AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientpopulasjonen i klinisk praksis, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_026: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi til voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosering	Pembrolizumab gis som intravenøs (i.v.) infusjon eller subkutan (s.c.) injeksjon. Neoadjuvant pembrolizumab enten som 200 mg i.v./ 395 mg s.c. hver 3. uke inntil totalt 2 doser, eller 1 dose 400 mg i.v./ 790 mg s.c. Adjuvant behandling med pembrolizumab i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin, enten som 200 mg i.v./ 395 s.c. hver 3. uke inntil totalt 3 doser, eller 400 mg i.v./ 790 mg s.c. hver 6. uke inntil totalt 2 doser.

	Deretter pembrolizumab monoterapi med enten 200 mg i.v./ 395 mg s.c. hver 3. uke inntil totalt 12 doser, eller 400 mg i.v./ 790 mg s.c. hver 6. uke inntil totalt 6 doser. Behandlingen er tidsbegrenset som spesifisert over, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Ved sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til monoterapi som neoadjuvant behandling, bør det ikke gis adjuvant behandling i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	
Om sykdommen	Hode-/halskreft omfatter kreft i leppe, munnhule, nese- og bihuler, svelg (larynks), strupe (farynks) og spyttkjertler. Lymfeknutemetastaser på halsen med ukjent utgangspunkt hører også inn under begrepet hode-/halskreft. Den vanligste histologiske undertypen er plateepitelkarsinom (> 90 %), og de vanligste tumorlokalisasjoner er leppe og munnhule, strupehodet (larynx) og munn- og strupedel av svelget (oro- og hypofarynx). Kreft i de øvrige hode-hals-lokalisasjonene er sjeldne. Omtrent 50 % av pasientene med kreft i disse områdene diagnostiseres i et lokalt avansert (LA) stadium, dvs. i stadium III-IV.
Pasientgrunnlag i Norge	Anslagsvis 75 pasienter årlig fordelt på 60 pasienter med munnhulekreft og 15 pasienter med kreft i strupehodet (larynks) med bruskinnevekst (T4a).
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens behandling avhenger av lokalisasjon og består av kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi i ulike kombinasjoner. For pasienter med lokalavansert kreft i munnhule (stadium III-IVa) er operasjon og postoperativ strålebehandling med eller uten samtidig cisplatin standardbehandling. Pasienter med T4 larynkskreft som opereres med laryngektomi mottar også postoperativ strålebehandling med eller uten samtidig kjemoterapi. Pasienter med lokalavansert oro- og hypofarynkskreft, farynks- og størstedelen av pasienter med larynkskreft behandles med (kjemo)strålebehandling (ikke operasjon).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med resektabelt, lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
Intervensjon	Neoadjuvant pembrolizumab før kirurgi og adjuvant pembrolizumab i kombinasjon med postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter pembrolizumab monoterapi
Komparator	Kirurgi og postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KEYNOTE (KN)-689-studien, en randomisert, kontrollert, multisenter, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 35 år

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

	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 150 000	542 000	608 000
Totale QALYs	6,98	5,98	1,00
Totale leveår	8,83	7,57	1,25
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			609 000
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			485 000

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av perioperativ pembrolizumab i tillegg til standardbehandling til pasienter med resektabelt, lokalavansert plateepitelkarsinom (HNSCC) i hode og hals er dokumentert i den globale, randomiserte, kontrollerte, åpne fase 3 studien KEYNOTE-689. Totalt 714 pasienter ble randomisert 1:1 til behandling med neoadjuvant pembrolizumab som monoterapi etterfulgt av kirurgi og deretter adjuvant behandling med pembrolizumab i kombinasjon med strålebehandling med eller uten samtidig cisplatin og til slutt pembrolizumab som monoterapi, eller til kirurgi etterfulgt av strålebehandling med eller uten samtidig cisplatin (standardbehandling). Pasientene ble stratifisert på primær tumorlokalisasjon og PD-L1- og HPV-status i tumor.

Studiens primære endepunkt var hendelsesfri overlevelse (event-free survival (EFS)) vurdert av «blinded independent central review» (BICR). Progresjon ble definert per "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST, v. 1.1). Sekundære endemål var totaloverlevelse (OS), «major pathological response» (MPR) og «pathological complete response» (pCR) i tillegg til sikkerhet og livskvalitet. Ifølge de medisinske fagekspertene er OS det aller viktigste endepunktet for vurdering av nytte av behandlingen for aktuell pasientgruppe, men de anser også at å utsette tid til tilbakefall og fjernmetastaser, dvs. hendelser omfattet av EFS endepunktet i KEYNOTE-689-studien, er klinisk relevant.

Populasjonen i KEYNOTE-689-studien omfatter pasienter som ikke vurderes som resektable i klinisk praksis (dvs. pasienter med lokalavansert kreft i oro- og hypofarynks og en andel pasienter med lokalavansert kreft i larynks). Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene har DMP likevel konkludert med at PD-L1 «combined positive score» (CPS) ≥ 1 populasjonen som utgjorde 95,5 % av pasientene i ITT-populasjonen i KN-689-studien, er tilstrekkelig representativ for klinisk praksis til at den kan legges til grunn i metodevurderingen. Videre har DMP konkludert med at behandlingen pasientene fikk i intervensjons- og komparatorarmen i studien er representativ for forventet praksis dersom metoden bli innført og dagens kliniske praksis.

Datagrunnlaget for metodevurderingen er fra første interimanalyse (IA1, datakutt 25. juli 2024) av data fra KEYNOTE-689-studien der oppfølgingstiden var 30,0 og 23,4 måneder i hhv intervensjons- og komparatorarmen. Analysen viste at median EFS var forlenget med 30,1 måneder i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (median EFS 59,7 måneder (95 % KI 37,9; NR) vs. 29,6 måneder (95 % KI 19,1; 41,6)). Risiko for EFS-hendelser var redusert med 30 % (HR= 0,70 (95 % KI 0,55; 0,89), $p=0,0014$). Kaplan Meier (KM)-kurvene separeres ca. 3 måneder etter randomisering og separasjonen vedvarer gjennom oppfølgingstiden. Median OS var ikke nådd i intervensjonsarmen (NR (95 % KI NR, NR) og var 61,8 måneder (95 % KI 49,2, NR) i komparatorarmen. Analysen indikerer at risiko for død var redusert med 28 % (HR = 0,72 (95 % KI 0,56, 0,94), men OS ble ikke formelt testet ved IA1. KM-kurvene for OS separeres kort tid etter randomisering og separasjonen vedvarer gjennom oppfølgingstiden. Etter 9 måneder er imidlertid OS kurvene sterkt påvirket av sensureringer.

Overordnet var sikkerhetsprofilen for neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab i KEYNOTE-689-studien som forventet og generelt konsistent med de etablerte sikkerhetsprofilene for pembrolizumab som monoterapi og i kombinasjon med stråleterapi og kjemoterapi. Ingen nye, indikasjonsspesifikke uønskede medisinske hendelser relatert til pembrolizumab ble observert i studien.

DMPs hovedanalyse viser at pasienter som behandles med intervensjonen, dvs. neoadjuvant pembrolizumab som monoterapi etterfulgt av standardbehandling i kombinasjon med adjuvant pembrolizumab i gjennomsnitt får 1,25 flere leveår (LYs) og 1,0 flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med komparator (dvs. standardbehandling). Intervensjonen gjør at pasienter lever lengre og forblir lengre i hendelsesfri tilstand. Det er i hendelsesfri tilstand at størstedelen av helsegevinsten genereres.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, vurderer at metoden vil medføre nytte for pasienter med HNSCC dersom den blir innført i klinisk praksis.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pembrolizumab er om lag 127 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med kirurgi og strålebehandling, administrasjon av intravenøse legemidler, pasientens tids- og transportkostnader, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, og påfølgende behandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab er ca. 1,2

millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 608 000 NOK mer per pasient sammenlignet med total kostnadene estimert for standardbehandling.

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

609 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

485 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Gjennomsnittlig alder ved diagnose for pasienter med resektabel, lokalavansert HNSCC i Norge er 65 år. DMP har estimert at resektabel, lokalavansert HNSCC for denne populasjonen behandlet med standardbehandling, dvs. kirurgi etterfulgt av strålebehandling med eller uten samtidig cisplatin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9,2 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab ved behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC vil være om lag 54 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at ca. 120 pasienter vil behandles med neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab i det femte budsjettåret (75 nye pasienter per år), og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til estimatene for relativ effekt av intervensjonen sammenlignet med dagens behandling som vist i KEYNOTE-689-studien. Dette fordi effektresultatene er basert på første planlagte interimanalyse. Den relativt korte oppfølgingstiden (30,0 og 23,4 måneder i hhv intervensjons- og komparatorarmen) medfører en begrenset andel OS-hendelser (30,5 % og 38,2 % i hhv intervensjons- og komparatorarmen) og EFS-hendelser (36,9 % og 46,6 %). Median OS er ikke nådd. Estimaten for relativ effekt i perioden studien har pågått er derfor foreløpige og de langsiktige virkningene av behandlingen på både effekt og sikkerhet er fortsatt usikker.

Fordi effektdataene er umodne medfører det usikkerhet knyttet til ekstrapoleringen av utallsmålene utover studiens observasjonstid. Dette gjelder særlig ekstrapoleringen av OS der KM-kurvene er sterkt påvirket av sensureringer fra 9 måneder, men overgangene mellom noen av helsetilstandene som inngår i EFS endepunktet er også informert av svært få hendelser. Modellert relativ effekt mellom intervensjonen og komparator i et livstidsperspektiv er derfor usikker.

Det er også noe usikkerhet knyttet til overførbareheten av størrelsen på den relative EFS effekten i KEYNOTE-689-studien til klinisk praksis. Dette hovedsakelig fordi designet på studien medfører at tidspunktene for radiologisk vurdering ikke var synkronisert mellom studiearmene og at definisjonen på EFS-hendelser gjør at det er noe risiko for at effekten av pembrolizumab på EFS er overestimert. Samtidig ligger EFS kurven for komparatorarmen i studien under det som er erfaringen med standardbehandlingen i klinisk praksis. Samlet innebærer dette at det kan forventes noe mindre EFS-effekt for pasienter i klinisk praksis sammenlignet med det som ble målt i studien.

Et annet moment som bidrar til noe usikkerhet om overførbareheten av den relative effekten fra studien til klinisk praksis er at pasientpopulasjonen i KEYNOTE-689-studien omfatter pasienter med tumortyper som ikke vurderes som resektable i norsk klinisk praksis (dvs. pasienter med oro- og hypofarynkskreft og en andel av pasientene i studien med larynkskreft), at andelen pasienter med stadium IV kreft i studien er høyere enn andelen med stadium IV kreft som opereres i klinisk praksis og at gjennomsnittsalderen for

pasientene i klinisk praksis er høyere enn i studien. Subgruppeanalysene av hazard ratio for EFS og OS indikerer imidlertid relativt konsistente resultater på tvers av de pre-definerte subgruppene, men det er en trend mot dårligere effekt av pembrolizumab på EFS og OS i pasienter over 65 år sammenlignet med pasienter under 65 år og totalpopulasjonen. Gjennomsnittsalderen på pasientene i klinisk praksis er 65 år dvs. høyere enn gjennomsnittsalderen på pasientene i studien.

Samlet vurderer DMP at analyseresultatet er robust for de endringer DMP har utforsket i modellen, hvor endringer ikke vesentlig påvirker IKER. Det er imidlertid noen usikkerhetsmomenter knyttet til dokumentasjonsgrunnlaget (listet over) som DMP ikke har mulighet til å belyse i modellen, dvs. at størrelsen og retningen på denne usikkerheten, samlet sett, er ukjent.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	12
Liste over figurer	14
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	19
1.1 Oversikt over oppdraget	19
1.1.1 Intervensjon	19
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.2 Plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	21
1.2.1 Resektabel, lokalavansert HNSCC	22
1.3 Behandling av lokalavansert HNSCC i norsk klinisk praksis	22
1.3.1 Behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC	22
1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	23
2. Klinisk evidensgrunnlag	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	24
3. Analysemetode og PICO	28
3.1 Problemstilling	28
3.2 Helseøkonomisk modell	28
3.3 Pasientpopulasjon	30
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	30
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	31
3.3.3 Norsk klinisk praksis	33
3.3.4 DMPs vurdering	33
3.4 Intervensjon	34
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34
3.4.2 Implementering av intervensjon og påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen	36
3.4.3 DMPs vurdering	37

3.5 Komparator	39
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	39
3.5.2 Implementering av komparator og påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen .	40
3.5.3 DMPs vurdering	41
3.6 Kliniske utfallsmål.....	42
3.6.1 Relativ effekt	42
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	61
3.6.3 Livskvalitet.....	66
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	68
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	68
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	69
3.7.3 Administrasjonskostnader	72
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	72
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	73
3.7.6 Øvrige kostnader.....	75
4. Analyseresultater	79
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	79
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	79
4.1.2 DMPs hovedanalyse	79
4.1.3 Analyser av usikkerhet	82
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	84
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	84
5. Budsjettberegninger	86
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med pembrolizumab (Keytruda) ved resektabel, lokalavansert HNSCC i Norge	86
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	86
5.3 Budsjettkonsekvenser	87
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	87
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	88
Referanser	89
Appendiks 1: Litteratursøk	93
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	99
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet	107
Appendiks 4: Kostnader	108
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	112
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	113

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	21
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevant for metodevurderingen	24
Tabell 4 KEYNOTE-048 studien	26
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	29
Tabell 6: Overgangene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon)	29
Tabell 7 Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika ved baseline i KEYNOTE-689-studien (pasienter med CPS \geq 1, ITT populasjonen) per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og (15)).	30
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	33
Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (15), og Preparatomtale (16)).	34
Tabell 10: Antall og andel pasienter som mottok neoadjuvant behandling og adjuvant behandling med pembrolizumab og cisplatin per syklus i intervensjonsarmen (PD-L1 CPS \geq 1 populasjon i KEYNOTE-689) (kilde: innsendt dokumentasjon)	37
Tabell 11. Oversikt over legemidler som forventes å bli aktuelle som 1.linjebehandling for R/M HNSCC i klinisk praksis dersom metoden blir innført, og forventet fordeling mellom de ulike behandlingene.	38
Tabell 12 Oversikt over legemidler som forventes å bli aktuelle som 2. linjebehandling for R/M HNSCC i klinisk praksis dersom metoden blir innført, og fordeling mellom disse.	39
Tabell 13. Karakteristikk ved komparator (Kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (15) og preparatomtale(16)).	39
Tabell 14: Antall og andel pasienter som mottok adjuvant behandling med cisplatin per syklus i komparatorarmen (PD-L1 CPS \geq 1 populasjon i KEYNOTE-689)	41
Tabell 15 Oversikt over legemidler som DMP har lagt til grunn i hovedanalysen at benyttes som 1. linjebehandling for R/M HNSCC i dagens kliniske praksis og fordeling mellom disse.	42
Tabell 16 Oversikt over legemidler som DMP har lagt til grunn i hovedanalysen at benyttes som 2. linjebehandling for R/M HNSCC i dagens kliniske praksis og fordeling mellom disse	42
Tabell 17 Analyse av EFS basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (15)).	43
Tabell 18. Analyse av OS (PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (15)).	51
Tabell 19: HR for OS og PFS av behandlingsregimer vs. cetuximab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC, basert på NMA*-resultater (kilde: innsendt dokumentasjon)	55
Tabell 20 Andel pasienter med uønskede hendelser grad 3-5 rapportert i \geq 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen i KN-689-studien (Kilde: EPAR (15)).	61
Tabell 21: Andel pasienter med behandlingsrelaterte uønskede hendelser grad 3-5 rapportert i \geq 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen i KN-689-studien (ApaT-populasjonen) (Kilde: EPAR (15)).	63
Tabell 22: Uønskede hendelser (\geq grad 3) og varighet som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Innsendt dokumentasjon)	65
Tabell 23: Oversikt over nyttevekter i de ulike modellstadier brukt i MSDs grunnanalyse og antall målinger og pasienter som ligger til grunn	67
Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	69
Tabell 25. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)	70
Tabell 26: Andel av pasienter som får ulike legemidler som førstelinje etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)	71

Tabell 27: Andel av pasienter som får ulike legemidler som andrelinje etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)	71
Tabell 28. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)	73
Tabell 29: Oversikt over medisinske ressurser knyttet til helsestadiene hendelsesfri (EF), lokalt tilbakefall (LR) og inkurabel tilbakefall / progresjon (IRP) benyttet i grunnanalysen til MSD (kilde: innsendt dokumentasjon).....	74
Tabell 30: Kostnad og andel pasienter per arm for kirurgi og adjuvant strålebehandling i EF-tilstand (kilde: innsendt dokumentasjon)	75
Tabell 31: Engangskostnad for kirurgi og strålebehandling i LR-tilstand (kilde: innsendt dokumentasjon) ..	76
Tabell 32: PD-L1 testkostnad (kilde: innsendt modell)	76
Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	79
Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	80
Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	82
Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	83
Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).....	84
Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	86
Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for neoadjuvant og adjuvant Keytruda og strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	87
Tabell 40. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	87
Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten av Keytruda til behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	88
Tabell 42. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	99
Tabell 43: Summary of selection process for base-case parametric distributions of EF → LR, EF → IRP, and EF → death (PD-L1 CPS ≥1 population)	101
Tabell 44: Summary of statistical fit under different distributions of the EF → death cause-specific hazards (PD-L1 CPS ≥1 population).....	103
Tabell 45. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	107
Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	107
Tabell 47. Enhetskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i MSDs grunnanalyse	108
Tabell 48. Enhetskostnader forbundet med helsestadier brukt i MSDs grunnanalyse	109

Liste over figurer

Figur 1: Design på KEYNOTE-689-studien	25
Figur 2: Illustrasjon av Markov kohort modell (kilde: innsendt dokumentasjon)	28
Figur 3: EFS basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS ≥ 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)	44
Figur 4: Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs. observert kumulativ insidens av hver EFS-hendelse i KEYNOTE-689. MSDs grunnanalyse	46
Figur 5: Modellert EFS i MSDs hovedanalyse og observert EFS i KEYNOTE-689	47
Figur 6: Modellert EFS i DMPs hovedanalyse og observert EFS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste rapportert i live) i KEYNOTE-689	49
Figur 7: Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs. observert kumulativ insidens av hver EFS-hendelse i KEYNOTE-689. DMPs hovedanalyse	50
Figur 8 OS (PD-L1 CPS ≥ 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)	52
Figur 9: Modellert OS i MSD sin hovedanalyse og observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste sykdomsvurdering) i KEYNOTE-689.	53
Figur 10: Ekstern validering av langsiktig OS i komparatorarmen. MSD sin hovedanalyse.	53
Figur 11: Modellert OS etter DMPs valg for EFS modellering sammenlignet med observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste dato bekreft i live) i KEYNOTE-689	54
Figur 12: Tilpasning av eksponentiell funksjon til OS og PFS for cetuksimab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC, KM-data fra KEYNOTE-048. Eksponentiell rate for OS på 0,0154 og 0,0317 for PFS.	57
Figur 13: Modellert OS i DMPs hovedanalyse sammenlignet med observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste dato bekreft i live) i KEYNOTE-689	58
Figur 14 Forrest Plot av HR for EFS for subgrupper, basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS ≥ 1 Populasjonen) (kilde: innsendt dokumentasjon)	59
Figur 15 Forrest Plot av HR for OS for subgrupper (PD-L1 CPS ≥ 1 Populasjonen) (Kilde: innsendt dokumentasjon)	60
Figur 16. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse	83
Figur 17: EF→LR, Schoenfeld residuals	102
Figur 18: EF→IRP, Schoenfeld residuals	102
Figur 19: EF→Death, Schoenfeld residuals	103
Figur 20: Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from EF to LR in each arm of KEYNOTE-689 (PD-L1 CPS ≥ 1 population)	105
Figur 21: Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from EF to IRP in each arm of KEYNOTE-689 (PD-L1 CPS ≥ 1 population)	106

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-10-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-05-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	23-02-2026
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	07-10-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	23-02-2026
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	03-02-2026
Rapport ferdigstilt	15-06-2026
Total tid hos DMP ¹	112 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	42 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	70 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Einar Dale	Helse Sør-Øst
Mirjam Delange Kaminka Alsaker	Helse Midt-Norge
Åsa Karlsdottir	Helse Vest
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ingunn Hagen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luis	Saksutreder	Seniorrådgiver
Maria Almløf	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
<p>I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet.</p> <p>Vi har brukt KI til å forbedre tekst og oppsummeringer og til oversettelse. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes</p>		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blinded independent central review
CPS	Combined positive score
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Product Assessment Report
EQ-5D-5L	EuroQoL-Five Dimension-Five Level
(5)-FU	5-fluorouracil
HNSCC	Plateepitelkarsinom i hode og hals
HR	Hazardratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMRT	Intensitetsmodulert strålebehandling
IRP	Incurable recurrence/progression
ITT	Intention-to-treat
LA	Lokalavansert
LR	Lokalt tilbakefall
LY	Leveår
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute for Health
NMA	Network meta-analysis
mPR	Major pathological response
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
pCR	Patologisk komplet respons
PD-L1/2	Programmed death-ligand 1/2

PFS	Progresjonsfri overlevelse
PRO	Patient reported outcome
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
R/M	Tilbakevendende/metastatisk
SIB	Samtidig integrert boost
SLR	Systematisk litteraturgjennomgang
SOC	Standardbehandling
ToT	Tid på behandling
TPS	Tumor Positive Score

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

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

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Pembrolizumab (Keytruda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Pembrolizumab som monoterapi er indisert til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab	Andre godkjente indikasjoner relevant for denne metodevurderingen: Pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende (R/M) HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1 (innført ID2019_025). Pembrolizumab er i tillegg godkjent til en rekke ulike indikasjoner. For en utfyllende liste og status se Nye metoder (Finn metode - Nye metoder)
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering ved relevant indikasjon	<u>Neoadjuvant behandling</u> : som monoterapi med 2 doser av 200 mg hver 3. uke eller 1 dose av 400 mg, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet. <u>Adjuvant behandling</u> : 3 doser av 200 mg hver 3. uke eller 2 doser av 400 mg hver 6. uke i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi med 12 doser av 200 mg hver 3. uke eller 6 doser av 400 mg hver 6. uke eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til pembrolizumab monoterapi som neoadjuvant behandling, bør ikke få adjuvant behandling med pembrolizumab. Pembrolizumab er godkjent til subkutan og intravenøs bruk. I denne metodevurderingen er det lagt til grunn at pembrolizumab administreres intravenøst over 30 minutter.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 24.10.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_026: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi til voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Pembrolizumab som monoterapi til neoadjuvant behandling etterfulgt av pembrolizumab som adjuvant behandling i kombinasjon med postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter pembrolizumab som monoterapi	3.4
Komparator	Kirurgi etterfulgt av postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin	3.5
Utfallsmål	Kliniske utfallsmål: EFS, OS, sikkerhet og livskvalitet (inkludert EQ-5D-5L som benyttes til å beregne nyttevekter) Ressursbruk og kostnader: Relevante kostnader for blant annet legemidler, administrasjon av legemidler, bivirkninger osv.	3.6 3.7

Innsendt dokumentasjon fra MSD baserer seg på den randomisert, kontrollert, åpne, fase 3-studien KEYNOTE-689. Studien er presentert i kapittel 2.

1.2 Plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC).

Hode-/halskreft er en samlebetegnelse for kreftformer som oppstår i de øvre luft- og spiseveiene, samt de tilhørende lymfeknutene. Plateepitelkarsinom er den dominerende histologiske gruppen, og de vanligste tumorlokalisasjonene er leppe og munnhule, midtre del av svelget bak munnhulen (orofarynks), strupen (larynks) og nederste del av svelget bak strupen (hypofarynks). Kreft i de øvrige hode-/hals-lokalisasjonene er sjeldne (1).

Det diagnostiseres årlig ca. 800 nye tilfeller av hode-/halskreft (avansert hudkreft unntatt) i Norge. Per 2020 var antall nye krefttilfeller i munnhule og orofarynks nokså like, og disse utgjør til sammen nesten to tredjedeler av alle nye tilfeller av hode-/halskreft. Den tredje største undergruppen er kreft i strupen (larynks). Menn rammes hyppigere av disse kreftformene enn kvinner (2). I perioden 2020-2024 var medianalderen ved diagnose av kreft i munnhule, strupe og orofarynks henholdsvis 71 år, 71 år og 64 år (3).

Tobakk- og alkoholforbruk er sentrale risikofaktorer for HNSCC og tilskrives 75–85 % av tilfellene. I tillegg er infeksjon med humant papillomavirus (HPV) en økende årsak til orofaryngeal kreft, som anslås å forårsake rundt 30–35 % av tilfellene globalt. HPV-positiv HNSCC utenfor orofarynks er sjelden (<6 %). I norsk klinisk praksis hensyntas ikke HPV-status i tumor i beslutningsprosessen for behandlingsstrategi (1).

Pasienter med hode-/halskreft kan oppleve en rekke symptomer som delvis avhenger av tumorens plassering, men som også ofte går igjen på tvers av lokalisasjoner. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til, sår som ikke heles, spise- og synkesmerter, strålesmerter, ørepine, hørselsnedsettelse, hovne lymfeknuter, hoste, heshet og generell påvirkning på stemmen.

Gjennomsnittlig 5-års overlevelse for hode-/halskreft har bedret seg i perioden 2006 til 2021 for alle stadier sett under ett fra 55 % til 72,5 % (1). Bedringen i overlevelse er påvirket av en større andel HPV-positive svulster da det er vist at pasienter med HPV-positiv orofarynkskreft har en signifikant bedre prognose enn pasienter med HPV-negativ kreft.

1.2.1 Resektabel, lokalavansert HNSCC

Omtrent 50 % av pasientene med plateepitelkarsinom i munnhule, strupe og svelg diagnostiseres i et lokalt avansert stadium (1). Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen defineres lokalavansert HNSCC i norsk klinisk praksis som kreft i stadium III eller IV basert på «The Union for International Cancer Control (UICC) Tumour Node Metastasis (TNM) Cancer Staging Manual» versjon 7 (4).

Ifølge de medisinske fagekspertene er det hovedsakelig pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i munnhule som opereres og behandles med postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin i norsk klinisk praksis. I tillegg behandles en andel pasienter med larynkskreft med laryngektomi og postoperativ strålebehandling +/- kjemoterapi. Det er anslått at metoden dersom den blir innført, vil være aktuell for totalt 75 pasienter årlig. I norsk klinisk praksis er gjennomsnittsalderen for aktuell pasientgruppe 65-67 år, og forventet 5-års overlevelse er 40-60%.

Populasjonen dekket av godkjent indikasjon og lagt til grunn i metodevurderingen omfatter utelukkende pasienter der tumor uttrykker PD-L1 med CPS \geq 1. PD-L1 testing er ikke etablert for pasienter med lokalavansert sykdom, noe som innebærer endring av testpraksis dersom metoden blir innført.

1.3 Behandling av lokalavansert HNSCC i norsk klinisk praksis

Behandling av hode-/halskreft er beskrevet i nasjonal faglig retningslinje for hode-/halskreft (1) og omfatter både kirurgi, strålebehandling og medikamentell behandling/cytostatika, ofte i kombinasjon. Fordi svulstene er lokalisert nære kritiske strukturer fordrer behandlingen et tverrfaglig samarbeid mellom flere faggrupper. Målet med behandlingen er å oppnå høyest mulig kurasjonsrate med lavest mulig risiko for morbiditet. Behandlingsstrategi besluttes bl.a. ut fra tumorutbredelse, alder, allmenntilstand og komorbiditeter.

1.3.1 Behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC

Pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i munnhulen vurderes som resektable i norsk klinisk praksis og mottar postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. En andel pasienter med lokalavansert larynkskreft behandles med laryngektomi (T4a) og er også aktuelle for postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant kjemoterapi. Hovedandelen pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i larynks samt pasienter med oro- og hypofarynks behandles primært med (kjemo)strålebehandling (ikke operasjon) i norsk klinisk praksis.

Ifølge den nasjonale faglige retningslinjen (1) og de medisinske fagekspertene gis postoperativ strålebehandling vanligvis som intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) med samtidig integrert boost (SIB). Omfanget av strålebehandlingen avhenger av pasientens risiko for tilbakefall etter operasjon. Ved R1-reseksjon, mikroskopisk resttumor, gis en totaldose på 64 Gy til høyrisikoområder (tumorseng, positive

marginer), 60 Gy til intermediær risiko og 54 Gy til de elektive lymfeknuteregionene, totalt 32 fraksjoner (5 fraksjoner/uke). Stråledosen etter en komplett reseksjon (R0) er typisk 60Gy, gitt i 30 fraksjoner. Konkomitant cisplatin gis til pasienter med postoperative høyrisikofaktorer; mikroskopisk involverte positive marginer og/eller tilstedeværelse av ekstranodal spredning. I norsk klinisk praksis er det vanlig å administrere ukentlig cisplatin, 40 mg/m² (maks ~70 mg i uken) i 5-6 sykluser.

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Dersom neoadjuvant behandling etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab blir innført i henhold til godkjent indikasjon, vil det komme i tillegg til etablert behandling for pasienter med resektabel, lokalavansert HNSCC. En eventuell innføring av pembrolizumab vil dermed ikke fortrenge noen etablert behandling.

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-FU kjemoterapi til førstelinjebehandling av R/M HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 er innført i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene forventer ikke at en eventuell innføring av pembrolizumab i den kurative (lokalavanserte) settingen vil fortrenge pembrolizumab som førstelinjebehandling for pasienter som diagnostiseres med R/M HNSCC >6 måneder etter fullført neoadjuvant og adjuvant behandling med pembrolizumab for lokalavansert sykdom. En eventuell innføring vil heller ikke endre andrelinjebehandling for disse pasientene som i norsk klinisk praksis i hovedsak består av ulike kjemomonoterapier eller cetuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi og 5-FU, eller cetuksimab i kombinasjon med dosetaksel og cisplatin.

For pasienter som diagnostiseres med R/M HNSCC <6 måneder etter fullført neoadjuvant og adjuvant behandling med pembrolizumab for lokalavansert sykdom vurderer de medisinske fagekspertene at det ikke vil være aktuelt med re-behandling med pembrolizumab, og at disse pasientene i hovedsak vil bli behandlet med systemisk kjemomonoterapi eller cetuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi.

DMPs konklusjon om komparator

Dagens standardbehandling dvs kirurgi og postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin er relevant komparator i metodevurderingen for pasienter som i norsk klinisk praksis vurderes å ha resektabel, lokalavansert HNSCC (dvs i hovedsak pasienter med stadium III-IVa kreft i munnhule og en andel pasienter med larynkskreft behandlet med laryngoskopi (T4a)).

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk for å finne relevante kliniske studier for innsendelsen. Søket identifiserte en randomisert, kontrollert, fase 3-studie (KEYNOTE-689-studien) der effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet (HRQoL) av neoadjuvant pembrolizumab og adjuvant pembrolizumab administrert i kombinasjon med postoperativ stråleterapi med eller uten cisplatin og deretter som monoterapi ble sammenlignet med postoperativ stråleterapi med eller uten cisplatin som behandling til pasienter med resektabel, lokalavansert kreft i munnhule, larynks og oro- eller hypofarynks (5).

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Relevante data for metodevurderingen er tilgjengelig fra en randomisert, kontrollert fase 3-studie (KEYNOTE-689-studien) som også lå til grunn for godkjenningen av søknaden om markedsføringstillatelse i EU.

Litteratursøket er beskrevet i Appendiks 1.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

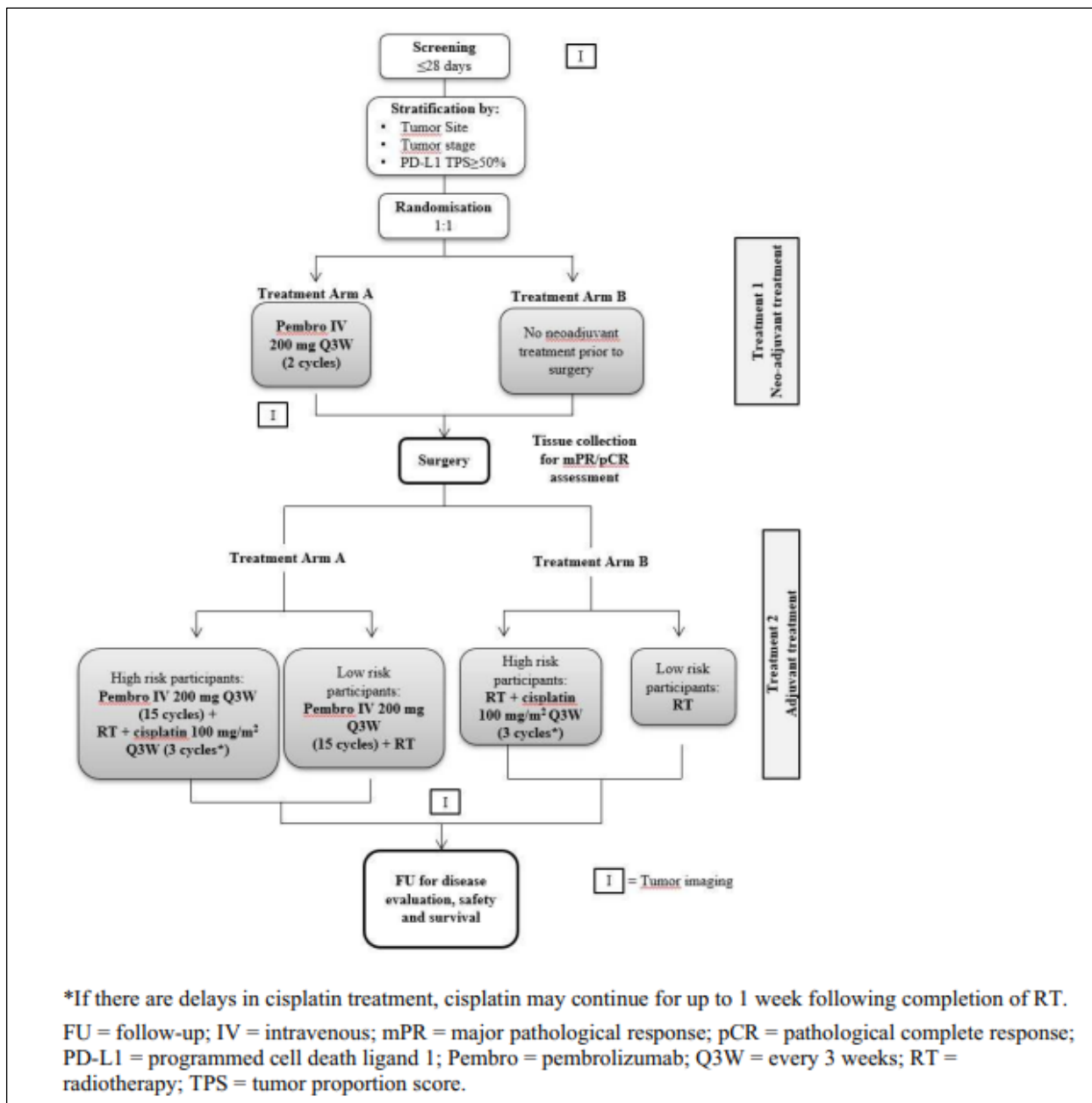
En oversikt over KEYNOTE-689-studien, hovedstudien for metodevurderingen, er presentert i Tabell 3. Studiedesignet er presentert i Figur 1.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevant for metodevurderingen

KEYNOTE-689 (5)	
NCT nummer	NCT03765918
Design	Randomisert, kontrollert, åpen fase 3-studie
Studielokasjon	Global studie med 192 sentre i 24 land.
Populasjon	Voksne pasienter med ikke-metastatisk resektabel, lokalavansert HNSCC dvs p16 positiv, stadium III orofaryngealkreft T4 (N0-N2) (M0), eller p16 negativ, stadium III eller IVA orofaryngealkreft, eller stadium III eller IVA larynks/hypofarynks/munnhule (uavhengig av p16). <u>Viktigste eksklusjonskriterier:</u> 1) Kreft utenfor orofarynks, larynks, hypofarynks eller munnhule 2) Tidligere behandling med anti-PD-(L)1/2 eller annet medikament rettet mot T-celle ko-reseptor 3) Tidligere strålebehandling eller systemisk kreftbehandling.
Randomisering	Totalt 714 pasienter ble randomisert 1:1 mellom arm A (intervensjon) og arm B (komparator) stratifisert på: <ul style="list-style-type: none"> • Primær tumorlokasjon (orofarynks/munnhule vs. larynks vs. hypofarynks) • tumor stadium (III vs. IVA) • PD-L1 status basert på sentralt dokumentert «tumor proportion score (TPS) (≥50% versus <50%)».
Intervensjon	Neoadjuvant pembrolizumab som monoterapi med 200 mg hver 3. uke (2 sykluser) etterfulgt av kirurgi og deretter adjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (3 sykluser) i kombinasjon med stråleterapi +/- konkomitant cisplatin 100 mg/m ² hver 3. uke (3 sykluser) etterfulgt av pembrolizumab monoterapi 200 mg hver 3. uke (12 sykluser). N=363
Komparator	Standardbehandling, dvs kirurgi etterfulgt av stråleterapi +/- konkomitant cisplatin (100 mg/m ² hver 3. uke (3 sykluser)). N=351
Primært endepunkt	Hendelsesfri overlevelse (EFS) vurdert ved «blinded independent central review (BICR)». Progression ble definert per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, v. 1.1).
Oppfølgingstid (median (intervall))	27,1 måneder (0,5, 66,5)*.
Datakutt	Gjeldende datakutt: 25. juli 2024 (endelig analyse for mPR og første interimanalyse (IA1) for EFS og OS).
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), sikkerhet og livskvalitet

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
-----------------------------------------------------------------------------	----

*Oppfølgingstid definert som tid fra randomisering til dato for død eller datakutt hvis pasienten fortsatt er i live. Datakutt database: 25 juli 2024.



Figur 1: Design på KEYNOTE-689-studien

Støttestudie

MSD har presentert KEYNOTE-048 studien som støttestudie til metodevurderingen. Studien er avsluttet.

Tabell 4 KEYNOTE-048 studien

KEYNOTE -048 (6;7)	
NCT nummer	NCT02358031
Design	Randomisert, kontrollert, åpen fase 3- studie
Studielokasjon	Global studie, 200 sentre i 37 land.
Populasjon	Voksne pasienter med tilbakevendende (R)/metastatisk (M) HNSCC som ikke tidligere hadde mottatt systemisk behandling for tilbakevendende eller metastatisk sykdom og som ble ansett som uhelbredelige med lokale terapier, dvs pasienter med SCC i orofarynx, munnhule, hypofarynx eller strupehode med ECOG PS 0 eller 1 og kjent p16-status i orofarynx. N=882
Randomisering	1:1:1 mellom arm A (intervensjon), Arm B (intervensjon) og Arm C (komparator) stratifisert på: <ul style="list-style-type: none"> • p16 ekspresjon for kreft i orofarynx (positiv vs. negativ) • ECOG PS (0 vs. 1) • PD-L1 status (TPS ≥50% vs. TPS <50%).
Intervensjon	Arm A: Pembrolizumab monoterapi 200 mg hver 3. uke (opptil 35 sykluser) Arm B: Pembrolizumab + kjemoterapi: pembrolizumab 200 mg + karboplatin AUC 5 eller cisplatin 100 mg/m ² + 5-FU 1000 mg/m ² /d i 4 dager, i 6 sykluser (3 ukers syklus), etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke opp til 29 sykluser
Komparator	Arm C: EXTREME: Cetuksimab 250 mg/m ² ukentlig + karboplatin AUC 5 eller cisplatin 100 mg/m ² + 5-FU 1000 mg/m ² /d i 4 dager, i 6 sykluser (3 ukers syklus), etterfulgt av cetuksimab 250 mg/m ² ukentlig
Primært endepunkt	OS og PFS
Viktige sekundære endepunkter	ORR, PFS ved 6 og 12 måneder, PROs, sikkerhet og tolerabilitet.
Datakutt	Første interimanalyse, datakutt 17. oktober 2017 Andre interimanalyse, datakutt 13. juni 2018 Endelig analyse, datakutt 25. februar 2019 5-års oppfølging fra randomisering, datakutt 21. februar 2022
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelsen for denne metodevurderingen?	Nei. I gjeldende metodevurdering inngår KEYNOTE-048-studien som kilde i en nettverksmetaanalyse for effekt av 1. linjebehandling for R/M HNSCC (8) og som kilde til nyttevekt i helsestadiet IRP.

DMPs vurdering

KEYNOTE-689-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab og er en randomisert fase 3-studie vurdert av EMA. I tillegg til pasienter med stadium III-IV kreft i munnhule og larynx inkluderte studien pasienter med kreft i oro- og hypofarynx, dvs pasienter som ikke vurderes som resektable i norsk klinisk praksis (se avsnitt 3.1), men som er dekket av definisjonen av lokalavansert HNSCC i ESMO retningslinjen (9). Komparator i studien, operasjon med postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, er relevant for pasienter med lokalavansert HNSCC i norsk klinisk praksis som vurderes som resektable (se avsnitt 1.3.1). Primærendepunktet i studien er EFS som MSD angir er et surrogatendepunkt for OS. Dette er ikke fullstendig dokumentert i henhold til kravene om bruk av surrogatendepunkter i kostnad-nytte evalueringer i DMPs retningslinjer eller i den siste veilederen fra NICE (10;11). MSD har imidlertid fremlagt dokumentasjon som understøtter at EFS ligger på en årsakskjede og

er assosiert med OS basert på en metaanalyse som omfatter 5 randomiserte fase III studier (12). OS er inkludert som et sekundærendepunkt i KN-689 studien. Ifølge de medisinske fagekspertene er totaloverlevelse (OS) det aller viktigste endepunktet for vurdering av klinisk nytte av behandlingen, men de anser også utsettelse av tid til tilbakefall og fjernmetastaser, dvs. hendelser omfattet av EFS endepunktet i KN-689-studien, som klinisk relevant. DMP vurderer derfor at EFS er et akseptabelt endepunkt for evaluering av effekt av intervensjonen vs. komparator i metodevurderingen.

Design på KEYNOTE-689-studien medfører at det ikke er mulig å vurdere det individuelle bidraget fra hhv neoadjuvant pembrolizumab og adjuvant pembrolizumab til den overordnede effekten av behandlingen. I tillegg innebærer designet risiko for overestimering av størrelsen på effekten av intervensjonen på EFS. Dette fordi neoadjuvantfasen bare er inkludert i intervensjonsarmen, noe som medfører at operasjon og postoperativ strålebehandling +/- konkomitant cisplatin avsluttes senere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. EFS analysen tar ikke hensyn til dette. Videre ble definisjonen av EFS endret sent i løpet av studien, slik at pasienter som hadde sykdomsprogresjon som ikke utelukket kirurgi, ikke ble regnet som EFS-hendelser. Mulige implikasjoner for vurdering av relativ effekt er diskutert videre i avsnitt 3.6.

MSD har sendt inn KEYNOTE-048 studien som støttestudie for denne metodevurderingen. KEYNOTE-048 er den pivotale studien som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen for pembrolizumab til førstelinjebehandling av tilbakevendende/metastatisk (R/M) HNSCC. Metoden ble innført i norsk klinisk praksis i november 2020 (ID2019_025 (13)). I foreliggende metodevurdering inngår data fra KEYNOTE-048 studien i en nettverksmetaanalyse av effekt av 1. linjebehandling for R/M HNSCC og benyttes som kilde til nyttevekt for IRP-stadiet i den økonomiske modellen. KEYNOTE-048-studien inkluderte totalt 882 pasienter der 52 % hadde kreft i munnhule eller larynks som ble definert som ikke-kurerbar med lokale behandlinger. Pasienter med tilbakefall innen 6 måneder etter avsluttet kurativ behandling ble ekskludert fra studien. Gjennomsnittsalderen på pasientene i studien var 60 år. DMP vurderer at populasjonen og behandlingen som pasientene fikk i studien representativ for hvordan pasienter i med R/M HNSCC behandles i dagens kliniske praksis.

DMPs konklusjon: Komparator i KEYNOTE-689-studien er relevant og data fra studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3. KEYNOTE-048-studien som er sendt inn som støttestudie for metodevurderingen kan være egnet som kilde til data på effekt og livskvalitet hos pasienter som mottar 1.linjebehandling for R/M HNSCC.

3. Analysemetode og PICO

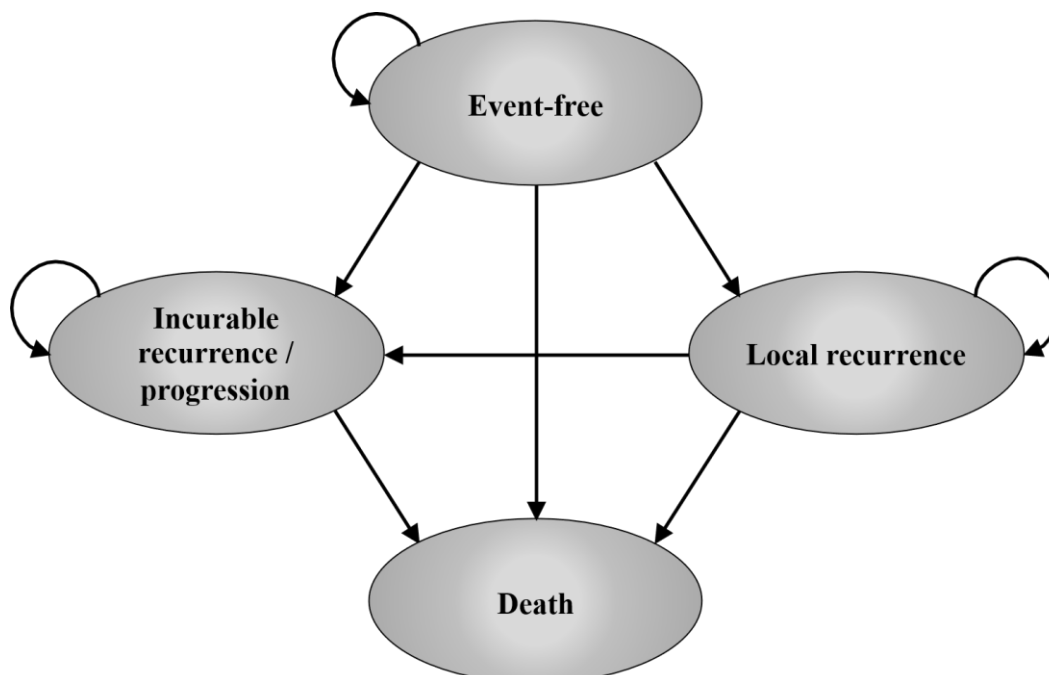
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor 2 sykluser neoadjuvant pembrolizumab og 15 sykluser adjuvant pembrolizumab i kombinasjon med standardbehandling sammenlignes med standardbehandling alene til pasienter med resektabel, lokalavansert HNSCC. Standardbehandling er operasjon etterfulgt av strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen Markov kohort modell. Modellen (se Figur 2) består av fire helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals:

- *Hendelsesfri (Event-free; EF)*: Alle pasienter starter i denne helsetilstanden og får behandling med enten pembrolizumab monoterapi som neoadjuvant behandling før operasjon etterfulgt av pembrolizumab som adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter pembrolizumab som monoterapi, eller operasjon etterfulgt av strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. Pasienter forblir i denne tilstanden til lokal eller inkurabel sykdomsprogresjon eller død.
- *Lokalt tilbakefall (Local recurrence; LR)*: I dette stadiet har pasientene opplevd lokal sykdomsprogresjon eller tilbakefall og forblir i denne tilstanden til de dør eller til de progredierer og flytter til Inkurabel tilbakefall-stadiet.
- *Inkurabel tilbakefall / progresjon (Incurable recurrence / progression; IRP)*: I dette stadiet har pasientene opplevd fjernmetastase. Fra denne tilstanden kan pasientene gå til stadiet Død.
- *Død*: I dette stadiet er pasienten død. Pasientene kan forflyttes til denne absorberende tilstanden fra de tre helsetilstandene over.



Figur 2: Illustrasjon av Markov kohort modell (kilde: innsendt dokumentasjon)

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	<i>Markov-model</i>
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40,1 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra KEYNOTE-689, men det er mulig å benytte data fra en nettverksmetaanalyse (som bl. a inkluderte KN-048-studien) for å informere overgangen fra IRP til Død (8). Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene brukt for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene EF, LR, IRP og Død gjennom modellens tidshorisont er beskrevet i kapittel 3.6.1. Valgene MSD brukte i sin grunnanalyse for å flytte kohorten mellom de ulike modellstadiene er oppsummert i Tabell 6 under.

Tabell 6: Overgangene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon)

Transition(s)	Estimation approach	Data source(s)
EF → LR EF → IRP EF → Death ^[1]	<ul style="list-style-type: none"> Based on a parametric multistate modeling approach in which different parametric functions were fitted to each of the three individual transitions starting from EF, accounting for competing risks 	<ul style="list-style-type: none"> Patient-level data from KEYNOTE-689 National life tables – <i>for transitions to death</i> (14)
LR → IRP LR → Death ^[1]	<ul style="list-style-type: none"> Exponential rates of LR → IRP and LR → death were estimated using KEYNOTE-689 data. 	
IRP → Death ^[1]	<ul style="list-style-type: none"> Exponential models of IRP → death were fitted using KEYNOTE-689 data. The survival analysis was conducted in the subset of patients who experienced IRP either as their first EFS failure event or following an earlier LR. Separate exponentials models were fitted for each trial arm 	
	<ul style="list-style-type: none"> Alternative data source: Estimate of IRP→death based on market shares of first-line treatments for recurrent/metastatic HNSCC and the efficacy of those first-line treatments with respect to OS 	<ul style="list-style-type: none"> Alternative data source for IRP→death: Network meta-analysis (8)

Notes: Transition probabilities to death were constrained to be at least as high as all-cause mortality, as estimated from national life tables (14) given the age and gender distribution of the cohort at each cycle.

MSD sin generelle metode for vurdering av parametrisert kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra KN-689, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra MSD. Modellen i Excel er transparent og fleksibel, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår.

Markov kohortmodeller er en etablert måte å modellere sykdomsprogresjon innen onkologi, spesielt etter (neo)adjuvant behandling. Selv om antall hendelser som informerer noen av overgangene er relativt lavt, er det en styrke at KEYNOTE-689 er kilden for de viktigste overgangene i modellen. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av pembrolizumab som monoterapi til neoadjuvant behandling før operasjon etterfulgt av pembrolizumab som adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med operasjon etterfulgt av strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av pembrolizumab, for pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerer er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. Tidshorisont er akseptabel. MSD har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra KEYNOTE-689-studien som er presentert i kapittel 2. Tabell 7 under gir detaljert informasjon om demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika på baseline for pasientene med PD-L1 «combined positive score» (CPS) ≥ 1 i «intention-to-treat» (ITT)-populasjonen i studien, dvs. populasjonen dekket av gjeldende indikasjon. Pasientgruppen med PD-L1 CPS > 1 utgjorde 95,5 % av pasientene i ITT populasjonen (ikke vist).

Tabell 7 Demografiske og sykdomsspesifikke pasientkarakteristika ved baseline i KEYNOTE-689-studien (pasienter med CPS ≥ 1 , ITT populasjonen) per behandlingsarm og totalt (kilde: innsendt dokumentasjon og (15)).

	Pembrolizumab n (%)	SoC n (%)	Totalt n (%)
Antall pasienter i populasjonen	347	335	682
Menn	272 (78)	265 (79)	537 (79)
Kvinner	75 (22)	70 (21)	145 (21)
Alder (år)			
< 65	237 (68)	220 (66)	457 (67)
Gjennomsnittsalder (SD)	59,5 (10,0)	60,4 (10,0)	59,9 (10,0)
Median (intervall)	60,0 (29, 82)	61,0 (22, 87)	60,0 (22, 87)
Rase			
Hvite	273 (79)	260 (78)	533 (78)
Asiater	47 (13,5)	42 (12,5)	89 (13,0)
Region			
EU	134 (39)	139 (42)	273 (40)
Nord-Amerika	63 (18,2)	48 (14,3)	111 (16,3)

PD-L1 status basert på TPS			
TPS <50 %	244 (70)	228 (68)	472 (69)
TPS ≥50 %	103 (29,7)	107 (31,9)	210 (30,8)
Primær tumorlokalisasjon			
Orofarynks	34 (10)	37 (11)	71 (10)
Munnhule	210 (61)	205 (61)	415 (61)
Larynks	77 (22)	67 (20)	144 (21)
Hypofarynks	26 (8)	25 (8)	51 (8)
ECOG PS			
0	187 (53,4)	201 (60,0)	388 (56,9)
1	160 (46,1)	134 (40,0)	294 (43,1)
HPV status			
Positiv	11 (3)	14 (4)	25 (4)
Negativ	336 (97)	320 (96)	656 (96)
Overordnet tumorstadium ved baseline			
III	86 (25)	88 (26)	174 (26)
IVa	259 (75)	246 (73)	505 (74)
IVb	2 (0,6)	0 (0)	2 (0,3)
T-stadium ved baseline			
T1	8 (2)	4 (1)	12 (2)
T2	48 (14)	47 (14)	95 (14)
T3	107 (31)	109 (33)	216 (32)
T4	10 (3)	14 (4)	24 (4)
T4a	174 (50)	159 (48)	333 (49)
T4b	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,1)
N-stadium ved baseline			
N0	90 (26)	80 (24)	170 (25)
N1	74 (21)	71 (21)	145 (21)
N2	31 (9)	29 (9)	60 (9)
N2a	12 (4)	7 (2)	19 (3)
N2b	80 (23)	87 (26)	167 (25)
N2c	57 (16)	60 (18)	117 (17)
M-stadium ved baseline			
M0	347 (100,0)	334 (100,0)	681 (100,0)
Røykestatus ved baseline			
Aldri røkt	61 (18)	76 (23)	137 (20)
Tidligere røker	170 (49)	135 (40)	305 (45)
Røyker	110 (32)	121 (36)	231 (34)
Antall pakker sigaretter pr år			
0	61 (18)	76 (23)	137 (20)
≤10	64 (18)	68 (20)	132 (19)
>10	206 (59)	180 (54)	386 (57)
Ukjent	16 (5)	11 (3)	27 (4)
Alkoholbruk ved baseline			
Ja	238 (69)	228 (68)	466 (68)
Nei	103 (30)	104 (31)	207 (30)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-689-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i

Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	59,9	Gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-689
Andel kvinner (%)	21,1	Fordeling i klinisk studie KEYNOTE-689
Kroppsvekt (kg)	73	Gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-689
Kroppsareal (m ²)	1,8	Gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-689

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Ifølge de medisinske fagekspertene er relevant pasientpopulasjon for metodevurderingen voksne pasienter med lokalavansert (LA) plateepitelkarsinom i hode og hals definert som pasienter med kreft i stadium III-IV etter «UICC TNM Cancer Staging Manual» versjon 7, og som vurderes som resektable i norsk klinisk praksis, dvs. i hovedsak pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i munnhule og en andel pasienter med kreft i larynks (T4a) som behandles med laryngektomi. For disse pasientene er operasjon og postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin standardbehandling.

Gjennomsnittsalder for pasienter med resektabel, lokalavansert HNSCC i norsk klinisk praksis er 65-67 år. Menn utgjør hovedandelen av pasientgrunnet. I norsk klinisk praksis behandles pasienter med ECOG status 0-2. Generelt er man noe tilbakeholden med å operere pasienter med kreft stadium IV. De fleste pasientene i norsk klinisk praksis er HPV-negative, og behandlingsstrategiene er uavhengig av HPV-status i tumor.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientkarakteristika i PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen (vist i Tabell 7), dvs. populasjonen omfattet av godkjent indikasjon, var godt balansert mellom behandlingsarmene, og konsistente med pasientkarakteristika i ITT-populasjonen (ikke vist). PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen representerer 95,5 % av pasientene i ITT populasjonen.

I sin grunnanalyse har MSD antatt en gjennomsnittsalder for norske pasienter på 59,9 år, basert på KEYNOTE-689-studien. De medisinske fagekspertene vurderte imidlertid at representativ gjennomsnittsalder for aktuell populasjon i klinisk praksis er 65 år. De påpekte også at det er forskjeller mellom studiepopulasjonen og klinisk populasjon i at studien omfatter pasienter med tumorer som ikke vurderes som resektable i norsk klinisk praksis, at andelen pasienter med kreft i stadium IV som ble operert er høyere enn andelen i klinisk praksis, og at studien kun omfatter pasienter med ECOG 0-1. Etter deres vurdering kan det være aktuelt å behandle pasienter med ECOG 2 i klinisk praksis, noe som innebærer at pasientene i KN-689- studien kanskje er noe friskere med hensyn til komorbiditeter enn populasjonen i klinisk praksis. De mente imidlertid at forskjellen mellom studiepopulasjonen og klinisk populasjon ikke er større enn det som er vanlig i kreftstudier. Utover dette vurderte de at fordelingen mellom menn og kvinner og HPV-positive og negative pasienter i studien er på linje med fordelingene i klinisk praksis. Samlet vurderte de medisinske fagekspertene at populasjonen i KEYNOTE-689-studien kan være representativ for norske pasienter aktuelle for metoden.

Basert på oversikten over pasientkarakteristika ved baseline i studien og innspill fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen i KEYNOTE-689-studien er tilstrekkelig representativ for pasientene i klinisk praksis til at pasientkarakteristika fra studien kan legges til grunn i metodevurderingen. Dette gjelder med unntak av alder fordi gjennomsnittsalderen til pasientene i studien er lavere enn i klinisk praksis. Faktorer som kan ha betydning for overførbarheten av effektresultatene i studien til klinisk praksis inkluderer utover alder at studien omfatter pasienter som ikke vurderes som

resektabel i klinisk praksis, og at andel pasienter med kreft stadium IV som opereres i klinisk praksis er lavere enn i studien. Analysene av effekt i pre-definerte subgrupper indikerer en trend mot lavere effekt i høyere aldersgrupper, men effektestimaterne for EFS og OS i pasienter med kreft i munnhule og larynks (dvs. subgruppene som omfatter pasienter som vurderes som resektabel i norsk klinisk praksis) støtter effektestimaterne for totalpopulasjonen i studien. Disse subgruppene omfatter 60-80 % av pasientene i KEYNOTE-689-studien. Eventuell betydning av andre faktorer for overførbareheten av effektestimaterne fra studientil klinisk populasjon diskuteres videre avsnitt 3.6.1.3. Overordnet mener DMP at sammenfallet mellom studiepopulasjonen og forventet klinisk populasjon er tilstrekkelig til at effektdata fra studien kan legges til grunn i metodevurderingen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer startalder i hovedanalysen (og i alvorlighetsberegningen) fra 59,9 år som var gjennomsnittsalder i KEYNOTE-689-studien til 65 år slik at den bedre reflekterer norsk klinisk praksis (tidshorizonten er endret fra 40,1 år til 35 år). Effektdata fra pasienter ≥ 65 år er ikke tilgjengelig fra KEYNOTE-689-studien og den relative effekten benyttet i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 1 .

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (15), og Preparatomtale (16)).

	Klinisk dokumentasjon (KEYNOTE-689)	Helseøkonomisk modell	Forventet norsk klinisk praksis
Dosering	<p>Pembrolizumab: <u>Neoadjuvant behandling:</u> 200 mg i.v. hver 3. uke, 2 sykluser</p> <p><u>Adjuvant behandling:</u> 200 mg i.v. hver 3. uke, 15 sykluser</p> <p>SOC: Operasjon <u>Strålebehandling (postoperativt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lavrisiko-pasienter: totalt 60 Gy, 30 fraksjoner, 2 Gy/dag • Høyrisiko-pasienter: totalt 66 Gy, 33 fraksjoner, 2 Gy/dag • Pasienter med «gross residual disease»: totalt 70 Gy, 35 fraksjoner, 2 Gy/dag 	<p>Pembrolizumab: <u>Neoadjuvant behandling:</u> samme som i studie</p> <p><u>Adjuvant behandling:</u> samme som i studie (start 7 uker etter operasjon)</p> <p>SOC: Operasjon <u>Strålebehandling (postoperativt):</u> 32 fraksjoner</p>	<p>Pembrolizumab: <u>Neoadjuvant behandling:</u> Som i studien, eller 400 mg i.v. hver 6. uke, 1 syklus.</p> <p><u>Adjuvant behandling:</u> som i studien, eller 400 mg i.v. hver 6. uke, 8 sykluser</p> <p>Subkutan formulering av pembrolizumab er også tilgjengelig, se neste rad.</p> <p>SOC: Operasjon <u>Strålebehandling (postoperativt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopisk ikke-radikalt operert (R1): 64-60-54 Gy for hhv høy-, intermedier- og lavrisiko-områder, 32 fraksjoner, 5 fraksjoner/uke.

	<p><u>Cisplatin</u> (postoperativt til pasienter med høyrisiko sykdom):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/m² hver 3. uke, totalt 3 kurer <p>Faktisk dosering i studien:</p> <p><u>Pembrolizumab</u> (median antall sykluser (intervall)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvant behandling: 2 (1, 2) • Adjuvant behandling: 15 (1, 16) <p><u>Strålebehandling:</u> Dose (median (intervall)): 60 Gy (2,0, 70,0)</p> <p><u>Cisplatin:</u> Dose (median (intervall)): 45,2 mg/uke (7,4, 210,8)</p>	<p><u>Cisplatin</u> (postoperativt til pasienter med høyrisiko sykdom):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/m² (maks 70 mg per uke) hver 3. uke, totalt 3 kurer <p>(Andel pasienter som mottok legemidler i intervensjonsarmen i KN-689-studien er vist i avsnitt 3.4.2, Tabell 10)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radikalt operert (R0): 60-54 Gy (høy-, intermediær-, og lav-risikoområder), 30 fraksjoner, 5 fraksjoner/uke. <p><u>Cisplatin</u> (postoperativt til pasienter med høyrisiko sykdom):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/m² (maks 70 mg per uke) ukentlig i 5-6 kurer.
Administrasjonsform	<p>Pembrolizumab: intravenøs infusjon</p> <p>Strålebehandling: Intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) med samtidig integrert boost (SIB)</p> <p>Cisplatin: intravenøs infusjon</p>	<p>Pembrolizumab er godkjent til subkutan og intravenøs bruk. I denne metodevurderingen er det lagt til grunn at pembrolizumab administreres intravenøst over 30 minutter.</p>	<p>Pembrolizumab er godkjent til subkutan og intravenøs bruk. I denne metodevurderingen er intravenøs bruk lagt til grunn.</p>
Behandlingsvarighet	<p>I KN-689-studien var median behandlingsvarighet (intervall): 9,1 måneder (0,03, 22,3) (inkluderer tid på medikamentell behandling, operasjon og stråleterapi).</p> <p>Neoadjuvant pembrolizumab (median (intervall)): 0,7 måneder (0,03, 1,1) N=361</p> <p>Adjuvant pembrolizumab (median (intervall)): 9,7 måneder (0,03, 18,9)</p> <p>Strålebehandling: (median (intervall)): 44 dager (1,0, 90,0)</p> <p>Cisplatin: Varighet (median (intervall)): 1,4 måneder (0,0 to 1,8) Andel pasienter som avsluttet behandlingen uansett årsak: 53,9 %</p>	<p>Behandlingsvarighet som i KN-689-studien</p>	<p>Behandlingsvarighet pembrolizumab i hht godkjent preparatomtale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Neoadjuvant behandling</u>: Opptil 6 uker, eller til sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet. • <u>Adjuvant behandling</u>: Opptil 45 eller 48 uker (200 eller 400 mg dose) eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. <p>Strålebehandling med eller uten cisplatin gis i kombinasjon med de to (200 mg dose)/tre (400 mg dose) første syklusene pembrolizumab</p>

Relativ doseintensitet (%)	RDI for Pembrolizumab og cisplatin 100 %	Samme	Ukjent
Påfølgende behandling	I KN-689-studien fikk 24 % av pasientene i intervensjonsarmen påfølgende behandling (beregnet basert på ITT-populasjonen). <ul style="list-style-type: none"> • 4 % ble operert • 13 % fikk strålebehandling • 19,3 % fikk systemisk antineoplastisk behandling. Av disse fikk 19 % av pasientene behandling med immunterapi. 	I LR-tilstand: 36,8 % får strålebehandling og 33,3 % får operasjon I IRP-tilstand: 1L: 80 % mottar cetuksimab + platinum + 5-FU og 20 % mottar cetuksimab + cisplatin + docetaxel 2L: 95 % mottar nivolumab, 5 % ingen aktiv behandling	Se Tabell 11 og Tabell 12 i avsnitt 3.4.3

3.4.2 Implementering av intervensjon og påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet:

Tabell 10 viser andel pasienter som mottok neoadjuvant behandling med pembrolizumab og adjuvant behandling med pembrolizumab og cisplatin per dose/syklus i KEYNOTE-689 og brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen for å beregne legemiddelkostnader i intervensjonsarmen. Adjuvant behandling med pembrolizumab dose 1 er mottatt i kombinasjon med strålebehandling og doser 1-3 med konkomitant cisplatin. MSD legger til grunn at 70,7 %, 28,7 % og 73,9 % av pasientene som starter neoadjuvant behandling mottar adjuvant behandling med henholdsvis pembrolizumab, cisplatin og strålebehandling, basert på data fra KEYNOTE-689-studien.

Tabell 10: Antall og andel pasienter som mottok neoadjuvant behandling og adjuvant behandling med pembrolizumab og cisplatin per syklus i intervensjonsarmen (PD-L1 CPS \geq 1 populasjon i KEYNOTE-689) (kilde: innsendt dokumentasjon)

Treatment cycle number	Map to the following week from start of neoadj. treatment	% of patients who received each schedule cycle of each drug component, among those who initiated the component		
		(Note: For the adjuvant drug components, percentages are calculated among those who received adjuvant cycle 1)		
		<i>Pembrolizumab (Q3W, neoadjuvant)</i>	<i>Pembrolizumab (Q3W, adjuvant, cycles 1-3)</i>	<i>Cisplatin (adjuvant)</i>
1 (neoadjuvant)	0	100 %	-	-
2 (neoadjuvant)	3	94 %	-	-
1 (adjuvant)	13	-	100 %	100 %
2 (adjuvant)	16	-	93 %	90 %
3 (adjuvant)	19	-	88 %	60 %
4 (adjuvant)	22	-	86 %	-
5 (adjuvant)	25	-	84 %	-
6 (adjuvant)	28	-	81 %	-
7 (adjuvant)	31	-	77 %	-
8 (adjuvant)	34	-	75 %	-
9 (adjuvant)	37	-	71 %	-
10 (adjuvant)	40	-	70 %	-
11 (adjuvant)	43	-	68 %	-
12 (adjuvant)	46	-	65 %	-
13 (adjuvant)	49	-	63 %	-
14 (adjuvant)	52	-	61 %	-
15 (adjuvant)	55	-	59 %	-
% assigned to each component:		100,0%	70,7%	28,7%

Påfølgende behandling:

Modellantagelsene til MSD angående påfølgende behandling i intervensjonsarmen er vist i kolonnen «Helseøkonomisk modell» i Tabell 9.

3.4.3 DMPs vurdering

Neoadjuvant/adjuvant behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-689-studien samsvarer med anbefalingene i godkjent preparatomtale for pembrolizumab for aktuell indikasjon (16) og de medisinske fagekspertene vurderer at pembrolizumab vil anvendes i tråd med anbefalingene dersom metoden blir innført. De medisinske fagekspertene vurderer også strålebehandlingen i KEYNOTE-689-studien til å være representativ for klinisk praksis. Cisplatin administreres imidlertid som 40 mg/m² ukentlig i 5-6 uker, mens pasientene i KEYNOTE-689-studien fikk 100 mg/m² cisplatin hver 3. uke i totalt 3 kurer. Ifølge de medisinske fagekspertene er begge regimene med cisplatin kjent. Studier viser at cisplatin 100 mg/m² gir

litt bedre effekt en 40 mg/m², men mer bivirkninger. Regimet med 40 mg/m² ukentlig i 5-6 uker benyttes i norsk klinisk praksis for å balansere bivirkninger mot effekt slik at flere pasienter kan gjennomføre hele kuren. Den gjennomsnittlige dosen cisplatin i intervensjonsarmen i studien var 45,2 mg/uke og er ifølge de medisinske fagekspertene noe høyere enn ukentlig eksponering i norsk klinisk praksis uten at de forventer at dette har hatt noen vesentlig betydning for resultatene i studien.

I den helseøkonomiske modellen til MSD er cisplatin implementert som 40 mg/m² (maksimalt 70 mg per uke) hver 3. uke, totalt 3 kurer, noe som er lavere enn i studien og i norsk klinisk praksis. DMP godtar dette fordi det samme er gjort i begge behandlingsarmen i modellen. MSD har videre lagt til grunn at 70,7 %, 28,7 % og 73,9 % av pasientene som starter neoadjuvant behandling mottar adjuvant behandling med henholdsvis pembrolizumab, cisplatin og strålebehandling, basert på data fra KEYNOTE-689. MSD legger også behandlingsvarigheten av intervensjonen i KN-689-studien til grunn i sin analyse. Fordi neoadjuvant behandling med immunterapi ikke er innført tidligere for pasienter med LA HNSCC, finnes det ingen klinisk erfaring med behandlingen utover data fra KEYNOTE-689-studien og DMP velger derfor å legge det samme som MSD til grunn i sin hovedanalyse.

Angående påfølgende behandling vurderte de medisinske fagekspertene at andelen pasienter i KEYNOTE-689-studien som ble re-operert eller behandlet på nytt med stråling i lokalavansert setting er noe høyt sammenlignet med hva som er erfaringen fra klinisk praksis (se avsnitt 3.5.3), men at samme andel som i studien vil ha behov for påfølgende systemisk kreftbehandling etter avsluttet behandling for lokalavansert sykdom dersom metoden blir innført. Videre vurderte de at dersom pembrolizumab blir innført som neoadjuvant/adjuvant behandling, vil pasienter som har nytte av behandlingen for LA HNSCC bli re-behandlet med pembrolizumab i 1.linje ved R/M HNSCC, og bli behandlet med kjemoterapi, cetuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi ved behov for 2. linjebehandling, i tråd med etablert klinisk praksis. For pasienter som blir diagnostisert med R/M HNSCC <6 måneder etter fullført neoadjuvant og adjuvant behandling med pembrolizumab vurderte de medisinske fagekspertene at re-behandling med pembrolizumab ikke er aktuelt og at disse pasientene i hovedsak vil bli behandlet med kjemoterapi eller cetuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi, og med ulike monoterapier eller kombinasjoner av kjemoterapi eller cetuksimab monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i 2. linje for R/M HNSCC. Innspillene fra de medisinske fagekspertene om hvilke legemidler og fordelingen av disse som kan bli aktuelle som 1. og 2. linjebehandling for R/M HNSCC dersom metoden blir innført er presentert i Tabell 11 og Tabell 12 under.

Tabell 11. Oversikt over legemidler som forventes å bli aktuelle som 1.linjebehandling for R/M HNSCC i klinisk praksis dersom metoden blir innført, og forventet fordeling mellom de ulike behandlingene.

	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	
	Tilbakefall <6 måneder måneder etter avsluttet behandling for operabel, LA HNSCC	Tilbakefall >6 måneder etter avsluttet behandling for operabel, LA HNSCC
Pembrolizumab monoterapi	0 %	60 %
Pembrolizumab + kjemoterapi	0 %	40 %
Cetuksimab + platinum + 5-FU	20 %	0 %
Cetuksimab	80 %	0 %

Tabell 12 Oversikt over legemidler som forventes å bli aktuelle som 2. linjebehandling for R/M HNSCC i klinisk praksis dersom metoden blir innført, og fordeling mellom disse.

	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	
	Ikke behandlet med immunterapi i 1. linje	Behandlet med immunterapi i 1. linje
Cetuximab + platinum + 5-FU	0 %	20 %
Cetuximab	10 %	35 %
Docetaxel	65 %	20 %
Metotreksat	20 %	20 %
No active treatment	5 %	5 %

Basert på innspill fra de kliniske fagekspertene vurderer DMP at andelen pasienter som får påfølgende systemisk kreftbehandling i intervensjonsarmen i KEYNOTE-689-studien reflekterer forventet klinisk praksis dersom metoden blir innført, men at type påfølgende behandling og fordeling mellom de ulike behandlingene i studien og modellen til MSD ikke er representativ for forventet klinisk praksis. DMP endrer derfor dette i egen hovedanalyse.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD om intervensjonen, men endrer type og fordeling av den påfølgende systemiske kreftbehandlingen for å bedre reflektere forventet klinisk praksis dersom metoden blir innført.

Endringene og konsekvenser for effekt og kostnader adresseres i avsnitt 3.6.1.2 og 3.7.2.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 13. Karakteristikk ved komparator (Kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (15) og preparatomtale(16)).

	Klinisk dokumentasjon KN-689-studien	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	<p>SOC: se Tabell 9</p> <p>Faktisk dosering av SOC i KN-689-studien: (Operasjon)</p> <p>Strålebehandling: Median (intervall): 66 Gy (6,0, 72,0)</p> <p>Cisplatin: Median (intervall): 45,3 mg/uke (12,5, 66,7)</p>	<p>SOC: Se Tabell 9 (Operasjon modellstart)</p> <p>(Andel pasienter som mottok adjuvant behandling med cisplatin i komparatorarmen i KEYNOTE-689-studien er vist i avsnitt 3.5.2, Tabell 14)</p>	<p>SOC: Se Tabell 9</p>
Administrasjonsform	SOC: se Tabell 9	SOC: se Tabell 9	SOC: se Tabell 9

Behandlingsvarighet	<p>Faktisk varighet av behandling i KN-689-studien: Median (intervall): 2,9 måneder (0,03, 7,2) (inkluderer tid på medikamentell behandling, operasjon og stråleterapi).</p> <p>(Operasjon) Strålebehandling: Median (intervall): 45 dager (3,0, 73,0) Cisplatin: Median (intervall): 1.4 måneder</p> <p>Andel pasienter som avsluttet behandlingen uansett årsak: 17,4 %</p>	Behandlingsvarighet som i KN-689-studien	SOC: Se Tabell 9
Relativ doseintensitet (%)	Ifølge innsendt dokumentasjon var RDI for cisplatin: 100 %	100 %	Ukjent
Påfølgende behandling	<p>I KN-689-studien fikk 26 % av pasientene i ITT populasjonen påfølgende behandling.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,8 % ble operert • 11 % fikk strålebehandling • 22,2% fikk påfølgende systemisk antineoplastisk behandling. Av disse fikk ca 60% behandling med immunterapi. 	<p>I LR-tilstand: 36,8 % får strålebehandling og 33,3 % får operasjon</p> <p>I IRP-tilstand: 1L: 40 % mottar pembrolizumab monoterapi og 60 % mottar pembrolizumab + kjemoterapi (se avsnitt 3.5.2) 2L: 50 % mottar cetuksimab + platinum + 5-FU, 30 % cetuksimab, 15 % metotreksat og 5 % ingen aktiv behandling</p>	Se Tabell 15 og Tabell 16 i avsnitt 3.5.3.

3.5.2 Implementering av komparator og påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet:

Tabell 14 viser andel pasienter som mottok adjuvant behandling med cisplatin per dose/syklus i KEYNOTE-689 og brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen for å beregne legemiddelkostnader i komparatorarmen. MSD legger til grunn at 45 % og 85 % av pasientene som starter behandling med kirurgi mottar adjuvant behandling med henholdsvis cisplatin og strålebehandling, basert på data fra KEYNOTE-689.

Tabell 14: Antall og andel pasienter som mottok adjuvant behandling med cisplatin per syklus i komparatorarmen (PD-L1 CPS \geq 1 populasjon i KEYNOTE-689)

Treatment cycle number	Week of starting adjuvant treatment in the model	% of patients who received each schedule cycle of each drug component, among those who initiated the component
		<i>Cisplatin (adjuvant)</i>
1 (adjuvant)	7	100 %
2 (adjuvant)	10	90 %
3 (adjuvant)	13	57 %
% assigned to each component:		45 %

Påfølgende behandling:

MSD har modellert påfølgende behandling i komparatorarmen som vist i kolonnen «Helseøkonomisk modell» i Tabell 13.

3.5.3 DMPs vurdering

Komparator i KN-689-studien, operasjon med postoperativ strålebehandling med eller uten cisplatin er ifølge de medisinske fagekspertene representativ for behandlingen av pasienter med lokalavansert HNSCC som vurderes som resektable i norsk klinisk praksis (se avsnitt 1.3.1 og Tabell 13).

Andelen pasienter i komparatorarmen i studien som ble re-behandlet med operasjon og/eller stråleterapi for lokalavansert sykdom er ifølge de medisinske fagekspertene noe høyt sammenlignet med klinisk praksis, men det foreligger ingen data som kan dokumentere dette. Andelen pasienter i studien som fikk påfølgende systemisk kreftbehandling (ca 22 %) vurderes som på linje med klinisk praksis. Imidlertid vurderte de medisinske fagekspertene at det ikke er representativt at bare 60 % av pasientene som fikk påfølgende systemisk kreftbehandling i studien fikk behandling med immunterapi. Ifølge de medisinske fagekspertene mottar nesten alle pasienter i klinisk praksis behandling med pembrolizumab som 1. linjebehandling for R/M HNSCC, enten som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi. Pasienter som progredierer etter 1. linjebehandling får ifølge de medisinske fagekspertene i hovedsak ulike typer kjemoterapi, eller cetuksimab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi.

En liten andel pasienter i klinisk praksis er ifølge de medisinske fagekspertene uegnet for immunterapi som 1. linjebehandling for R/M HNSCC, disse behandles hovedsakelig med kjemomonoterapi eller med cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi. Pasienter som vurderes som uegnet for immunterapi i 1. linje og som progredierer etter 1. linjebehandling får ulike mono- eller kombinasjonsbehandlinger med metotreksat, docetaxel eller cetuksimab, eller docetaxel og cisplatin. Behandlingsvalg avhenger av førstelinjebehandling og tid fra siste behandling til progresjon.

Basert på innspill fra de kliniske fagekspertene vurderer DMP at andelen pasienter i komparatorarmen i KN-689-studien som fikk påfølgende systemisk kreftbehandling (dvs. 22%) er representativt for dagens kliniske praksis, men at type påfølgende systemisk kreftbehandling og fordeling mellom de ulike behandlingene i studien og modellen til MSD avviker fra klinisk praksis. I klinisk praksis er andelen pasienter uegnet for immunterapi som 1. linjebehandling for R/M HNSCC svært lav, og DMP velger derfor å

legge til grunn i hovedanalysen at alle pasienter som får påfølgende systemisk kreftbehandling får immunterapi som 1. linjebehandling. Antagelsene om type og fordeling av påfølgende systemisk kreftbehandling som DMPs har lagt til grunn i hovedanalysen er vist i Tabell 15 og Tabell 16.

Tabell 15 Oversikt over legemidler som DMP har lagt til grunn i hovedanalysen at benyttes som 1. linjebehandling for R/M HNSCC i dagens kliniske praksis og fordeling mellom disse.

	SOC
Pembrolizumab monoterapi	60 %
Pembrolizumab + kjemoterapi	40 %

Tabell 16 Oversikt over legemidler som DMP har lagt til grunn i hovedanalysen at benyttes som 2. linjebehandling for R/M HNSCC i dagens kliniske praksis og fordeling mellom disse

	SOC
Cetuximab + platinum + 5-FU	20 %
Cetuximab	35 %
Docetaxel	20 %
Metotreksat	20 %
Ingen aktiv behandling	5 %

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD om komparator, men endrer type og fordeling av påfølgende systemisk kreftbehandling for at den bedre skal reflektere klinisk praksis for behandling av pasienter med R/M HNSCC.

Endringene og konsekvenser for effekt og kostnader adresseres i avsnitt 3.6.1.2 og 3.7.2.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for neoadjuvant pembrolizumab og adjuvant pembrolizumab i kombinasjon med SOC sammenlignet med SOC er basert på resultater for PD-L1 CPS ≥ 1 populasjonen i KN-689-studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata (IA1) var 25.07.2024. Median oppfølgingstid, definert som tid fra randomisering til dato for død eller datakutt hvis pasienten fortsatt er i live, var da 30,0 måneder (intervall: 0,5–60,6) i intervensjonsarmen og 23,4 måneder (intervall: 0,5–60,5) i komparatorarmen (27,1 måneder (intervall 05, 66,5) på tvers av studiearmene).

I den helseøkonomiske modellen inngår EFS og OS som utfallsmål for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

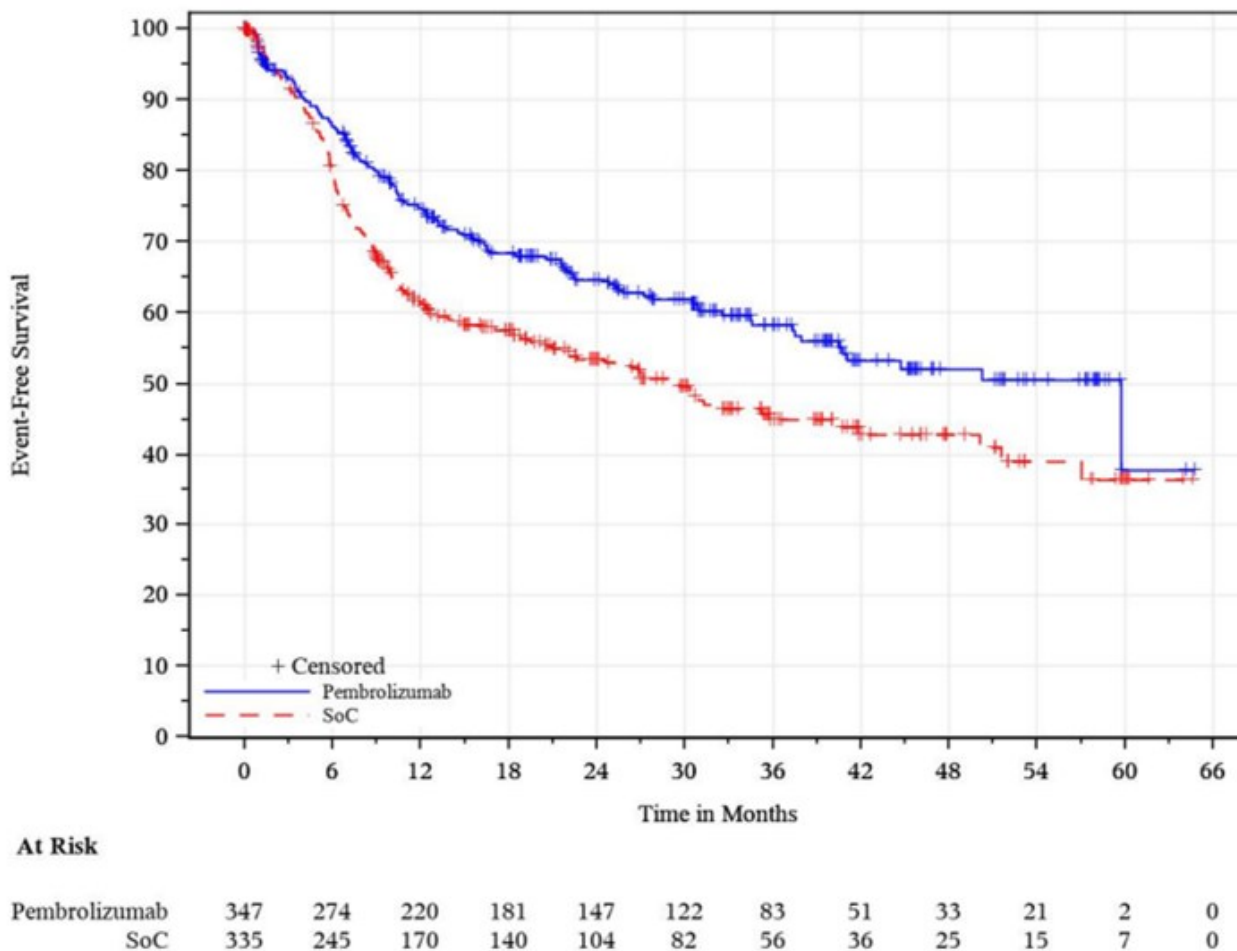
I KN-689-studien omfattet EFS-hendelser fjernmetastaser («distant PD»), lokal sykdomsprogresjon med samtidig fjernmetastase («local and distant PD»), lokal sykdomsprogresjon eller tilbakefall («local PD/recurrence») og dødsfall uansett årsak. Progresjon tilsvarer radiologisk progresjon pr. RECIST 1.1 vurdert av en uavhengig vurderingskomite (BIRC). Progresjoner der histologisk undersøkelse av biopsi ikke bekrefter tilstedeværelse av kreftceller samt progresjoner i neoadjuvantfasen som ikke forhindrede operasjon ble ikke inkludert i EFS-analysen. Tilbakefall som del av utfallet «lokal sykdomsprogresjon eller tilbakefall» gjelder pasientene som per RECIST 1.1 hadde et nytt tilfelle av enten lokal eller fjernmetastase etter at de hadde vært erklært sykdomsfrie etter kirurgi (også målt med RECIST 1.1).

Resultatet av EFS analysen er vist i Tabell 17 og Figur 3.

Tabell 17 Analyse av EFS basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (15)).

	Pembrolizumab + SOC (N=347)	SOC (N=335)
Antall hendelser (%)	128 (36,9)	156 (46,6)
Død	63 (18,2)	62 (18,5)
Fjernmetastase ("Distant PD")	24 (6,9)	51 (15,2)
Lokal sykdomsprogresjon med samtidig fjernmetastaser («Local and distant PD»)	4 (1,2)	6 (1,8)
Lokal sykdomsprogresjon eller tilbakefall* ("Local PD or Recurrence")	37 (10,7)	37 (11,0)
Antall sensurerte (%)	219 (63,1)	179 (53,4)
Ved siste evaluering som viste ingen sykdomsprogresjon	216 (62,2)	168 (50,1)
Ved randomisering	3 (0,9)	11 (3,3)
KM estimer (måneder), median (95% KI)	59,7 (37,9, NR)	29,6 (19,5, 41,9)
[Q1, Q3]	[11,9, NR]	[6,9, NR]
HR (95 % KI); p-verdi ^a	0,70 (0,55, 0,89); p= 0.00140	
Person-måneder	7751,6	6245,2
Hendelsesrate/100 personmåneder	1,7	2,5
EFS rate, % (95 % KI)		
ved 6 måneder	86,2 (82,0, 89,5)	80,0 (75,1, 84,0)
ved 12 måneder	74,8 (82,0, 89,5)	61,3 (55,5, 66,5)
ved 24 måneder	64,6 (58,8, 69,8)	53,4 (47,4, 59,1)
ved 36 måneder	58,2 (51,9, 64,0)	44,9 (38,4, 51,2)
ved 48 måneder	52,1 (45,0, 58,8)	42,8 (35,9, 49,9)

^a One-sided p-value based on log-rank test stratified by primary tumor site and tumor stage. *Tilbakefall innebærer at pasienten først blir erklært sykdomsfri pr. RECIST 1.1 etter operasjon, deretter på nytt opplever lokal sykdomsprogresjon eller fjernmetastaser.



Figur 3: EFS basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS ≥1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

Implementering av EFS i helseøkonomisk modell

EFS er ikke modellert direkte i den økonomiske modellen. I stedet ble overgangssannsynlighetene for komposittene av dette endepunktet modellert separat basert på en parametriske *multistate* modelleringstilnærming der forskjellige parametriske funksjoner ble tilpasset hver av de tre individuelle overgangene fra hendelsesfri tilstand, som i tillegg tar hensyn til konkurrerende risikoer (*eng. competing risk*). Alle overgangssannsynligheter var basert på randomiserte data fra KEYNOTE-689-studien.

Modelleringsmetoden for hver komponent er beskrevet nedenfor:

- Overgangssannsynligheter fra hendelsesfri tilstand til lokalt tilbakefall (EF til LR): MSD valgte å modellere overgangene med Gompertz-funksjoner i begge armer (behandlingsarmer uavhengig av hverandre).
- Overgangssannsynligheter fra hendelsesfri tilstand til inkurabel tilbakefall / progresjon (EF til IRP): MSD valgte å modellere overgangene med Gompertz-funksjonen i begge armer (behandlingsarmer uavhengig av hverandre).
- Overgangssannsynligheter fra hendelsesfri tilstand til død (EF til Død): MSD valgte å modellere overgangene med generalisert gamma-funksjonen i begge armer (behandlingsarmer uavhengig av hverandre). Innenfor hver syklus settes overgangssannsynligheten fra EF til død lik maksimumet av det studiebaserte estimatet for denne sannsynligheten og bakgrunnsdødeligheten basert på livstabeller for Norge.

I protokollen for KEYNOTE-689-studien er det definert at for EFS sensureres pasienter uten sykdomstilbakefall og uten død ved tidspunktet for siste sykdomsvurdering, mens for OS sensureres pasienter uten død ved den siste datoen pasienten er bekreftet å være i live. Per datakutt 25. juli 2024 var totalt 470 pasienter i KEYNOTE-689 sensurert i KM-analysen for OS, og 419 av disse pasientene var også sensurert i KM-analysen for EFS (beregninger basert på ITT-populasjonen). For pasienter som er sensurert med hensyn til både EFS og OS (dvs. uten sykdomstilbakefall eller død), vil sensureringsdatoen for EFS vanligvis være tidligere enn sensureringsdatoen for OS.

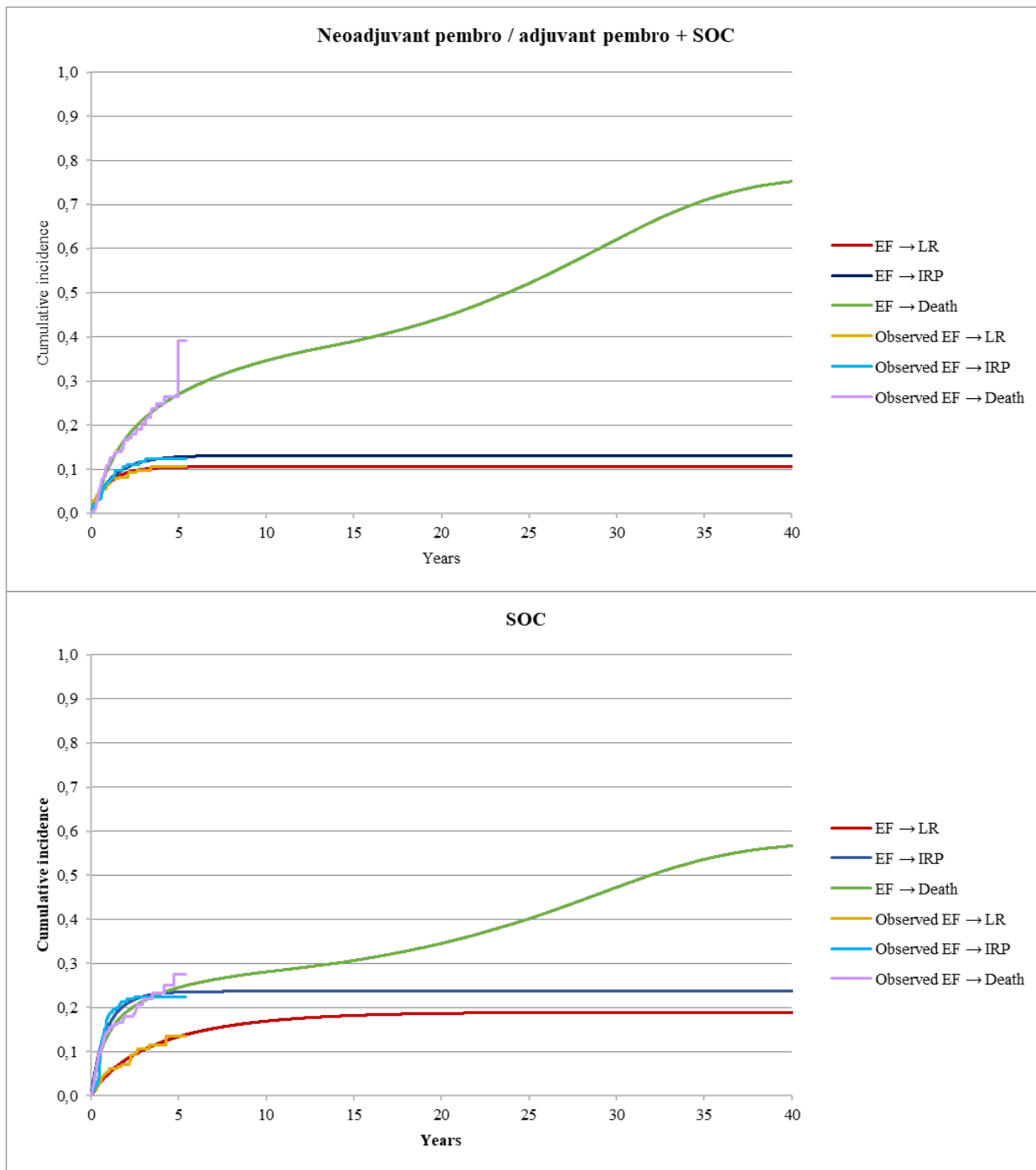
Den modellerte EFS-kurven bestemmes av overgangssannsynlighetene fra EF-tilstanden ($EF \rightarrow LR$, $EF \rightarrow IRP$ og $EF \rightarrow død$), mens den modellerte OS-kurven bestemmes av alle overgangssannsynlighetene i modellen ($EF \rightarrow LR$, $EF \rightarrow IRP$, $EF \rightarrow død$, $LR \rightarrow IRP$, $LR \rightarrow død$ og $IRP \rightarrow død$). For å beregne overgangssannsynlighetene fra EF-tilstanden og validere de modellerte EFS- og OS-kurvene mot KM-kurvene fra KEYNOTE-689, må sensureringsreglene for EFS og OS harmoniseres.

Dersom de 419 pasientene uten tilbakefall eller død sensureres ved siste sykdomsvurdering når overgangssannsynlighetene for $EF \rightarrow LR$, $EF \rightarrow IRP$ og $EF \rightarrow død$ beregnes, må OS KM-data fra KEYNOTE-689 anvende samme sensureringsregel for disse pasientene for at den modellerte OS-kurven skal kunne valideres mot den observerte OS-kurven. Hvis sensureringsreglene ikke harmoniseres, kan dette føre til at den modellerte OS-kurven ikke samsvarer med den observerte OS-kurven fra KEYNOTE-689, noe som svekker modellens interne validitet.

Tilsvarende gjelder motsatt: Dersom pasientene uten tilbakefall eller død i stedet sensureres som for OS i studien (dvs. ved den siste datoen de er bekreftet å være i live) når overgangssannsynlighetene beregnes, må de også sensureres på samme måte i EFS KM-data. Hvis EFS og OS sensureres ulikt, kan dette føre til at den modellerte EFS-kurven ikke samsvarer med den observerte EFS-kurven fra KEYNOTE-689.

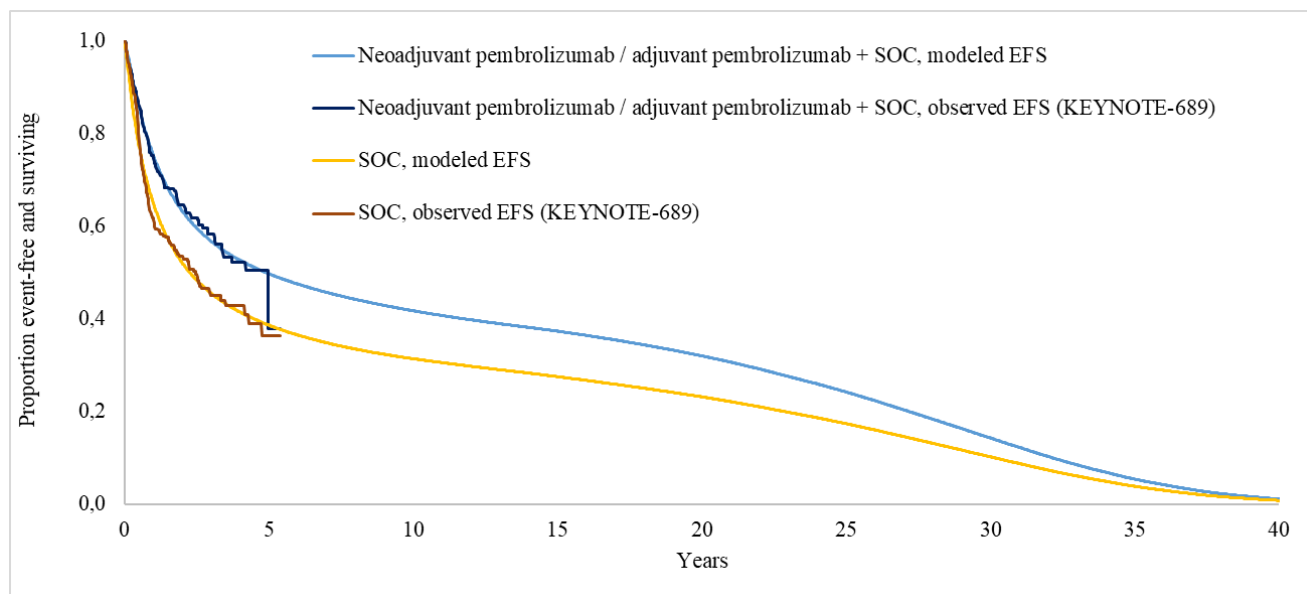
I MSDs grunnanalyse er pasientene uten tilbakefall eller død sensurert ved siste sykdomsvurdering når overgangssannsynlighetene for $EF \rightarrow LR$, $EF \rightarrow IRP$ og $EF \rightarrow død$ beregnes. Dette innebærer at de også sensureres ved siste sykdomsvurdering for OS. For å beregne overgangssannsynligheter fra LR- og IRP-tilstandene, er pasienter som har progrediert, men ikke døde, alltid sensurert ved den siste datoen de var bekreftet å være i live.

Den predikerte kumulative insidensen av hver type EFS-hendelse er presentert i Figur 4. De fleste av $EF \rightarrow IRP$ overgangene skjer i løpet av det første året og er modellert til å forekomme hos 13 % av pasientene i intervensjonsarmen og 24 % av pasientene i komparatorarmen over livet. De fleste av $EF \rightarrow LR$ overgangene i intervensjonsarmen skjer i løpet av det første året og er modellert til å forekomme hos 11 % av pasientene, mens i komparatorarmen skjer de i løpet av de første 3 årene og er modellert til å forekomme hos 19 % av pasientene over livet.



Figur 4: Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs. observert kumulativ insidens av hver EFS-hendelse i KEYNOTE-689. MSDs grunnanalyse

MSD har deretter validert den resulterende EFS (basert på summen av hasard rater fra hver EFS-komponent) med de observerte KEYNOTE-689-dataene (Figur 5).



Figur 5: Modellert EFS i MSDs hovedanalyse og observert EFS i KEYNOTE-689.

DMPs vurdering

KM-kurvene for EFS fra KEYNOTE-689-studien viser en tydelig separasjon fra rundt tre måneder som vedvarte gjennom hele observasjonsperioden. Median EFS var 59,7 måneder (95 % KI 37,9, NR) i intervensjonsarmen og 29,6 (95 % KI 19,5 41,9) i komparatorarmen, HR = 0,70 (95 % KI: 0,55–0,89), $p = 0,0014$. De medisinske fagekspertene vurderer resultatene som klinisk relevante, sett i lys av resultatene av OS-analysen (se avsnitt 3.6.1.2). Den observerte forskjellen i EFS syntes i hovedsak å være drevet av en lavere forekomst av fjernmetastaser i intervensjonsarmen. Etersom hensikten med neoadjuvant/adjuvant behandlingen ifølge de medisinske fagekspertene er å flytte effektiv behandling frem i behandlingsalgoritmen med mål om å øke overlevelse gjennom å eradicere mikrometastaser/reducere fjernmetastaser, vurderte de at resultatene indikerer at behandlingen virker etter hensikten.

Pasienter med lokalavansert HNSCC behandles i dag med kurativt siktemål i norsk klinisk praksis, og ifølge de medisinske fagekspertene kommer tilbakefall (inkluderer lokal sykdomsprogresjon/tilbakefall og fjernmetastaser) innen 2-3 år etter avsluttet behandling. Det kan se ut til at KM-kurven for komparatorarmen i KN-689-studien reflekterer dette da den flater noe ut etter 30 måneder. Ifølge de medisinske fagekspertene blir ca. 50 % av pasientene kurert med dagens behandling, dvs. er sykdomsfrie 5 år etter avsluttet behandling for operabel, lokalavansert HNSCC. EFS kurven for komparatorarmen i KN-689-studien indikerer at ved 30 måneder er 50% av pasientene hendelsesfrie. Kurven fortsetter imidlertid å synke noe etter dette og ved 48 måneder er EFS raten ca. 43%, dvs. litt under hva som er forventet i norsk klinisk praksis. På dette tidspunktet er det imidlertid få pasienter igjen i analysen, og kurvens form må derfor tolkes med forsiktighet. Faktorer som kan være medvirkende til at EFS-kurven i komparatorarmen eventuelt underestimerer effekten av standardbehandlingen sammenlignet med klinisk praksis, er at KEYNOTE-689-studien inkluderer pasienter med hypofarynkscancer som ikke vurderes som resektable i klinisk praksis og en høyere andel pasienter med stadium IV kreft enn andelen som opereres i klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene. Fordi KEYNOTE-689-studien er en randomisert studie vil disse faktorene også gjøre seg gjeldende i intervensjonsarmen, og det er derfor usikkert om de er av betydning for overførbareheten av det relative EFS estimatet som vist i studien til klinisk praksis.

Som beskrevet tidligere har designet på KEYNOTE-689-studien svakheter som medfører risiko for at effektestimater i intervensjonsarmen er overestimert. Dette fordi det i EFS-analysen ikke er korrigeret for at det er lengre tid fra randomisering til tidspunktet for tumorevaluering etter operasjon og postoperativ strålebehandling i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Det er også implementert et

ekstra tidspunkt for tumorevaluering i intervensjonsarmen (etter neoadjuvantfasen, før operasjon) som ikke er lagt inn i komparatorarmen. Ulike antall og tidspunkter for tumorevaluering som ikke er synkronisert mellom armene medfører at det er usikkerhet knyttet til størrelsen på effekten av neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab + SOC sammenlignet med SOC. I tillegg ble definisjonen av EFS-hendelser endret sent i studien slik at sykdomsprogresjoner i neoadjuvantfasen som ikke medførte at operasjon ikke kunne gjennomføres ble ekskludert fra EFS analysen. I EPAR er det påpekt at resultater av post-hoc analyser viser at HR estimater for EFS i KN-689-studien kan være påvirket av usynkroniserte tidspunkter for tumorevaluering mellom studiearmene samt håndtering av sykdomsprogresjoner som ikke forhindret kirurgi, og at post-hoc analysene totalt sett indikerer en sannsynlig overvurdering av effekten av pembrolizumab på EFS i studien (15). Post-hoc analysene det refereres til er ikke presentert i EPAR, og DMP har ikke gjort en selvstendig vurdering av størrelsen på den sannsynlige overestimeringen. Betydningen for overførbareheten av størrelsen av det relative effektestimateret for EFS fra studien til klinisk praksis er derfor ukjent.

EFS ble ikke ekstrapolert direkte i den helseøkonomiske modellen. I stedet valgte MSD å modellere overganger fra EF til LR, IRP eller død separat og legge til hasardene fra hver komponent for å rekonstruere EFS for validering med KM-data fra KEYNOTE-689 studien. Denne tilnærmingen, der hver komponent modelleres separat, er rimelig fordi det er klinisk plausibelt at de ulike helsetilstandene genererer forskjellige kostnader og nytte. Samtidig kompliserer dette vurderingen av parametriske funksjoner, da det introduserer flere parametere.

For å identifisere de mest plausible parametriske funksjonene for overgangene fra EF-tilstanden, bør den kumulative insidensen av lokalt tilbakefall og fjernmetastaser vurderes som klinisk plausibel. I tillegg bør den modellerte EFS-kurven passe godt visuelt til den observerte EFS-kurven fra KEYNOTE-689 og reflektere forventede resultater i norsk klinisk praksis.

MSD valgte å modellere overgangene fra EF basert på data med sensurering ved siste sykdomsvurdering. Denne tilnærmingen fører imidlertid til at OS-kurven modelleres basert på en tidligere sensurering enn den som er observert i KEYNOTE-689-studien. De medisinske fagekspertene har imidlertid påpekt at selv om det er klinisk relevant å utsette tid til fjernmetastaser, er totaloverlevelse det viktigste endepunktet for å vurdere effekten av neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab. Modellering av overgangene fra EF basert på data med sensurering ved siste rapporterte dato der pasienter uten tilbakefall eller død var i live samsvarer dermed best med den viktigste analysen for vurdering av effekt av metoden og ivaretar mest mulig informasjon fra KN-689-studien. Når modelleringen av overgangene fra EF er basert på data med sensurering ved siste rapporterte dato der pasienter uten tilbakefall eller død var i live, samsvarer den modellerte OS-kurven bedre med den observerte OS-kurven fra KEYNOTE-689-studien.

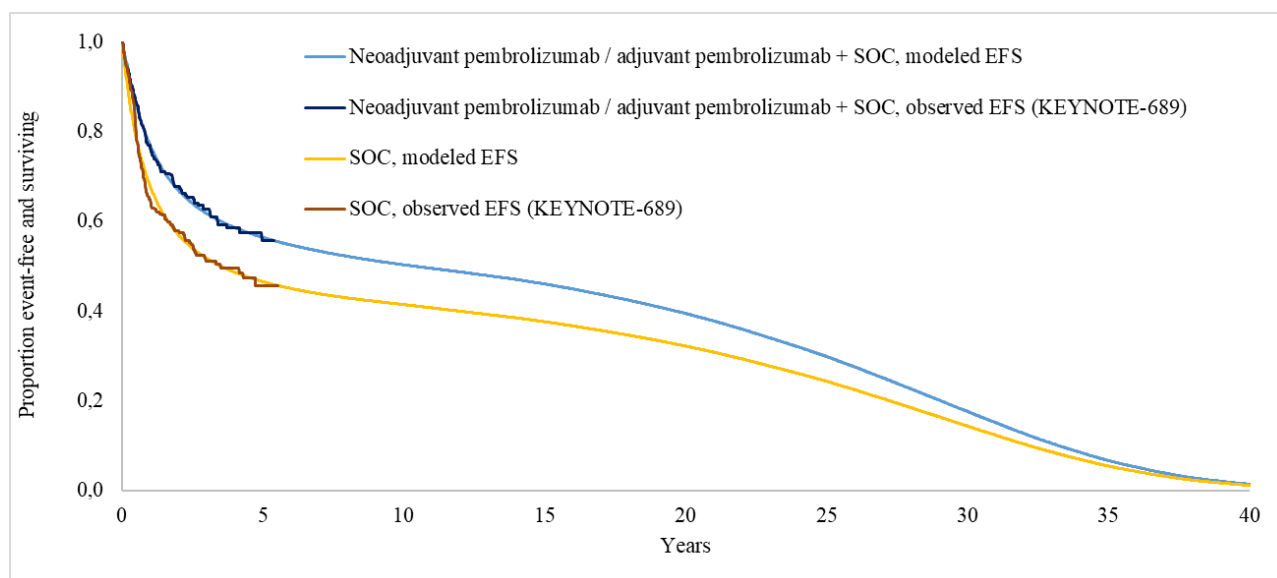
Ifølge de medisinske fagekspertene blir om lag 50 % av pasientene som behandles for lokalavansert sykdom i norsk klinisk praksis kurert, noe som innebærer at de ikke opplever sykdomsprogresjon eller fjernmetastaser i opptil fem år etter avsluttet behandling. Den observerte EFS-kurven fra KEYNOTE-689-studien, som brukes i MSDs grunnanalyse, viser imidlertid en lavere andel kurerte etter fem år (ca. 36 %). Mens EFS-data med sensurering ved siste bekreftelsesdato pasienten var i live viser en høyere andel (ca. 46 %), noe som er nærmere fagekspertenes innspill.

Basert på disse argumentene mener DMP at det mest riktige er å modellere på EFS-data der pasienter uten tilbakefall eller død sensureres ved siste dato de var rapportert i live. Følgelig testet DMP tilpasningen av de parametriske funksjonene som MSD brukte i sin grunnanalyse, men med den alternative sensureringsregelen som DMP anser som mer hensiktsmessig.

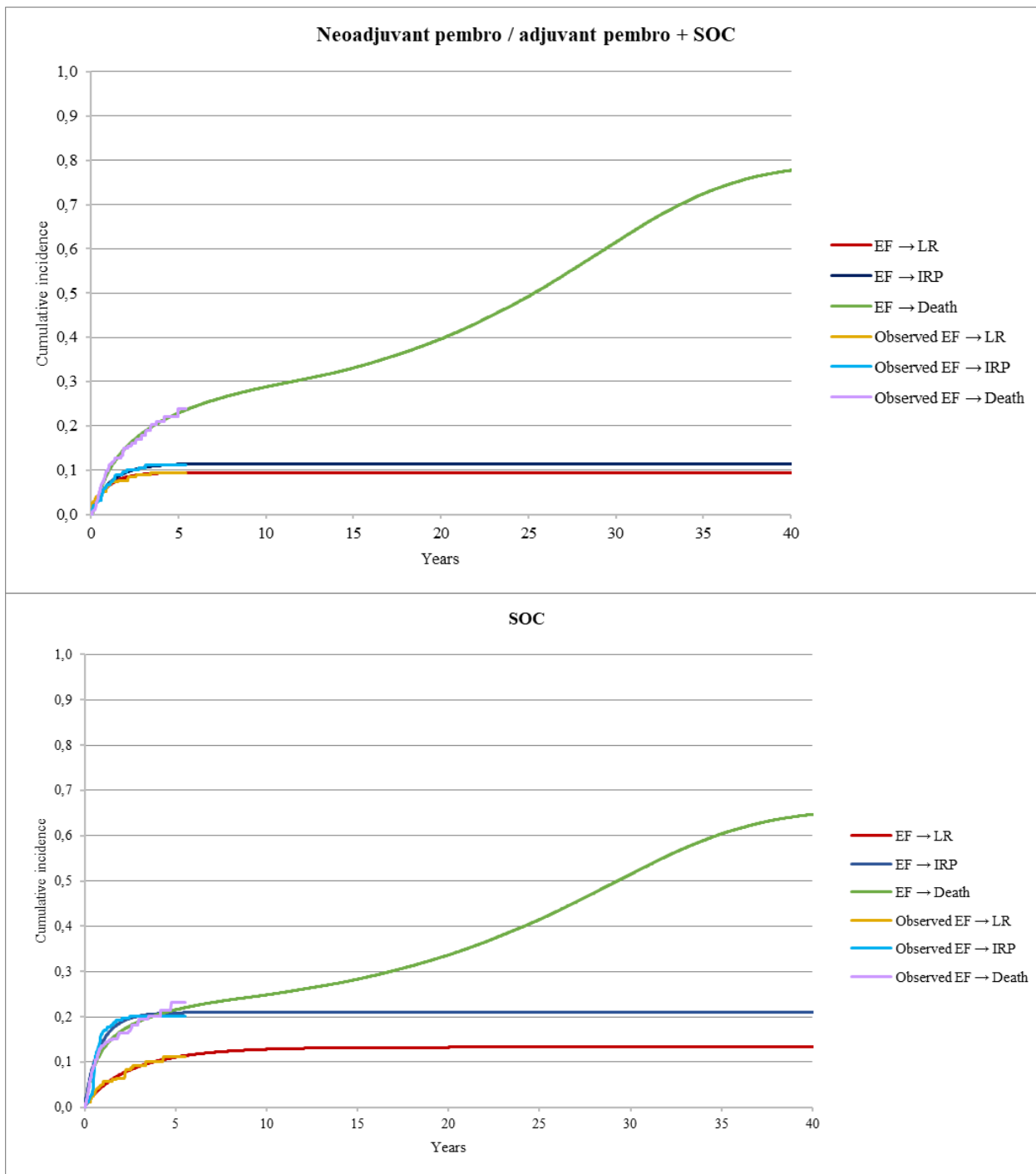
DMP er enig med MSD i at diagnostiske tester indikerer at den proporsjonal hasard antakelsen ikke holder (Figur 17, Figur 18 og Figur 19 i Appendiks 2) og at uavhengig modellering er hensiktsmessig.

Bruken av Gompertz-funksjonen for overgangene EF → LR og EF → IRP, samt generalisert gamma for EF → Død, gir relativt plausible estimater i komparatorarmen. Dette resulterer i en EFS på 46 % etter fem år (se Figur 6). Den kumulative insidensen av tilbakefall øker mest innen 2–3 år etter avsluttet behandling, noe som samsvarer med erfaringene fra de medisinske fagekspertene (Figur 7). Insidensen av IRP over livstid var noe høyere (21 %) enn fagekspertenes estimat for andelen pasienter som får fjernmetastaser (10–15 %). Likevel viste tilpasningen av Gompertz- og generalisert gamma-funksjonene til den observerte kumulative insidensen av overgangene fra EF til LR, IRP og Død seg å være god. DMP har derfor valgt å beholde disse funksjonene i komparatorarmen for hovedanalysen.

For intervensjonsarmen viste kombinasjonen av Gompertz-funksjonen for overgangene EF → LR og EF → IRP, samt generalisert gamma for EF → Død, en god visuell tilpasning til den observerte kumulative insidensen av overgangene fra EF til LR, IRP og Død (Figur 7). På denne bakgrunn legger DMP til grunn de samme parametriske funksjonene for overgangene fra EF til LR, IRP og Død som MSD.



Figur 6: Modellert EFS i DMPs hovedanalyse og observert EFS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste rapportert i live) i KEYNOTE-689.



Figur 7: Sammenligning av estimert kumulativ insidens vs. observert kumulativ insidens av hver EFS-hendelse i KEYNOTE-689. DMPs hovedanalyse

DMPs konklusjon om EFS

I hovedanalysen har DMP lagt til grunn de samme parametriske funksjonene som MSD, men endrer sensureringsregelen for EFS-data slik at pasientene uten tilbakefall og død i stedet sensureres ved den siste datoen de er bekreftet å være i live.

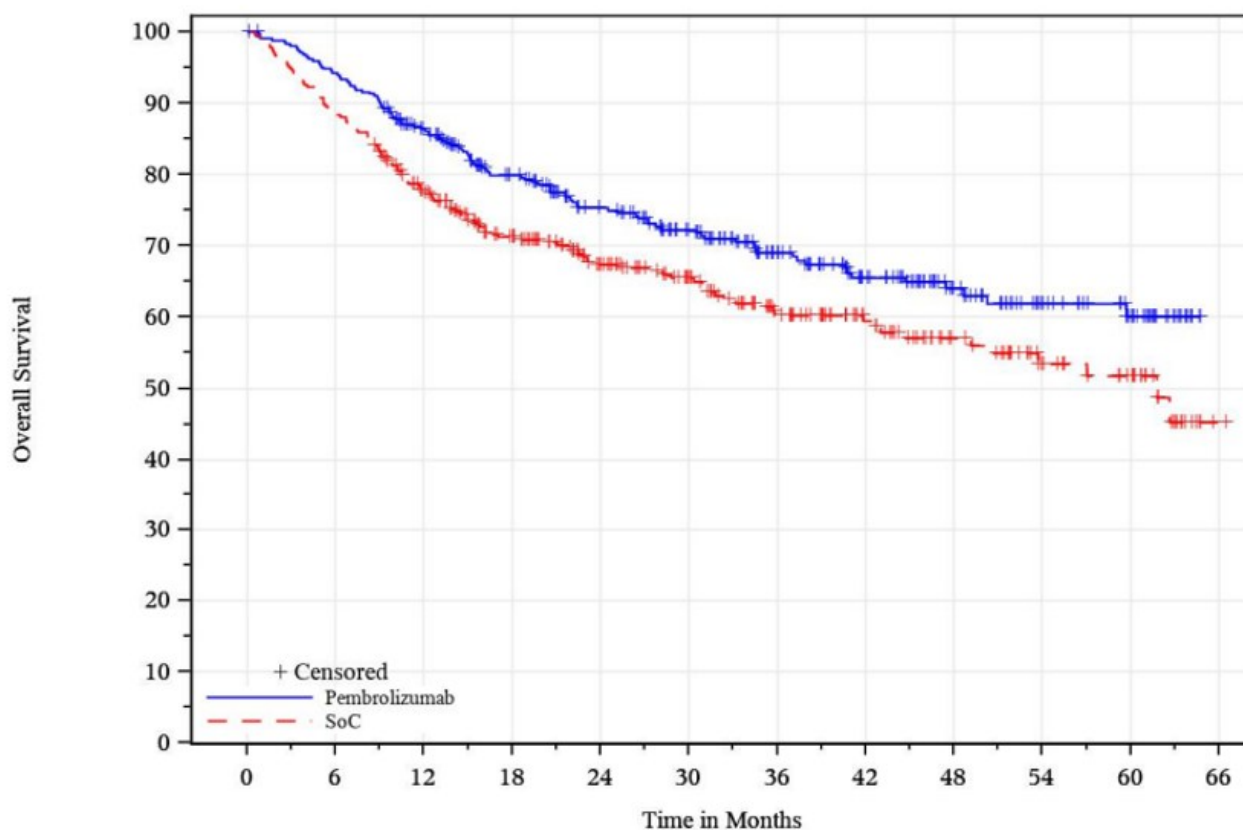
Det er noe usikkerhet knyttet til størrelsen på den relative EFS effekten vist i KEYNOTE-689 studien fordi EFS-resultatene er basert på en interimanalyse med fortsatt pågående oppfølging. I tillegg innebærer designet på KEYNOTE-689-studien samt håndtering av progresjonshendelser i neoadjuvantfasen som ikke medførte at operasjon ikke kunne gjennomføres til at det er en risiko for overvurdering av effekten av pembrolizumab på EFS.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Ved datakutt 25.07.2024 (IA1), var 30,5 % av pasientene i intervensjonsarmen og 38,2 % i komparatorarmen døde. Median overlevelse ble ikke nådd i intervensjonsarmen (NR (NR, NR)), og var 61,8 måneder (48,2, NR) i komparatorarmen (HR=0,72 (95 % KI 0,56, 0,94)). OS ble ikke formelt testet i PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen fordi den statistiske analyseplanen anga at dersom den observerte p-verdien i CPS \geq 10-populasjonen ikke krysset den pre-definerte ensidige multiplisitetjusterte grensen, skulle ikke videre testing utføres i andre populasjoner. Ved 36 måneder var overlevelsesraten 69 % (95 % KI 52,4, 66,8) i intervensjonsarmen og 60,2 % (95 % KI 43,8, 59,1) i komparatorarmen (Tabell 18 og Figur 8).

Tabell 18. Analyse av OS (PD-L1 CPS \geq 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (15)).

	Pembrolizumab +SOC (N=347)	SOC (N=335)
Number of events (%)	106 (30.5)	128 (38.2)
KM estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	61.8 (49.2, NR)
HR (95% CI) ^b	0.72 (0.56, 0.94)	
OS rate, % (95% CI)		
Month 6	94.2 (91.2, 96.2)	88.4 (84.4, 91.4)
Month 12	86.3 (82.2, 89.5)	77.5 (72.6, 81.6)
Month 24	75.3 (70.2, 79.7)	67.3 (61.7, 72.2)
Month 36	69.0 (63.3, 74.0)	60.2 (54.1, 65.8)
Month 48	64.0 (57.6, 69.6)	57.0 (50.4, 63.0)
Month 60	60.1 (52.4, 66.8)	51.7 (43.8, 59.1)



At Risk

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0
SoC	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1

Figur 8 OS (PD-L1 CPS ≥ 1 populasjonen) i KN-689-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

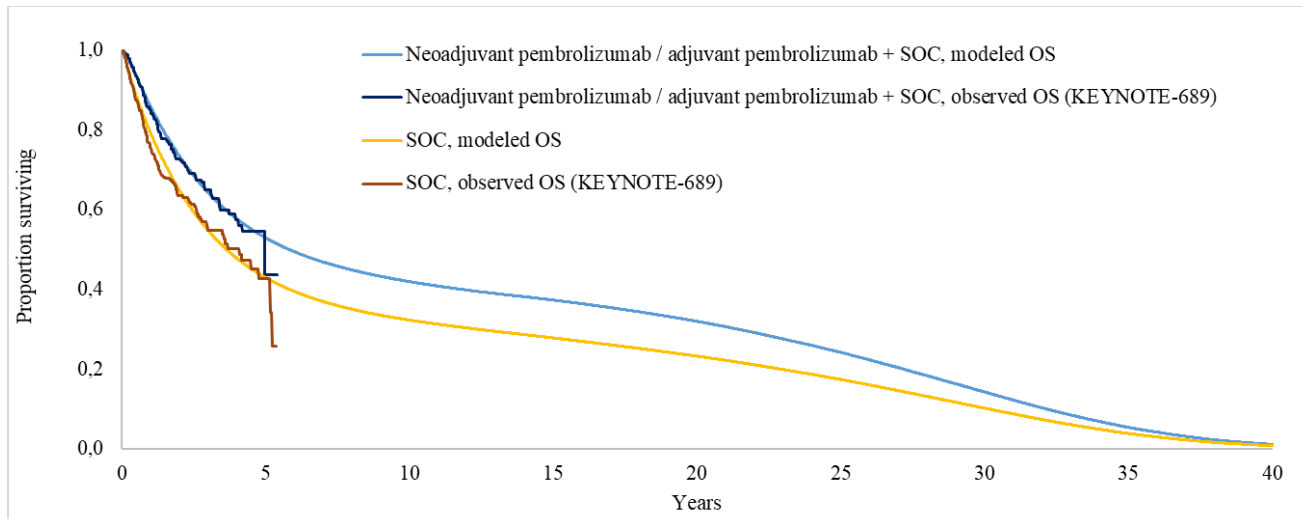
Implementering av OS i helseøkonomisk modell

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

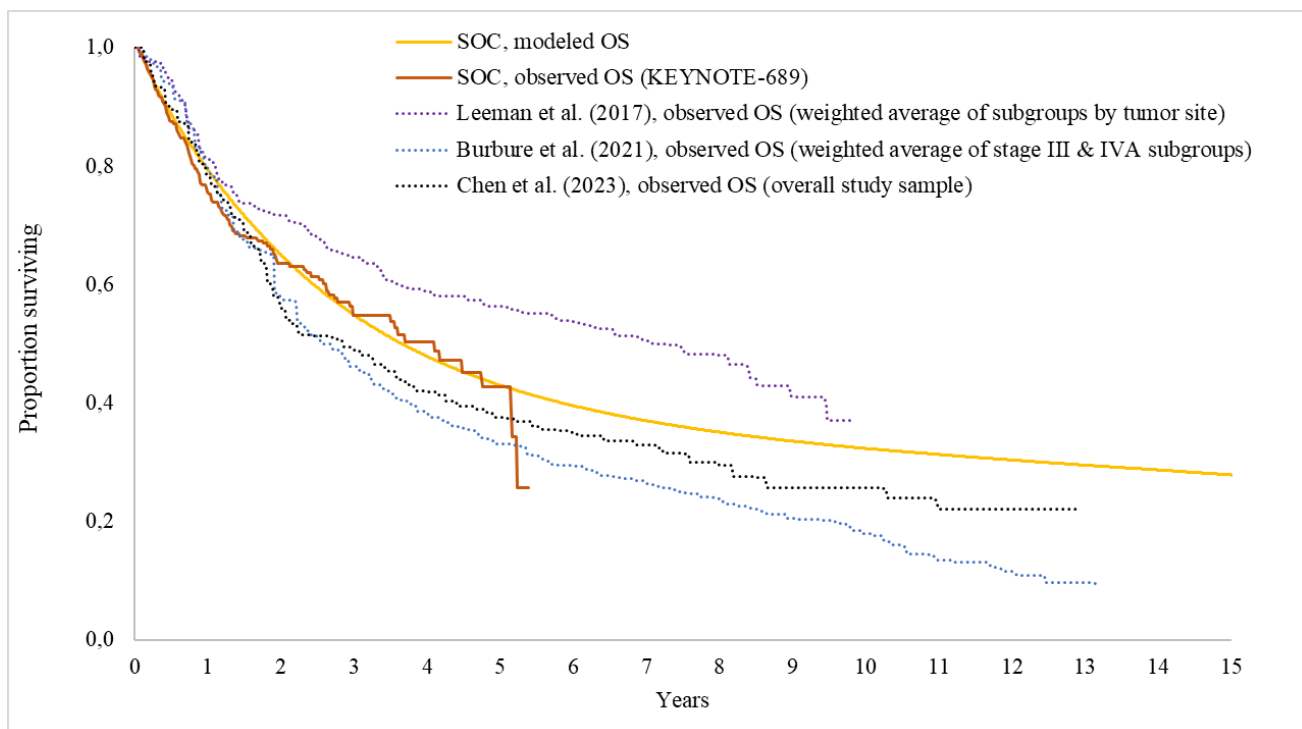
- Overgangssannsynlighet fra lokalt tilbakefall til inkurabel tilbakefall / progresjon (LR til IRP) ble satt lik den eksponentielle raten av LR \rightarrow IRP for hver arm som estimert fra KEYNOTE-689 studiedata.
- Overgangssannsynlighet fra lokalt tilbakefall til død (LR til Død) ble satt lik den eksponentielle raten av LR \rightarrow Død for hver arm som estimert fra KEYNOTE-689 studiedata. Innenfor hver syklus ble overgangssannsynligheten fra LR til Død satt likt maksimum av den estimerte sannsynligheten basert på parametrisering og bakgrunnsdødelighet.
- Overgangssannsynlighet fra inkurabel tilbakefall / progresjon til død (IRP til Død) ble satt lik den eksponentielle raten av IRP \rightarrow Død for hver arm som estimert fra KEYNOTE-689 studiedata. Innenfor hver syklus ble overgangssannsynligheten fra IRP til Død satt likt maksimum av den estimerte sannsynligheten basert på parametrisering og bakgrunnsdødelighet.

Den eksponentielle fordelingen er vanlig å anta når man estimerer overgangssannsynligheter med utgangspunkt i mellomliggende helsetilstander i en Markov-modell, da hasardraten ikke avhenger av tiden siden inntreden i helsetilstanden.

Det modellerte OS er presentert i Figur 9, og eksterne valideringer av langsiktig OS i komparatorarmen er presentert i Figur 10. Som forklart i Kapittel 3.6.1.1, har valg av sensuringsregel for EFS implikasjoner for OS.



Figur 9: Modellert OS i MSD sin hovedanalyse og observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste sykdomsvurdering) i KEYNOTE-689.



Figur 10: Ekstern validering av langsiktig OS i komparatorarmen. MSD sin hovedanalyse.

DMPs vurdering

Kaplan–Meier-kurvene for OS fra KN-689-studien divergerer fra randomisering og utover i favør av intervensjonsarmen. Oppfølgingstiden for totaloverlevelse er relativt kort, og fra ca. 9 måneder er OS kurvene sterkt påvirket av sensureringer (Figur 8). Median OS var ikke nådd i intervensjonsarmen ved datakutt. I komparatorarmen ble medianen nådd i halen av Kaplan–Meier-kurven der få pasienter fortsatt var med i

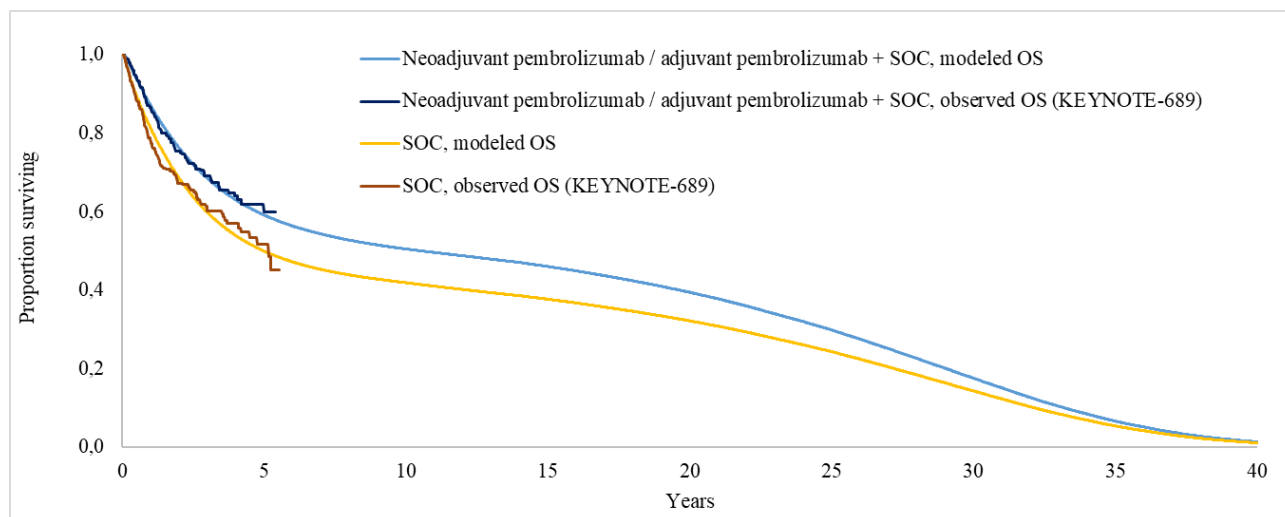
analysen og effektestimater er derfor usikkert. Lengre oppfølging er nødvendig for å kunne vurdere om intervensjonen forlenger langtidsoverlevelse for pasientene sammenlignet med dagens behandling.

I studien fikk 22 % av pasientene i komparatorarmen påfølgende systemisk kreftbehandling for tilbakevendende/metastatisk (R/M) sykdom, noe som ifølge de medisinske fagekspertene er representativt for klinisk praksis. Imidlertid fikk bare 60% av disse pasientene påfølgende behandling med immunterapi. I klinisk praksis får nesten alle pasienter med R/M HNSCC 1. linjebehandling med pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi (se avsnitt 3.5.2). Det at andelen som fikk immunterapi blant pasientene som fikk påfølgende systemisk kreftbehandling i KEYNOTE-689-studien er lavere enn i klinisk praksis kan bidra til at OS kurven for komparatorarmen i studien ikke er representativ for SoC i klinisk praksis. Imidlertid sammenfaller formen på OS-kurven i komparatorarmen ganske godt med klinisk praksis der 5-års totaloverlevelse ligger på mellom 40-60 % ifølge de medisinske fagekspertene. Fordi OS-dataene fra studien er umodne og sterkt preget av høyt antall sensureringer må imidlertid kurvens form i både komparator- og intervensjonsarmen tolkes med forsiktighet. Totaloverlevelse er heller ikke formelt testet fordi de pre-definerte kriteriene for testing i PD-L1 CPS ≥ 1 populasjonen ikke var oppfylt. Sett under ett er det derfor usikkerhet knyttet til om størrelsen på den relative OS effekten i studien er overførbart til klinisk praksis.

Overlevelse er ikke modellert direkte, men i stedet er predikert overlevelse en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen. Dette gjør at det er mye usikkerhet i estimatene for totaloverlevelse.

Som forklart i kapittel 3.6.1.1 velger DMP å modellere overgangene fra EF basert på EFS-data der pasientene uten tilbakefall og død sensureres ved den siste datoen de er bekreftet å være i live istedenfor siste sykdomsevaluering. Dette har implikasjoner på de modellerte OS-kurvene for begge armer.

Figur 11 viser modellert OS med DMPs valg av sensureringsregel for EFS.



Figur 11: Modellert OS etter DMPs valg for EFS modellering sammenlignet med observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste dato bekreft i live) i KEYNOTE-689.

I MSD sin grunnanalyse er alle overgangssannsynlighetene fra LR til IRP, LR til Død og IRP til Død forskjellige mellom armene. Det er noe usikkerhet knyttet til hvor rimelig denne antakelsen er for overgangene fra LR-tilstand. De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at de ikke ser noe grunn til å anta en forskjell i overgangssannsynlighetene fra LR-tilstand mellom armene. Overgangene LR \rightarrow IRP og LR \rightarrow Død er basert på veldig få hendelser fra KN-689-studien (9 i intervensjonsarmen og 2 i komparatorarmen for LR \rightarrow IRP og 12 i intervensjonsarmen og 18 i komparatorarmen for LR \rightarrow Død), og MSD har ikke presentert overgangssannsynligheter *pooled* fra begge armer. DMP velger derfor å legge til

grunn de samme overgangssannsynlighetene fra LR til IRP og LR til Død som MSD i hovedanalysen, men viser et scenario med lik overgang mellom armene. For overgangen fra IRP til Død mener DMP at det kan være en rimelig antakelse at overgangssannsynlighetene er ulike fordi det er en forskjell i behandling i IRP-tilstand mellom armene.

Den helseøkonomiske modellen levert av MSD gjør det mulig å velge en alternativ tilnærming for å estimere overgangssannsynlighetene fra IRP til Død. Med denne tilnærmingen avhenger overgangen i hver arm av effekt og fordeling av ulike behandlinger mottatt i IRP-tilstanden. For å estimere overlevelse for ulike behandlingsregimer ble eksponentielle modeller av OS beregnet ved hjelp av medianverdier fra kliniske studier for førstelinjebehandling for R/MHNSCC. Cetuksimab + platinum + 5-FU er brukt som referansebehandling (Figur 12), og hasard ratioer (HR) for andre behandlingsregimer ble beregnet i forhold til denne (Tabell 19) i en nettverksmetaanalyse (8). Gjennomsnittlig OS ble beregnet som vektete gjennomsnitt basert på fordeling av førstelinje behandling i IRP i hver modellarm, og disse verdiene ble brukt til å estimere eksponentielle hasardrater for overgang fra IRP til død. Eksponentielle PFS-fordelinger ble på samme måte (dvs. basert på HR vs. cetuksimab + platinum + 5-FU hentet fra nettverksmetaanalysen (8)) estimert for hver førstelinjebehandling. PFS går inn i beregningen av sykdomskostnader i IRP-tilstanden (kapittel 3.7.5).

Tabell 19: HR for OS og PFS av behandlingsregimer vs. cetuksimab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC, basert på NMA*-resultater (kilde: innsendt dokumentasjon)

Metastatic regimen	HR of death vs. reference treatment		HR of progression or death vs. reference treatment		Expected survival in IRP state (weeks)		Sources
	HR	SE of ln(HR)	HR	SE of ln(HR)	OS	PFS	
Pembrolizumab monotherapy	0.73	(0.10)	1.10	(0.09)	89	29	1L R/M HNSCC NMA with pembro mono, PD-L1 CPS \geq 1 [date of report: 24-Jan-2023]*
Pembrolizumab + chemotherapy	0.66	(0.10)	0.82	(0.10)	99	39	1L R/M HNSCC NMA with pembro + chemo, PD-L1 CPS \geq 1 [date of report: 24-Jan-2023]*
Cetuximab + platinum + 5-FU	1.00	-	1.00	-	65	32	Reference treatment (HR = 1)
Cetuximab + cisplatin + docetaxel	0.87	(0.10)	0.88	(0.09)	75	36	1L R/M HNSCC NMA with pembro mono, PD-L1 CPS \geq 1 [date of report: 24-Jan-2023]*
Cisplatin	1.28	(0.17)	0.86	(0.34)	51	37	1L R/M HNSCC NMA with pembro mono, PD-L1 CPS \geq 1 [date of report: 24-Jan-2023]*

* Network Meta-analysis of Pembrolizumab for the First-line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC)(8).

Figur 12: Tilpasning av eksponentiell funksjon til OS og PFS for cetuksimab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC, KM-data fra KEYNOTE-048. Eksponentiell rate for OS på 0,0154 og 0,0317 for PFS.

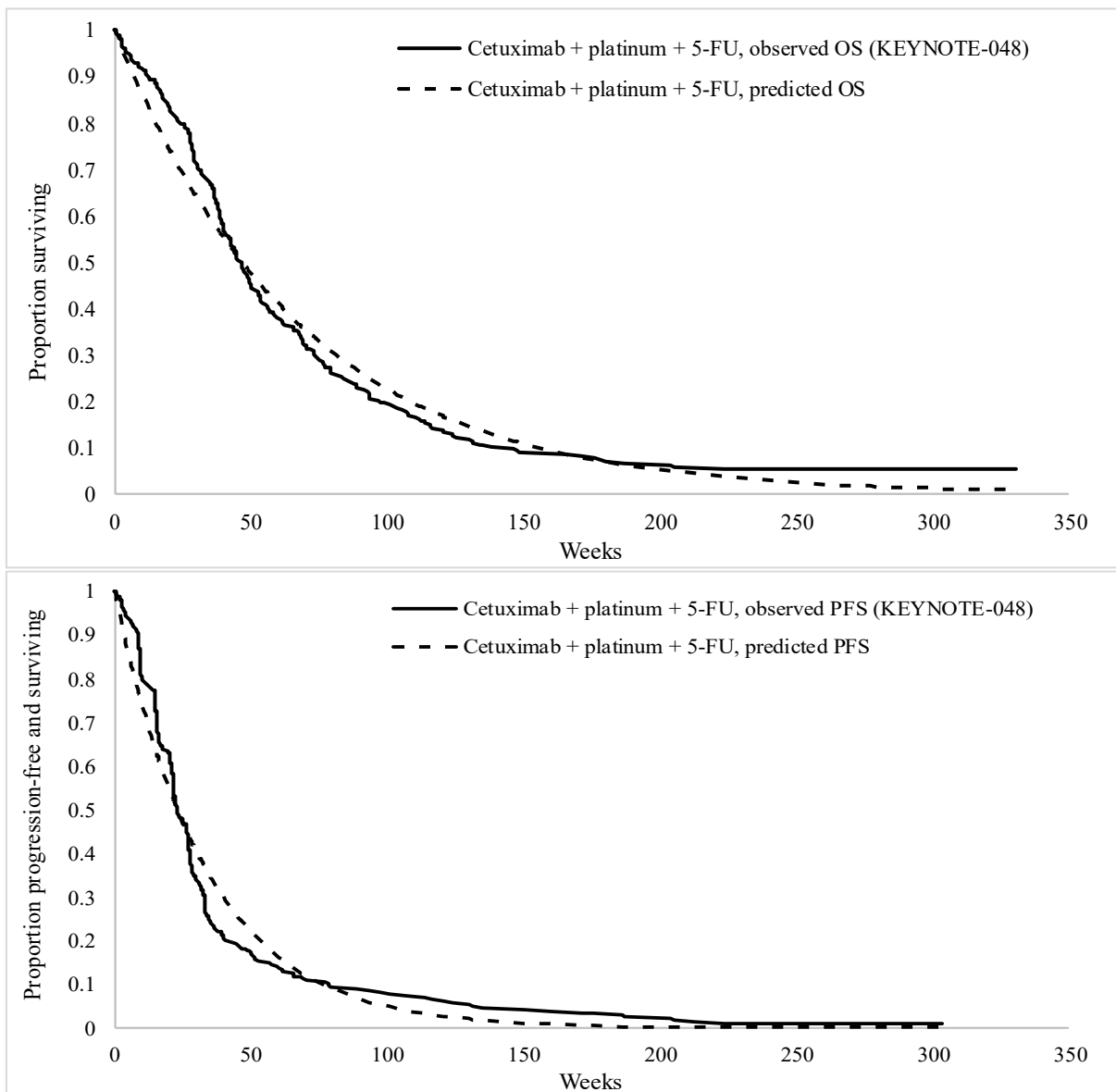
presenterer den eksponentielle modellen for OS og PFS for cetuksimab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC.

For å bedre gjenspeile norsk klinisk praksis velger DMP å bruke denne tilnærming for å estimere overgangssanssynligheten fra IRP til Død i komparatorarmen, dvs. at overgangen avhenger av effekt og fordeling av behandling mottatt i IRP-tilstanden. De medisinske fagekspertene spilte inn at i klinisk praksis får nesten alle pasientene med R/M HNSCC 1. linjebehandling med pembrolizumab (se avsnitt 3.5.3) og DMP velger derfor å legge til grunn i modellen at alle pasientene i komparatorarmen får behandling med pembrolizumab i 1. linje (fordeling: 60 % pembrolizumab monoterapi og 40 % pembrolizumab + kjemoterapi). Det betyr at det er HR for pembrolizumab monoterapi vs. cetuksimab + platinum + 5-FU og HR for pembrolizumab + kjemoterapi vs. cetuksimab + platinum + 5-FU hentet fra nettverksmetaanalysen, som er brukt for å estimere overgangssanssynligheten fra IRP til Død i komparatorarmen. I nettverksmetaanalysen inngår data fra KEYNOTE-048-studien som kilde for effekt av pembrolizumab som monoterapi og pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som 1. linjebehandling for R/M HNSCC. DMP har vurdert at KEYNOTE-048 studien er relevant kilde for data på effekt av pembrolizumab i denne settingen tidligere i rapporten (se avsnitt 2.2)

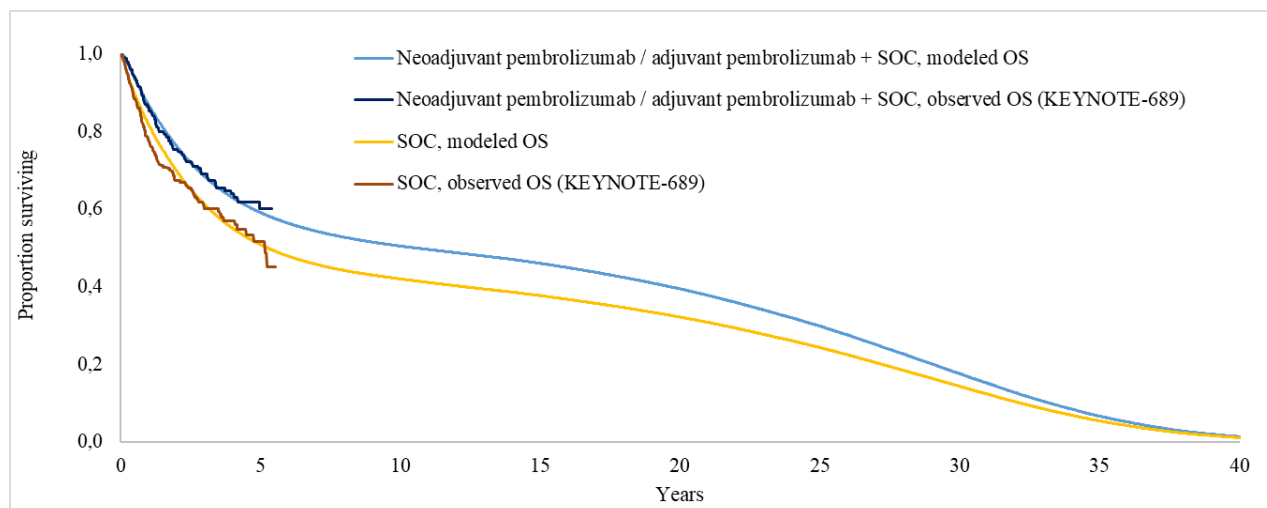
For intervensjonsarmen har DMP fått innspill fra de medisinske fagekspertene om at re-behandling med pembrolizumab som første behandling for metastatisk HNSCC ikke er aktuelt for pasienter med raskt tilbakefall (innen 6 måneder) etter avsluttet behandling for lokalavansert HNSCC, men at re-behandling med pembrolizumab kan være aktuelt for de pasientene som har hatt nytte av neoadjuvant/adjuvant behandling med pembrolizumab. Modellen til MSD viser at 6 måneder etter behandlingssyklus 15 med adjuvant pembrolizumab er 76 % av totalt antall pasienter modellert i helsetilstanden IRP kommet i IRP. DMP vurderer at disse pasientene representerer pasienter som de medisinske fagekspertene mener at ikke vil bli behandlet med pembrolizumab eller annen immunterapi i klinisk praksis dersom metoden blir innført. De resterende 24 % som i modellen kommer til IRP senere enn 6 måneder etter behandlingssyklus 15 med adjuvant pembrolizumab, representerer pasientene som DMP vurderer (basert på innspill fra de medisinske fagekspertene) at kan re-behandles med pembrolizumab. I KEYNOTE-689-studien fikk 19 % av pasientene i intervensjonsarmen påfølgende behandling med immunterapi, dvs. tilnærmet en like stor andel som i modellen kommer i IRP senere enn 6 måneder etter avsluttet adjuvant behandling med pembrolizumab for lokalavansert sykdom. Fordi det er usikkert hvor stor andel av pasientene som vil bli behandlet med pembrolizumab som 1. linjebehandling i klinisk praksis dersom metoden innføres, og fordi det ikke finnes eksterne data som dokumenterer effekten på OS av pembrolizumab som 1. linjebehandling for R/M HNSCC i pasienter som har fått behandling med pembrolizumab tidligere, velger DMP derfor å gjøre det samme som MSD, dvs. modellerer overgangen fra IRP til død i intervensjonsarmen basert på data fra KEYNOTE-689-studien.

DMP har også undersøkt hva resultatet av den helseøkonomiske analysen blir dersom effektdata fra litteraturen legges til grunn i både intervensjons- og komparatorarmen i en scenarioanalyse. Endringen har ikke stor innvirkning på resultatene og DMP opprettholder derfor valget om å modellere overgangen fra IRP til død basert på studiedata i intervensjonsarmen og implementere effekt fra litteraturen i modellering av overgangen fra IRP til død i komparatorarmen.

De modellerte OS-kurvene i DMPs hovedanalyse er presentert i Figur 13. Femårsoverlevelsen i komparatorarmen samsvarer med innspill fra de medisinske fagekspertene, som anslår den til å ligge mellom 40 og 60 %.



Figur 12: Tilpasning av eksponentiell funksjon til OS og PFS for cetuximab + platinum + 5-FU i førstelinje metastatisk HNSCC, KM-data fra KEYNOTE-048. Eksponentiell rate for OS på 0,0154 og 0,0317 for PFS.



Figur 13: Modellert OS i DMPs hovedanalyse sammenlignet med observert OS (pasienter uten tilbakefall og død sensurert ved siste dato bekreft i live) i KEYNOTE-689.

DMPs konklusjon om OS

I hovedanalysen legger DMP til grunn den samme modelleringen av OS som MSD, bortsett fra overlevelse for komparatorarmen i IRP tilstand. Spesifikt endrer DMP estimering av overgangssanssynligheten fra IRP til Død i komparatorarmen slik at den avhenger av effekt og fordeling av førstelinje behandling mottatt i IRP-tilstanden (60 % pembrolizumab monoterapi og 40 % pembrolizumab + kjemoterapi).

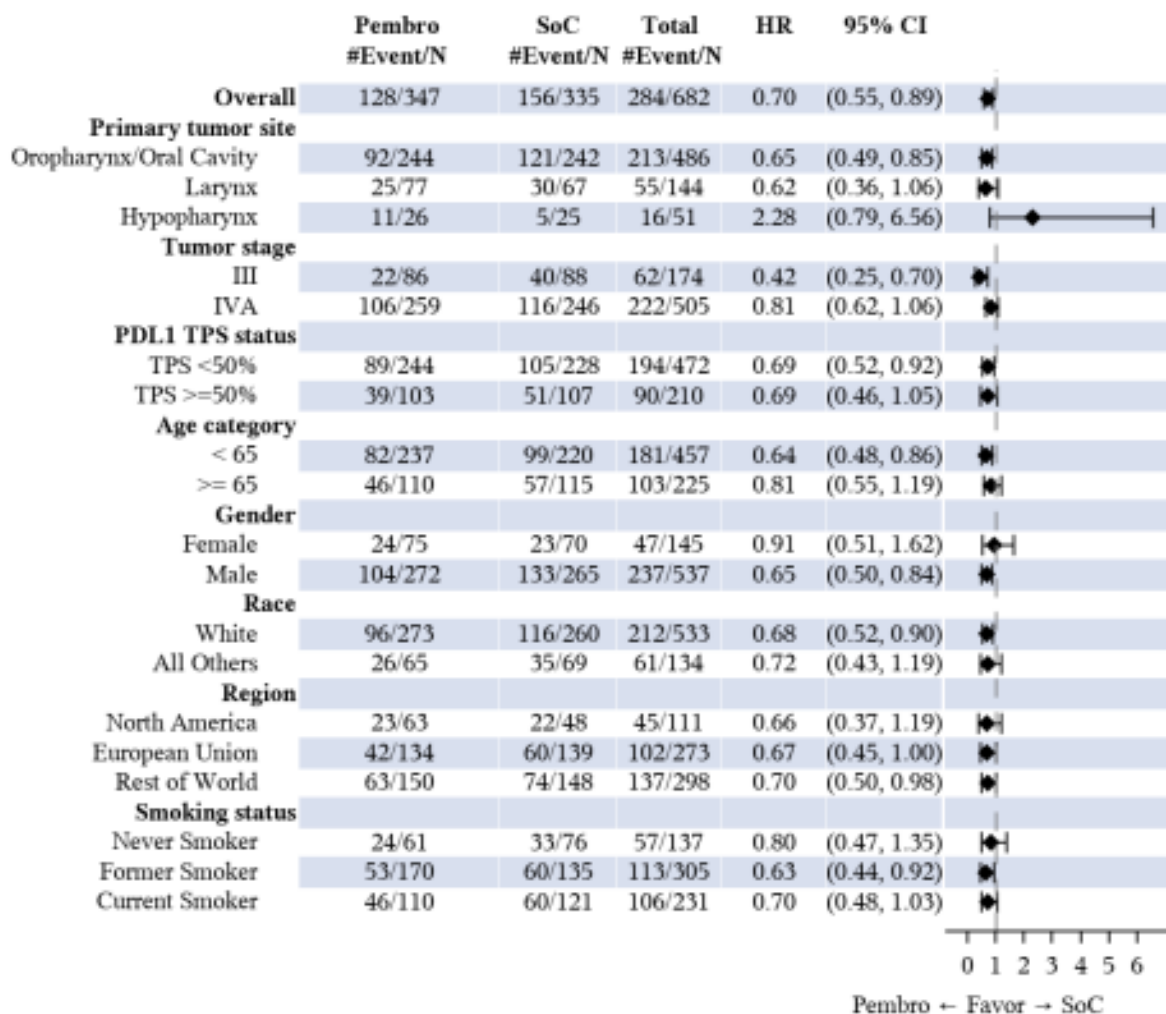
Størrelsen på den relative OS effekten i studien er usikker da median OS ikke var nådd i intervensjonsarmen og median OS i komparatorarmen ligger på halen av der det er få pasienter igjen i analysesettet. Estimater er derfor usikkert. Lengre oppfølgingstid er nødvendig for å kunne vurdere om pembrolizumab har klinisk relevant langtidseffekt på overlevelse.

3.6.1.3 Subgrupper

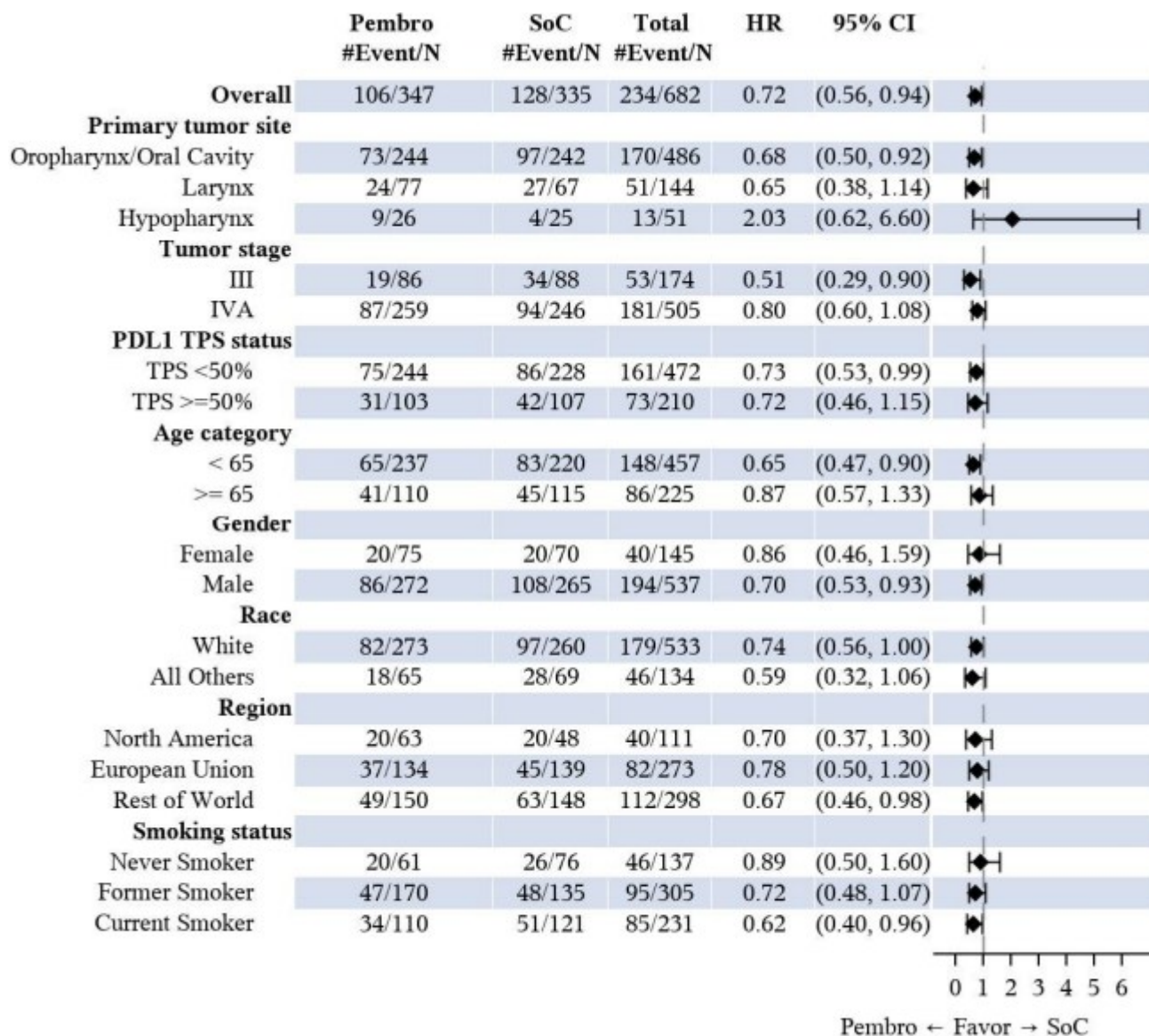
Klinisk dokumentasjon

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Gjeldende metodevurdering omfatter pasienter med operabel, lokalavansert HNSCC som behandles postoperativt med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. I norsk klinisk praksis gjelder dette i hovedsak pasienter med stadium III-IV kreft i munnhulen og pasienter med kreft i larynks som behandles med laryngoskopi. KEYNOTE-689-studien omfattet også pasientgrupper med lokalavansert HNSCC som ikke behandles primært med operasjon i norsk klinisk praksis.

Figur 14 og Figur 15 under viser Forrestplot med HR for EFS og OS for pre-definerte subgrupper av pasientene inkludert i KN-689-studien (PD-L1 CPS \geq 1 Populasjonen).



Figur 14 Forrest Plot av HR for EFS for subgrupper, basert på BICR pr. RECIST 1.1 (PD-L1 CPS ≥1 Populasjonen) (kilde: innsendt dokumentasjon)



Figur 15 Forrest Plot av HR for OS for subgrupper (PD-L1 CPS ≥1 Populasjonen) (Kilde: innsendt dokumentasjon)

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av EFS og OS viser relativt konsistente resultater for totalpopulasjonen og forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i KN-689-studien i den forstand at alle subgruppene indikerer en gevinst av pembrolizumab i tillegg til SOC sammenlignet med SOC. Unntaket er gruppen med kreft i hypofarynks som analysen indikerer ikke har gevinst av pembrolizumab. Denne undergruppen utgjør imidlertid under 10 % av totalpopulasjonen, og er ikke inkludert i gruppen pasienter som vurderes som resektable i klinisk praksis. Ellers indikerer subgruppeanalysene en trend mot dårligere effekt i pasienter som er 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter, i pasienter med kreft i stadium IV sammenlignet med stadium III, hos kvinner sammenlignet med menn, og blant pasienter som aldri har røkt sammenlignet med røkere. Noen av disse subgruppene er imidlertid små, og resultatene er derfor beheftet med usikkerhet. Det kan imidlertid ha noe betydning for overførbareheten av studieresultatene til klinisk praksis at det er en trend mot dårligere effekt i eldre pasienter fordi gjennomsnittsalderen i klinisk populasjon er 65 år. Imidlertid indikerer subgruppeanalysene at effekten er noe bedre i gruppene som omfatter pasienter med kreft i munnhule og larynks (dvs. gruppene som omfatter pasientene i klinisk praksis som er aktuelle for metoden) sammenlignet med totalpopulasjonen. Disse populasjonene omfatter 60-80 % av totalpopulasjonen.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Klinisk dokumentasjon

Tabell 20 nedenfor viser andel pasienter med uønskede hendelser av grad 3-5 rapportert i ≥ 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen basert på «All patients as treated (ApaT)»-populasjonen (dvs. alle randomiserte pasienter som hadde fått minst én dose av studielegemiddelet) i KEYNOTE-689-studien ved IA1. Uønskede hendelser ble dokumentert i perioden fra randomisering til 30 dager diskontinuering av behandling og alvorlige uønskede hendelser ble rapportert inntil 60 dager etter diskontinuering av behandling.

Median total behandlingsvarighet var 9,1 måneder (0,03 til 22,3) og 2,9 måneder (spenn 0,03 til 7,2) i hhv intervensjons- og komparatorarmen. Median varighet av adjuvant pembrolizumab var 9,7 måneder (0,03 til 18,9) med en median på 15,0 behandlingssykluser (1,0 til 16,0) ((15)).

Tabell 20 Andel pasienter med uønskede hendelser grad 3-5 rapportert i ≥ 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen i KN-689-studien (Kilde: EPAR (15)).

	Pembrolizumab	SoC
	N (%)	N (%)
Pasienter i populasjonen	361	315
Med en eller flere AEs	275 (76)	233 (74)
Uten AEs	86 (24)	82 (26)
Weight decreased	50 (14)	30 (10)
Stomatitis	45 (13)	42 (13)
Dysphagia	44 (12)	34 (11)
Anaemia	38 (11)	35 (11)
Lymphocyte count decreased	33 (9)	36 (11)
Hyponatraemia	28 (8)	167 (5)
Neutrophil count decreased	20 (6)	37 (12)
Hypokalaemia	19 (5)	17 (5)
White blood cell count decreased	17 (5)	29 (9)
Radiation skin injury	15 (4)	18 (6)
Wound infection	15 (4)	8 (3)
Pneumonia	14 (4)	22 (7)
Alanine aminotransferase increased	12 (3)	4 (1)

Gamma-glutamyltransferase increased	11 (3)	1 (0)
Pneumonia aspiration	10 (3)	3 (1)
Wound dehiscence	10 (3)	7 (2)
Diarrhoea	9 (3)	2 (1)
Aspartate aminotransferase increased	8 (2)	5 (2)
Colitis	8 (2)	0 (0)
Hyperkalaemia	8 (2)	4 (1)
Pulmonary embolism	8 (2)	4 (1)
Acute kidney injury	7 (2)	10 (3)
Hypocalcaemia	7 (2)	6 (2)
Nausea	7 (2)	9 (3)
Postoperative wound infection	7 (2)	14 (4)
Respiratory failure	7 (2)	2 (1)
Decreased appetite	6 (2)	5 (2)
Hyperglycaemia	6 (2)	3 (1)
Hypertension	6 (2)	7 (2)
Hypophosphataemia	6 (2)	11 (4)
Pleural effusion	1(0)	0 (0)
Post procedural hypoparathyroidism	1(0)	3 (1)
Post procedural hypothyroidism	1(0)	3 (1)
Sepsis	1(0)	1 (0)
Tumour pain	1(0)	1 (0)
Back pain	0 (0)	0 (0)
Tracheostomy infection	0 (0)	3 (1)

* All patients as treated-Population: alle pasienter som hadde mottatt minst en behandling i studien.

Tabell 21 gir oversikt over andel pasienter med behandlingsrelaterte uønskede hendelser grad 3-5 rapportert i ≥ 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen basert på «All patients as treated» (ApaT) -populasjonen.

Tabell 21: Andel pasienter med behandlingsrelaterte uønskede hendelser grad 3-5 rapportert i rapportert i ≥ 1 % av pasientene i intervensjons- eller komparatorarmen i KN-689-studien (ApaT-populasjonen) (Kilde: EPAR (15)).

Hendelse (%)	Pembrolizumab (N=361)	SOC (N=315)
	N (%)	N (%)
Patients with one or more adverse events	161 (45)	135 (43)
Patients without adverse events	200 (55)	189 (57)
Stomatitis	42 (12)	42 (13)
Lymphocyte count decreased	20 (6)	21 (7)
Neutrophil count decreased	19 (5)	37 (12)
Radiation skin injury	15 (4)	18 (6)
White blood cell count decreased	13 (4)	28 (9)
Weight decreased	11 (3.0)	12 (4)
Dysphagia	10 (3)	10 (3)
Hyponatremia	9 (3)	4 (1)
Anaemia	8 (2)	3 (1)
Colitis	7 (2)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	5 (1)	4 (1)
Immune mediated hepatitis	5 (1)	0 (0)
Nausea	5 (1)	8 (3)
Pneumonitis	5 (1)	0
Adrenal insufficiency	4 (1)	0 (0)
Decreased appetite	4 (1)	4 (1)
Hyperkalaemia	4 (1)	1 (0)
Hypokalemia	4 (1)	3 (1)
Diarrhea	3 (1)	0
Dry mouth	3 (1)	3 (1)
Fatigue	3 (1)	2 (1)
Acute kidney injury	2 (1)	7 (2)

Febrile neutropenia	2 (1)	5 (2)
Alanine aminotransferase increased	1 (0)	1 (0)
Dermatitis	1 (0)	5 (2)

* All patients as treated-Population: alle pasienter som hadde mottatt minst en behandling i studien.

Total forekomst av uønskede hendelser med insidens over 10 % var 96 % i intervensjonsarmen og 97 % i komparatorarmen. De hyppigst rapporterte hendelsene i begge studiearmene var stomatitt og stråleskade i hud (forekomst hhv 42 % og 40 % i intervensjonsarmen og 55 % og 48 % i komparatorarmen).

Forekomsten av behandlingsrelaterte uønskede hendelser med insidens over 5 % og behandlingsrelaterte uønskede hendelser grad 3-5 med insidens over 1 % var også sammenlignbar mellom gruppene (81 % vs. 82 % og 45 % og 43 % i hhv intervensjons- og komparatorarmen). Forekomsten av de tre hyppigst rapporterte hendelsene i den siste gruppen dvs. «stomatitt», «lavt antall lymfocytter» og «reduisert antall nøytrofile (granulocytter)» var hhv 12 %, 6 % og 5 % i intervensjonsarmen og 13 %, 7 % og 12 % i komparatorarmen. Forekomsten av alvorlige uønskede hendelser og behandlingsrelaterte alvorlig uønskede hendelser var høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (50 % og 19 % vs. 37 % og 11 %). Forekomsten av «kolitt», «stomatitt» og «immunmediert hepatitt» som var de tre hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte, alvorlige hendelsene i intervensjonsarmen var 1,7 %, 1,7 % og 1,4 %. Tilsvarende tall for forekomst i komparatorarmen var 0 %, 0,6 % og 0%.

Forekomst av «Uønskede medisinske hendelser av spesiell interesse» var høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (44 % vs. 11 %). I både intervensjons- og komparatorarmen var det «hypotyreose» og «hypertyreose» som var mest frekvent rapportert av disse type hendelser.

De medisinske fagekspertene vurderte at de uønskede hendelser rapportert i intervensjonsarmen i KEYNOTE-689-studien er konsistente med den kjente sikkerhetsprofilen til pembrolizumab fra den postoperative settingen og fra andre indikasjoner der pembrolizumab benyttes i kombinasjon med kjemoterapi og strålebehandling.

Andelen pasienter som avsluttet behandling pga. uønskede hendelser var 24,4 % i intervensjonsarmen og 14,3 % i komparatorarmen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra KEYNOTE-689 av grad 3+, og bare uønskede hendelser som fant sted hos minst 5 % av pasientene (Tabell 22). MSD har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. MSD har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 22: Uønskede hendelser (\geq grad 3) og varighet som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Innsendt dokumentasjon)

AE type	AE risk (%), by neoadjuvant/adjuvant treatment arm		Mean number of episodes per patient with AE ^[1]	Mean duration of AE per episode (weeks) ^[1]	% of AE episodes resulting in hospitalization
	Neoadjuvant pembrolizumab /adjuvant	SOC			

	pembrolizumab + SOC				
Anaemia	10.5%	11.1%	1.1	38.1	8%
Dysphagia	12.2%	10.8%	1.0	60.0	9%
Hypokalaemia	5.3%	5.4%	1.0	2.9	6%
Hyponatraemia	7.8%	5.1%	1.1	10.2	2%
Lymphocyte count decreased	9.1%	11.4%	1.1	47.9	0%
Neutrophil count decreased	5.5%	11.7%	1.2	6.7	2%
Pneumonia	3.9%	7.0%	1.1	4.3	81%
Radiation skin injury	4.2%	5.7%	1.0	15.2	6%
Stomatitis	12.5%	13.3%	1.0	26.6	7%
Weight decreased	13.9%	9.5%	1.0	77.1	0%
White blood cell count decreased	4.7%	9.2%	1.1	8.3	7%
<i>Sources:</i>	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)

Abbreviations: AE, adverse event; SOC, standard of care. *Note:*[1] Mean number of unique episodes per patient with a particular AE type, mean duration of each AE per episode, and percent of AE episodes resulting in hospitalization were obtained from KEYNOTE-689 (pooling across both treatment arms).

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Total forekomst av uønskede hendelser og behandlingsrelaterte uønskede hendelser og behandlingsrelaterte uønskede hendelser grad 3-5 var sammenlignbar mellom gruppene. Forekomsten av alvorlige uønskede hendelser og behandlingsrelaterte alvorlig uønskede hendelser var høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (49,6 % og 19,1 % vs. 36,8 % og 10,5 %). Forekomst av uønskede hendelser av spesiell interesse var høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (44 % vs. 11 %). I både intervensjons- og komparatorarmen var det «hypotyreose» og «hypertyreose» som var mest frekvent rapportert av disse type hendelser. Det var flere pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen som avsluttet behandlingen uansett årsak (53,9 % vs. 17 %).

Forekomsten av uønskede hendelser i begge studiearmene andel pasienter som avsluttet behandling uansett årsak må sees på i lys av at behandlingstiden var 3 ganger så lang i intervensjonsarmen som i komparatorarmen.

Ifølge EMA var sikkerhetsprofilen for neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab i KEYNOTE-689-studien som forventet og generelt konsistent med de veletablerte sikkerhetsprofilene for pembrolizumab som monoterapi og i kombinasjon med stråleterapi og kjemoterapi (EPAR). De medisinske fagekspertene bekreftet også at sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i intervensjonsarmen i studien var som forventet for pembrolizumab.

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra KN-689 av grad 3+, og bare uønskede hendelser som fant sted hos minst 5 % av pasientene (Tabell 22). MSD har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. MSD har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD. Nyttetap og kostnader knyttet til uønskede hendelser er drøftet i hhv. kapittel 3.6.3 og 3.7.4.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.

Pasientrapporterte utfallsmål som livskvalitet var et sekundært og utforskende endepunkt i KEYNOTE-689-studien. I studien bruker MSD flere pasientrapporterte utfallsmål til å belyse pasienters livskvalitet. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble dokumentert ved bruk av det generiske måleinstrumentet EQ-5D-5L data samlet inn i KEYNOTE-689-studien. EQ-5D-5L-spørreskjemaet ble samlet inn ved flere tidspunkter, inkludert uke 1, 4 og 6 i neoadjuvant fase, samt før og etter kirurgi i adjuvant fase. I oppfølgingsperioden ble EQ-5D-5L samlet inn hver tredje måned i opptil tre år og deretter årlig i år fire og fem. MSD har levert informasjon om etterlevelse av spørreskjemaene, som viser høye etterlevelsesserater i neoadjuvant fase (>94 %), men en gradvis reduksjon i etterlevelse over tid i post-adjuvant fase, særlig ved sykdomsprogresjon.

I tillegg til EQ-5D-5L ble et kreftspesifikt og et hode-/halskreftspesifikt instrument brukt i KEYNOTE-689-studien: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) og The EORTC Quality of Life Questionnaire - Head and Neck Module (QLQ-H&N35). Svar fra disse kreftspesifikke instrumentene kan imidlertid ikke brukes direkte til å beregne QALYs (quality-adjusted life years). Derfor omtaler resten av kapittelet hovedsakelig EQ-5D-5L data.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 3.

Modellen har tre stadier hvor det er benyttet nyttevekter.

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden EF i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden LR i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden EF.
3. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden IRP i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden EF.

MSD beregnet nyttevekter basert på EQ-5D-5L-data fra populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 1 i KEYNOTE-689-studien. Svarene ble konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte norske tariffen (17).

MSD bruker resultater fra en lineær *mixed* modell med pasientspesifikke tilfeldige effekter (*random intercept*) som inkluderte indikatorer for helsetilstand og for uønskede hendelser av grad 3+ i EF-stadiet. De resulterende nyttevektene per helsestadie og hvor mange målinger og personer de er basert på er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Oversikt over nyttevekter i de ulike modellstadier brukt i MSDs grunnanalyse og antall målinger og pasienter som ligger til grunn

Health state	Utilities		Observations		Sources
	Value	SE	n	m	
EF (without grade 3+ AEs)	0.818	(0.007)	609	3227	KEYNOTE-689 (data cutoff date: 25-Jul-2024)
LR	0.769	(0.020)	37	67	
IRP	0.741	(0.017)	63	94	

I en scenarioanalyse deler MSD IRP-tilstanden i pre-progresjon og post-progresjon, hvor nyttevekt for IRP pre-progresjon er 0,741 basert på KEYNOTE-689 og nyttevekt for IRP post-progresjon er 0,717 basert på EQ-5D-3L data fra KEYNOTE-048, en studie for førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals. MSD konverterte EQ-5D-3L dataene til EQ-5D-5L ved hjelp av konverteringsalgoritmen til Van Hout et al. (2021)(18) og brukte den norske tariffen for å verdsette nyttevektene.

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Garratt et al. (2055) (17).

Uønskede hendelser

MSD inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin grunnanalyse. MSD anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har MSD multiplisert forekomsten av hver bivirkning i hver behandlingsarm med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger, gjennomsnittlig antall episoder per pasient (se Kapittel 3.6.2) og det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad ≥ 3 gjennom *mixed* modellen (presentert i tabell under).

Covariate	Estimate	SE	Measurement observations	
			n	m
Disutility during grade 3+ AE	-0.021	0.011	342	1262

Det totale antall tapte QALYs som engangshendelse er -0,01327 i intervensjonsarmen og -0,01266 i komparatorarmen.

DMPs vurdering

DMP vurderer det som en styrke at MSD har brukt nyttevekter og nyttetap fra den pivotale kliniske studien KEYNOTE-689 i sin helseøkonomiske analyse. nyttevektene er aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer, og bruken av norsk tariff for verdsetting av nyttevekter er også i samsvar med disse retningslinjene. Videre vurderes valget av regresjonsmetode (lineær *mixed* modell) som hensiktsmessig, da den tar hensyn til gjentatte målinger per pasient.

MSD har også levert nyttevekter fra KEYNOTE-048, estimert gjennom en lineær mixed modell, som viser en nyttevekt på 0,779 for progresjonsfri sykdom og 0,717 for progrediert sykdom. Gjennomsnittet av disse samsvarer i noen grad med nyttevekten for IRP (0,741) målt i KEYNOTE-689, noe som antyder at IRP-nyttvekten brukt i MSDs grunnanalyse kan være plausibel.

DMP vurderer imidlertid at nyttevekten for LR er basert på få pasienter og observasjoner, noe som kan medføre usikkerhet. Likevel er den lavere enn nyttevekten for EF og marginalt høyere enn nyttevekten for IRP, noe som kan anses som plausibelt, selv om DMP ikke har tilstrekkelige holdepunkter for å validere dette fullt ut.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i MSD sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene MSD har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab og standardbehandling.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. DMP har benyttet pakninger som gir den laveste prisen per dose i det separate dokumentet.

Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Pembrolizumab	25 mg/ ml Hetteglass 4 ml	200	32 625,44	100 %	100 % neoadjuvant 70,7 % adjuvant	65 250,88
Cisplatin	1 mg/ ml Hetteglass 100 ml	70	337,04	100 %	28,7 % i intervensjonsarmen 45 % i	337,04

					komparator- armen	
--	--	--	--	--	----------------------	--

MSD har tatt hensyn til svinn av legemidler.

DMPs vurdering

Kostnadene MSD har lagt til grunn har riktig prisnivå, maksimal AUP uten mva. DMP vurderer det som en styrke at legemiddelkostnadene er modellert på antall hetteglass som er nødvendig per administrasjon.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD tar i sin modell utgangspunkt i KN-689, og antar at alle i intervensjonsarmen og i komparatorarmen som kommer til IRP-tilstand vil motta etterfølgende behandling (førstelinje og andrelinje for metastatisk HSNCC). Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til IRP-tilstand. Tabell 25 oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler (behandling i IRP-tilstand) som inngår i analysen. DMP har oppdatert pakningsprisen for 5-FU til korrekt nivå. Legemiddelkostnad er beregnet basert på antall hetteglass/tabletter, og det tar derfor hensyn til svinn av legemidler som administreres intravenøst.

Ved hver syklus påløper en vektet gjennomsnittlig kostnad, basert på en fordeling av behandlingsregimer i første og andre behandlingslinjer. Fordeling av behandlingsregimer varierer mellom intervensjons- og komparatorarmene (se Tabell 26 og Tabell 27).

Legemiddelkostnadene knyttet til hvert behandlingsregime er basert på kostnadene for de individuelle komponentene i hvert regime. Legemiddelkostnaden per komponent beregnes i modellen som en funksjon av pris (maksimal AUP uten mva.) per pakning, antall pakninger per dose, antatt RDI, det definerte doseringsregimet og antatt behandlingsvarighet hentet fra eksterne studier.

Behandlingsvarighet for hvert behandlingsregime i førstelinje metastatisk HSNCC er basert på maksimum behandlingstid og en eksponentiell funksjon av forventet antall uker pasienten forblir progresjonsfri gitt behandlingsregimet pasienten mottar. Forventet antall uker i PFS ble basert på HR vs. cetuximab + platinum + 5-FU estimert for hver førstelinjebehandling som forklart i kapittel 3.6.1.2 og presentert i Tabell 19. Legemiddelkostnadene for første behandlingslinje er diskontert over tid.

Behandlingsvarighet for hvert behandlingsregime i andrelinje metastatisk HSNCC er basert på gjennomsnittlig antall uker under behandling hentet fra litteraturen.

Tabell 25. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)

Legemidler	Pakningss tørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling i regime
Karboplatin	10 mg/ ml Hetteglass 60 ml	605	2 978	Pembrolizumab + kjemoterapi: 92 % Cetuximab +	Pembrolizumab + kjemoterapi: 56,9 %

				platinum + 5-FU: 94,1 %	Cetuksimab + platinum + 5-FU: 58,2 %
5-FU / fluorouracil	50 mg/ ml Hetteglass 20 ml	7 200	252,32	Pembrolizumab + kjemoterapi: 86 % Cetuksimab + platinum + 5-FU: 88 %	100 %
Cetuksimab	5 mg/ ml Hetteglass 1x20 ml	720 (første syklus) 450 (kjemoterapi- fase og vedlikeholds- behandling)	1 878,16	Cetuksimab + platinum + 5-FU: 88,6 % Cetuksimab + cisplatin + docetaxsel: 100 %	100 %
Cisplatin	1 mg/ ml Hetteglass 100 ml	70	337,04	Pembrolizumab + kjemoterapi: 70 % Cetuksimab + platinum + 5-FU: 74 % Cetuksimab + cisplatin + docetaxsel: 81 %	Pembrolizumab + kjemoterapi: 43,1 % Cetuksimab + platinum + 5-FU: 41,8 % Cetuksimab + cisplatin + docetaxsel: 100 %
Nivolumab	10 mg/ ml Hetteglass 1x24 ml	240	30 687,36	100 %	100 %
Docetaxsel	80 mg/4 ml Hetteglass 1x4 ml	135	4 223,12	100 %	100 %
Metotreksat *	100 mg/ ml Hetteglass 1x10 ml	90	727,44	100 %	100 %

* DMP har endret pris og pakning for metotreksat

Tabell 26: Andel av pasienter som får ulike legemidler som førstelinje etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)

1.linjebehandlingsregimer i IRP-tilstand	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Maks behandlingsvarighet (uker)
Pembrolizumab monoterapi	0 %	40 %	105
Pembrolizumab + kjemoterapi	0 %	60 %	Pembrolizumab: 105 Kjemoterapi: 18
Cetuksimab + platinum + 5-FU	80 %	0 %	Cetuksimab: til progresjon Platinum og 5-FU: 18
Cetuksimab + cisplatin + docetaxsel	20 %	0 %	Cetuksimab: til progresjon Cisplatin og docetaxsel: 18

Tabell 27: Andel av pasienter som får ulike legemidler som andrelinje etterfølgende behandling (kilde: innsendt modell)

2.linjebehandlingsregimer i IRP-tilstand	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Gjennomsnitt behandlingsvarighet (uker)	Kilde
Nivolumab	95 %	0 %	31	CheckMate141 (19)
Cetuksimab + platinum + 5-FU	0 %	50 %	22	KEYNOTE-048 (7) og Metodebok.no (20)
Cetuksimab	0 %	30 %	8	Vermorken et al. 2007 (21), Metodebok.no (20)
Docetaxsel	0 %	0 %	11	Docetaxsel Preparatomtale (22), Metodebok.no (20)
Metotreksat	0 %	15 %	5	Metodebok.no (20)
No active treatment	5 %	5 %	-	-

DMPs vurdering

Det er en del usikkerhet knyttet til behandlingsvarighet for hvert behandlingsregime i IRP-tilstand, men det har ikke blitt validert i denne utredningen, og kan ikke uten videre legges til grunn i andre fremtidige metodevurderinger.

MSD har gjort en modellering av kostnader for behandling med metotreksat som om det administreres intravenøst, men samtidig brukt prisen for metotreksat i tablettform. DMP har endret pakning og pris for metotreksat til infusjon.

DMP endrer etterfølgende behandling (behandling i IRP-tilstand) i egen hovedanalyse (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3).

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP har endret pakning og legemiddelpris for metotreksat.

DMP endrer fordeling av behandling i IRP-tilstand (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3).

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD har lagt inn administrasjonskostnader per sykehusbesøk for å administrere legemidler intervenøst (IV) i alle helsestadier i modellen. Her benytter MSD en kostnad på 3 738,30 kr for hver gang pasienten får IV administrasjon. Enhetsprisen for IV administrasjon er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (3 665 kr) og inflasjonsjustert til 2025.

Det er i tillegg inkludert reise- og tidskostnad for pasient og pårørende (tiden under behandling og tiden under reise) for hver IV behandling (se kapittel 3.7.6).

DMPs vurdering

DMP vurderer at administrasjonskostnadene i MSDs grunnanalyse er beheftet med usikkerhet, særlig knyttet til tid for behandling. I MSDs modellering er det ikke tatt hensyn til forskjeller i infusjonsvarighet mellom legemidler, og heller ikke til merkostnader ved påfølgende infusjoner på samme behandlingsdag. For eksempel vil en kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + cisplatin medføre en samlet infusjonstid på minst 1,5–2,5 timer per behandlingsdag, ettersom infusjon med pembrolizumab varer 0,5 timer og infusjon med cisplatin varer minst 1–2 timer, men enhetsprisen for IV administrasjon (3 738,30 kr) gjelder dersom samlet infusjonsvarighet antas inntil 30 minutter. Dette kan medføre en underestimering av administrasjonskostnader for noen behandlingsregimer. DMP vurderer likevel at denne forenklingen har marginal påvirkning på de samlede kostnadene og resultatet i denne saken, og gjør derfor ingen endringer i modelleringen av administrasjonskostnader for å ta hensyn til infusjonsvarighet og påfølgende infusjoner.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader for de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i KN-689 studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad 3 eller grad 4 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen.

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene, gjennomsnittlig antall episoder per pasient og andel episoder for hver type uønskede hendelse som krever innleggelse (se

Tabell 22). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart.

MSD har brukt DRG-kodeverket for kostnader per uønskede hendelse. Det er i tillegg inkludert reise- og tidskostnad for pasient og pårørende (tiden under behandling og tiden under reise) for hver innleggelse og konsultasjon (se kapittel 3.7.6). Enhetskostnader knyttet til håndtering av uønskede hendelser er vist i Tabell 47 i Appendiks 4.

Tabell 28. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

	Total kostnad (NOK)
Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	11 230
SOC	14 698

DMPs vurdering

Endringer av kostnader knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på IKER. DMP beholder derfor MSD sin modellering av kostnader uten å ha vurdert dem inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene EF, LR, IRP i grunnanalysen. I følge MSD er frekvensen på type medisinsk ressurs hentet fra Handlingsprogrammet for hode-/halskreft (1) og en tidligere metodevurdering av pembrolizumab i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC (13). Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per uke (Tabell 29).

MSD har inkludert reise- og tidskostnad for pasient og pårørende (tiden under behandling og tiden under reise) i enhetskostnaden for hver type ressursbruk (se kapittel 3.7.6). Kostnader og kilder er presentert i Appendiks 4. Alle enhetskostnader ble inflasjonsjustert til 2025.

Tabell 29: Oversikt over medisinske ressurser knyttet til helsestadiene hendelsesfri (EF), lokalt tilbakefall (LR) og inkurabel tilbakefall / progresjon (IRP) benyttet i grunnanalysen til MSD (kilde: innsendt dokumentasjon)

Resource use element	EF – yearly up to year 1	EF – yearly, years 1-2	EF – yearly, years 3-5	LR - yearly	IRP – one-time upon entering IRP	IRP (pre progression) – subsequent yearly	IRP (post progression) – yearly
Hospitalization	-	-	-	58% patients	58% patients	-	-
Oncologist visit	4	4	3	4	yes	13	4
Surgeon visit	-	-	-	1	-	-	-
Specialist nurse visit	1	-	-	-	yes	-	-
CT scan, w/contrast	1	1	1	1	yes	7	-
PET scan	-	-	-	1	-	-	-
PET-CT scan	1	-	-	-	-	-	-
Dental Therapy for radiotherapy effects	3	-	-	3	-	3	1
Depression Assessment and Management	-	-	-	2	-	2	1
Nutritional Support	-	-	-	10	-	10	8
Pain And symptom management/any supportive care (specialist nurse - one hour)	-	-	-	9	-	9	10
Speech and swallowing therapy	-	-	-	3	-	3	1
Xerostomia management (Pilocarpin 3-5 dråper i munnen, 2-3 ganger per dag (antar 100 dråper, 20 dråper/ml, i en 5ml pakning = ca 6,67 dagers bruk med én pakning))	-	-	-	3	-	3	2
Antiemetics (8mg Ondansetron per day)	-	-	-	11	-	11	6
Management of oral and gastrointestinal mucositis (Benzylamine 12.24 mg per day, for 7 days)	-	-	-	4	-	4	2
Hematologic growth factor/transfusions	-	-	-	4	-	4	2
Cell count blood	-	-	-	13	-	13	4

DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, har DMP justert ressursbruksfrekvensen for å bedre reflektere norsk klinisk praksis. CT-scanning i IRP-tilstand (pre progresjon) reduseres fra 7 til 4 per år, i tråd med fagekspertenes opplysninger om at klinisk vurdering ofte erstatter behovet for hyppige bildediagnostiske undersøkelser. Frekvensen av onkologbesøk i EF-tilstand justeres fra 4 til 3 per år, og pilokarpin for xerostomia fjernes fra modellen, da dette ikke er standard behandling i norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer følgende:

- Frekvens for CT-scan i IRP-tilstand (pre-progresjon)
- Frekvens for onkologbesøk i EF-tilstand
- Fjerner pilokarpin for xerostomia

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Kirurgi og strålebehandling

MSD har inkludert kostnader knyttet til kirurgi og strålebehandling i EF- og LR-tilstander og kostnader knyttet til PD-L1 testing i sin grunnanalyse.

Kostnader for kirurgi og adjuvant strålebehandling i EF-tilstand er basert på andel pasienter som ble operert og mottok strålebehandling i KN-689 per arm (se Tabell 30). Enhetskostnadene ble hentet fra DRG-kodeverket. I tillegg inkluderer MSD reise- og tidskostnad for pasient og pårørende (tiden under behandling og tiden under reise). Kostnader knyttet til kirurgi anvendes i modelluke 6 i intervensjonsarmen (etter neoadjuvant behandling) vs. modelluke 0 i komparatorarmen. Strålebehandling administreres i gjennomsnitt 7 uker etter kirurgi, som observert i KN-689 studien.

Tabell 30: Kostnad og andel pasienter per arm for kirurgi og adjuvant strålebehandling i EF-tilstand (kilde: innsendt dokumentasjon)

Resource use element in EF state	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Unit cost (NOK)	Source of unit cost
Initial surgery	89.3% of patients. Apply initial surgery cost at week 6.	97.7% of patients. Apply initial surgery cost at week 0.	35,519.13	Utilization weighted average cost of inpatient stay for DRG 55, 55O, and 55P
Adjuvant radiotherapy	73.9% of patients. Apply adjuvant radiotherapy cost at week 13.	85.0 % of patients. Apply adjuvant radiotherapy cost at week 7.	198,027.82	x32 Fractions, assume patients travel for weekends. DRG 851C for cost and duration

Behandling i LR-tilstanden inkluderte engangskostnader for strålebehandling og/eller salvagekirurgi for en andel av pasientene som gikk inn i denne tilstanden. Frekvensene for strålebehandling og kirurgi var basert på observerte andeler av pasienter som mottok hver type behandling i KN-689-studien (PD-L1 CPS \geq 1 populasjon). Andelen pasienter som mottok salvagekirurgi og strålebehandling i LR-tilstanden ble beregnet ved å bruke antall pasienter i KN-689 som opplevde LR som sin første EFS-hendelse, med data samlet fra begge behandlingsarmene (Tabell 31). Enhetskostnadene per kirurgi og per strålebehandling i LR-tilstanden var basert på de samme kildene som ble brukt til å informere enhetskostnadene for kirurgi og adjuvant strålebehandling i EF-tilstanden.

Tabell 31: Engangskostnad for kirurgi og strålebehandling i LR-tilstand (kilde: innsendt dokumentasjon)

Resource use element in LR state	% of patients in LR state	Unit cost (NOK)	Source of unit cost
Salvage surgery	33.3%	35,519.13	Utilization weighted average cost of inpatient stay for DRG 55, 55O, and 55
Radiotherapy	36.8%	198,027.82	x32 fractions, assume patients travel for weekends. DRG 851C for cost and duration

Testing

En enhetskostnad for PD-L1-testing ble anvendt for EF- og IRP-tilstandene, basert på prislister for eksterne forskningsprosjekter ved AHUS, inflasjonsjustert til 2025 (se Tabell 32). En kostnad for intervensjonsarmen ble inkludert ved overgang til EF-tilstanden, mens kostnad for komparatorarmen ble inkludert ved overgang til IRP-tilstanden. Antall pasienter som må testes i starten av modellen for å få en PD-L1-positiv pasient er beregnet som 1 delt på prosent av PD-L1 CPS \geq 1 pasienter (95,5 %).

Tabell 32: PD-L1 testkostnad (kilde: innsendt modell)

Resource use element	Number of PD-L1 tests by model arm		Unit cost (NOK)	Unit cost source
	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC		
Number of PD-L1 tests to identify one patient eligible to initiate regimen at model entry	1.047	0	2 386,86	Prislister for eksterne prosjekter ved Patologisk avdeling, Divisjon for diagnostikk og teknologi, Akershus universitetssykehus HF
Number of PD-L1 tests upon IRP state entry	0	1		

Transport og tidsbruk

Transportkostnader og tidsbruk for både pasienter og pårørende er inkludert i MSDs grunnanalyse. Disse kostnadene oppstår ved hvert sykehusbesøk eller poliklinisk konsultasjon, enten det gjelder administrasjon av intravenøs behandling, uønskede hendelser, monitorering, oppfølging, kirurgi eller strålebehandling.

I grunnanalysen har MSD inkludert reisekostnader for pasienter, som er beregnet til 1728 kroner tur-retur per sykehusbesøk. Tidskostnaden for pasienter er også tatt med, hvor det regnes 328 kroner per time under behandling, samt 328 kroner per time for reisetiden, som er estimert til 1,6 timer tur-retur.

I tillegg er kostnader og tidsbruk for pårørende inkludert. MSD antar at halvparten av pasientene har med seg en pårørende på hvert sykehusbesøk eller poliklinisk konsultasjon. Det er antatt at pårørende bruker to timer på sykehusbesøk per innleggelse, og besøker pasienten annenhver dag under innleggelse. Reisetiden for pårørende, som også er beregnet til 1,6 timer tur-retur, er inkludert i grunnanalysen.

MSD har basert beregningene på antall timer brukt ved ulike typer sykehusbesøk, med data hentet fra DRG-kodeverket.

Livets slutt

MSD har inkludert en engangskostnad på 541 870,26 kr ved livets slutt i sin grunnanalyse, basert på Michel et al. (2024)(23).

DMPs vurdering

Kirurgi og strålebehandling

Ifølge de medisinske fagekspertene er de norske tallene sannsynligvis noe lavere enn de som er rapportert i KN-689-studien i LR-tilstanden, men det finnes ingen konkrete data tilgjengelig for å bekrefte dette. DMP gjør derfor ingen endringer i analysen.

Testing

DMP vurderer at testkostnader ikke skal inngå i hovedanalysen, men har beskrevet et scenario hvor dette inngår, kapittel 4.1.3.

Transport og tidsbruk

DMP vurderer at det kun er relevant å inkludere tidsbruk og reisekostnader som følge av forskjeller i forventet frekvens og type administrasjon av selve behandlingen (intervensjon vs. komparator). Dette er i tråd med DMPs retningslinjer som baserer seg på Meld. St. 21 (2024 – 2025) (Prioriteringsmeldingen).

Når det gjelder tidsbruk, mener DMP at verdien av tapt fritid ved kirurgi og strålebehandling, som er standard behandling for EF- og LR-tilstander i begge grupper, allerede er reflektert i nyttevekten for hvert helsestadium. I tillegg er verdien av tapt fritid for pasienter ved uønskede hendelser allerede ivare tatt gjennom nyttetapet som følger av disse hendelsene, mens verdien av tapt fritid knyttet til monitorering og oppfølging også er inkludert i nyttevekten for hvert helsestadium. På bakgrunn av dette inkluderer ikke DMP tidsbruk for pasienter relatert til helsetilstander og uønskede hendelser, men legger til grunn tidsbruk knyttet til administrasjon av legemidler.

Når det gjelder transportkostnader, påpeker DMP at det er betydelig usikkerhet rundt hvor mange turer til sykehuset pasientene må gjennomføre i forbindelse med de ulike helsetilstandene. Det er uklart om pasientene må reise for å oppsøke hver enkelt medisinsk tjeneste separat (som administrasjon av behandling, håndtering av bivirkninger og oppfølging), eller om flere tjenester kan gjennomføres på samme dag, noe som vil redusere antall turer. På grunn av denne usikkerheten er de estimerte transportkostnadene for begge grupper svært usikre. Forskjellene i transportkostnader mellom gruppene er primært drevet av administrasjonen av selve behandlingen med intervensjonen sammenlignet med komparatoren. DMP inkluderer derfor ikke transportkostnader for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser, men legger til grunn transportkostnadene knyttet til administrasjon av legemidler.

I tillegg har DMP mottatt innspill fra de medisinske fagekspertene om at det ikke er nødvendig for de aktuelle pasientene å ha med seg en pårørende til behandlingen. Dersom pasientene er i en så dårlig

tilstand at de ikke kan reise alene, anses de som for dårlige til å kunne motta behandling. DMP velger derfor å ekskludere alle tidsbruk og reisekostnader for pårørende fra hovedanalysen.

Livets slutt

For livets slutfase, har MSD benyttet et sykdomsspesifikt estimat av kostnad for sykehus, lokalsamfunn og primærhelsetjeneste de siste 3 måneder av pasientens liv, og ikke DRG-kodeverket/DMPs enhetskostnadsdatabase. Det er ikke godt dokumentert hvordan MSD kom frem til en kostnad på 541 870 kroner. For konsistens med andre metodevurderinger og for å unngå dobbelttelling av ressurs, legger DMP til grunn kostnaden ved livets slutt fra DMPs enhetskostnadsdatabase, 81 044 kroner.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer følgende:

- inkluderer ikke testkostnad i hovedanalysen
- fjerner tidsbruk og transportkostnader for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser
- fjerner tidsbruk og transportkostnader for pårørende
- endrer enhetskostnad ved livets slutt fra 541 870 kroner til 81 044 kroner

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 649 797	1 080 077	569 720
Kostnader ved EF	992 140	290 663	701 477
Kostnader ved LR	42 467	64 065	-21 598
Kostnader ved IRP	241 824	318 015	-76 191
Kostnader ved Død	373 367	407 334	-33 967
Totale QALYs	6,67	5,39	1,28
EF	6,39	4,99	1,40
LR	0,11	0,16	-0,05
IRP	0,19	0,26	-0,07
Helsetap (bivirkninger)	-0,0133	-0,0127	-0,0006
Totale leveår	8,36	6,77	1,59
EF	7,96	6,21	1,76
LR	0,14	0,21	-0,07
IRP	0,25	0,35	-0,09
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			445 342
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			357 519

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Startalder er endret fra 59,9 år til 65 år (og tidshorisonnten er endret fra 40,1 år til 35 år)
- Type og fordeling av første- og andrelinje behandling i IRP-tilstand er endret i begge armer

- Sensureringsregelen for EFS-data er endret slik at pasientene uten tilbakefall og død sensureres ved den siste dato de er bekreftet å være i live istedenfor ved siste sykdomsvurdering
- Estimering av overgangssansynligheten fra IRP til Død i komparatorarmen er endret slik at den avhenger av effekt og fordeling av førstelinje behandling mottatt i IRP-tilstanden fremfor overlevelsedata fra KN-689
- Pakningsprisen for 5-FU er oppdatert til korrekt nivå
- Legemiddelpris og -pakning for metotreksat er endret fra tablettform til infusjonsvæske
- Frekvens for CT-scan i IRP-tilstand (pre-progresjon) og frekvens for onkologbesøk i EF-tilstand er endret og kostnader for pilokarpin for xerostomia er fjernet
- Testkostnad er ekskludert
- Tidsbruk for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser er ekskludert
- Transport-kostnader for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser er ekskludert
- Tidsbruk og reisekostnad for pårørende er fjernet
- Enhetskostnad ved livets slutt er endret fra 541 870 kroner til 81 044 kroner

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i MSD sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	MSD sin grunnanalyse			DMPs hovedanalyse			Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)	
Resultat i MSD sin grunnanalyse								Δ QALY: 1,28 Δ Kostnader: 569 720	445 342	
Startalder	59,9 år (40,1 år tidshorisont)			65 år (35 år tidshorisont)			3.3.4	Δ QALY: 1,19 (- 0,09) Δ Kostnader: 571 892 (+ 2 172)	479 817 (+ 34 475)	
Første- og andrelinje behandling i IRP-tilstand	Førstelinde i IRP	Neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Første-linje i IRP	Neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab + SOC		SOC	3.4.3 3.5.3 Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 556 233 (- 13 487)	434 799 (- 10 543)	
	Pembrolizumab monoterapi	0 %	40 %		Tilbakefall <6 måneder etter avsluttet behandling	Tilbakefall >6 måneder etter avsluttet behandling				
	Pembrolizumab + kjemoterapi	0 %	60 %	Pembrolizumab monoterapi	0 %	60 %				60 %
	Cetuksimab + platinum + 5-FU	80 %	0 %	Pembrolizumab + kjemoterapi	0 %	40 %				40 %
	Cetuksimab + cisplatin + docetaxsel	20 %	0 %	Cetuksimab + platinum + 5-FU	20 %	0 %				0 %
				Cetuksimab	80 %	0 %				0 %
	Andrelinje i IRP	Neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Andrelinje i IRP	Neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab + SOC		SOC			
	Nivolumab	95 %	0 %		Ikke behandlet med immunterapi i 1. linje	Behandlet med immunterapi i 1. linje				
	Cetuksimab + platinum + 5-FU	0 %	50 %	Cetuksimab + platinum + 5-FU	0 %	20 %				20 %

	Cetuximab	0 %	30 %	Cetuximab	10 %	35 %	35 %			
	Docetaxel	0 %	0 %	Docetaxel	65 %	20 %	20 %			
	Metotreksat	0 %	15 %	Metotreksat	20 %	20 %	20 %			
	No active treatment	5 %	5 %	No active treatment	5 %	5 %	5 %			
Sensureringsregelen for EFS-data	Ved siste sykdomsvurdering			Ved den siste datoen pasientene er bekreftet å være i live				3.6.1.1	Δ QALY: 1,12 (- 0,15) Δ Kostnader: 595 762 (+ 26 042)	529 720 (+ 84 378)
Overgang IRP → Død i komparatorarmen	Basert på data fra KN-689			Basert på effekt og fordeling av førstelinje behandling mottatt i IRP-tilstand				3.6.1.2	Δ QALY: 1,22 (- 0,06) Δ Kostnader: 562 470 (- 7 250)	459 851 (+ 14 509)
Legemiddelpris og -pakning for metotreksat	Tablettform			Konsentrat til infusjonsvæske				3.7.2	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 570 110 (+ 390)	445 647 (+ 305)
Frekvens for CT-scan i IRP-tilstand (pre-progresjon), onkologbesøk i EF-tilstand og pilokarpin for xerostomia	CT-scanning i IRP-tilstand (pre progresjon): 7 per år. Onkologbesøk i EF-tilstand: 4 per år. Pilokarpin for xerostomia: 3 per år i LR og IRP pre-progresjon, 2 per år i IRP post-progresjon.			CT-scanning i IRP-tilstand (pre progresjon): 4 per år. Onkologbesøk i EF-tilstand: 3 per år. Pilokarpin for xerostomia: 0				3.7.5	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 569 146 (- 574)	444 893 (- 449)
Testkostnader	Inkludert			Ekskludert				3.7.6	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 569 062 (- 658)	444 827 (- 515)
Tidsbruk for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser	Inkludert			Ekskludert				3.7.6	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 584 846 (+ 15 126)	457 165 (+ 11 823)
Transportkostnader for pasienter knyttet til helsetilstander og uønskede hendelser	Inkludert			Ekskludert				3.7.6	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 571 636 (+ 1 916)	446 840 (+ 1 498)
Tidsbruk og transportkostnader for pårørende	Inkludert			Ekskludert				3.7.6	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 566 695 (- 3 025)	442 977 (- 2 364)

Enhets- kostnad ved livets slutt	541 870,26 kr	81 044 kr	3.7.6	Δ QALY: 1,28 (0) Δ Kostnader: 598 464 (+ 28 744)	467 811 (+ 22 469)
----------------------------------------	---------------	-----------	-------	------------------------------------------------------------------	-----------------------

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

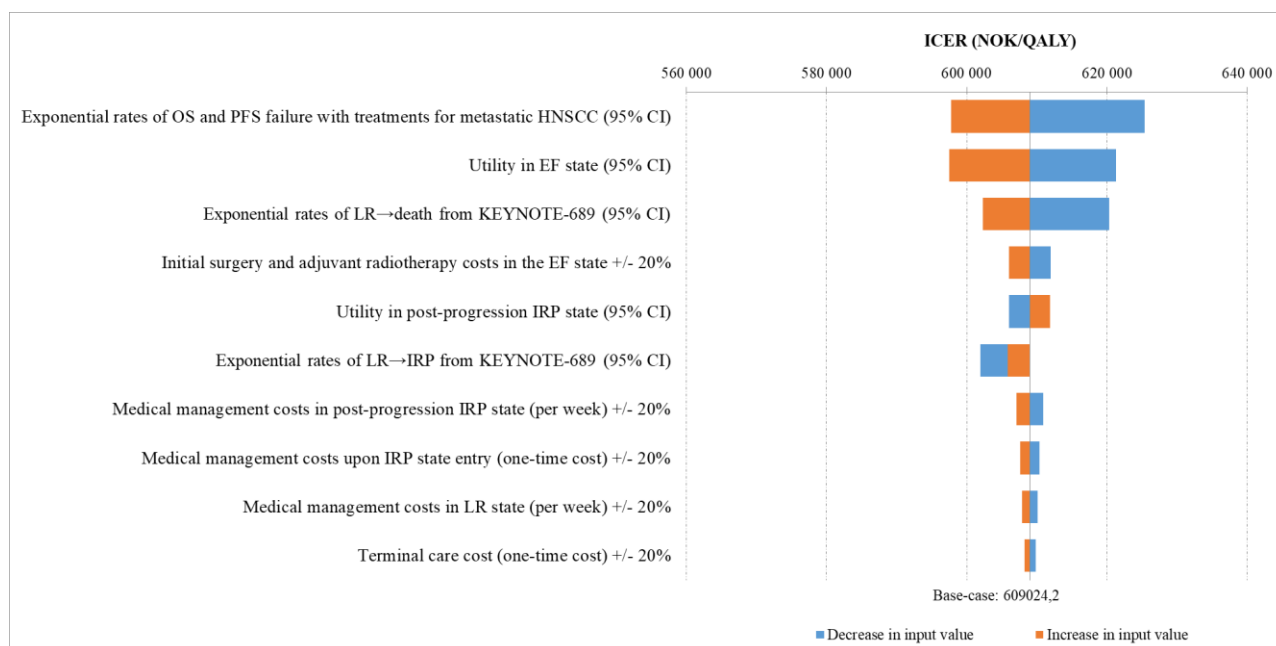
	Neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC	SOC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 150 014	542 389	607 625
<i>Kostnader ved EF</i>	904 210	201 188	703 021
<i>Kostnader ved LR</i>	30 144	37 098	-6 955
<i>Kostnader ved IRP</i>	161 431	245 864	-84 433
<i>Kostnader ved Død</i>	54 229	58 238	-4 009
Totale QALYs	6,98	5,98	1,00
<i>EF</i>	6,72	5,60	1,12
<i>LR</i>	0,10	0,12	-0,02
<i>IRP</i>	0,17	0,27	-0,10
<i>Helsetap (bivirkninger)</i>	-0,0133	-0,0127	-0,0006
Totale leveår	8,83	7,57	1,25
<i>EF</i>	8,48	7,05	1,42
<i>LR</i>	0,13	0,15	-0,03
<i>IRP</i>	0,22	0,37	-0,14
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			609 024 484 972

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Eksponentielle rater av OS og PFS for førstelinjebehandling for metastatisk HNSCC
- Nyttevekt i EFS-tilstand
- Eksponentielle rater for LR→Død
- Framskrivning av EFS (ikke vist i tornadodiagram)



Figur 16. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse

Scenarioanalyser

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

Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring fra hovedanalyse)	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 1 Δ Kostnader: 607 625	609 024	9,2
1	Overgang fra LR til IRP og Død	Forskjellig mellom armene	Likt mellom armene	Δ QALY: 0,94 (-0,06) Δ Kostnader: 562 455 (- 45 170)	597 211 (- 11 813)	9,2 (0)
2	Overgang fra IRP til Død	Intervensjon: KN-689 Komparator: nettverks- mettaanalyse	Begge armer: nettverks- mettaanalyse	Δ QALY: 0,98 (-0,02) Δ Kostnader: 605 062 (- 2 563)	615 888 (+ 6 863)	9,2 (0)
3	Inklusjon av testkostnad er	Ekskludert	Inkludert	Δ QALY: 1 (0) Δ Kostnader: 608 356 (+ 731)	609 757 (+ 732)	9,2 (0)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Overgang fra LR til IRP og Død.** Det er usikkert om det er rimelig å anta en forskjell i overgangssannsynligheter fra LR-tilstand mellom armene. DMP har testet å benytte overgangssannsynlighetene for LR → IRP og LR → Død fra intervensjonsarmen i begge armer, siden LR → IRP overgang fra komparator armen er basert på kun 2 hendelser i KN-689 studien. Dette fører til en lav reduksjon i IKER.
2. **Overgang fra IRP til Død.** For konsistens med komparator armen har DMP testet å sette tilnærmingen for å estimere overgangssannsynligheten fra IRP til Død basert på effekt og fordeling av behandling mottatt i IRP-tilstanden i begge armer, fremfor bare i komparatorarmen. Dette fører til en marginal økning i IKER.
3. **Inklusjon av testkostnader.** DMP har ikke inkludert testkostnader i hovedanalysen, men belyser kostnadene i en scenarioanalyse. Ved inklusjon av kostnader relatert til test for biomarkør PD-L1. Dette har liten innvirkning på IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

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

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med standardbehandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	8,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	9,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for neoadjuvant pembrolizumab som monoterapi etterfulgt av standardbehandling i kombinasjon med adjuvant pembrolizumab sammenlignet med pasienter som behandles med komparator (dvs. standardbehandling), basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

609 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

485 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Alternative plausible scenarier DMP har testet har liten innvirkning på IKER.

Andre usikkerhetsmomenter som kan ha betydning for beslutningen, men som ikke har vært mulig å belyse gjennom scenarioanalyser inkluderer usikkerhet rundt relativ effekt. Dette er knyttet til følgende faktorer:

- Analysene er basert på første planlagte interimanalyse. OS dataene er umodne, og analysen er påvirket av mange sensureringer. OS er ikke formelt testet basert på data fra datakuttet lagt til grunn for metodevurderingen
- Design på KEYNOTE-689-studien og endring av definisjon av EFS hendelser som medfører risiko for overestimering av effekten av pembrolizumab på EFS
- EFS kurven i komparatorarmen i KEYNOTE-689-studien ligger under EFS kurven i klinisk praksis
- Populasjonen i KEYNOTE-689-studien omfatter pasienter som ikke vurderes som resektable i klinisk praksis
- Gjennomsnittsalderen på pasientene i klinisk praksis er høyere enn i studien

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med pembrolizumab (Keytruda) ved resektabel, lokalavansert HNSCC i Norge

Årlig diagnostiseres det ca. 800 nye tilfeller av hode-/halskreft (avansert hudkreft unntatt) i Norge. Dette utgjør mellom 2 og 3 prosent av alle solide svulster (2). Per 2020 var antall nye krefttilfeller i munnhule og oropharynx nokså like, og disse utgjør til sammen nesten to tredjedeler av alle nye tilfeller av hode-/halskreft. Den tredje største undergruppen er strupekreft. Omtrent 50 % av pasientene med plateepitelkarsinom i munnhule, strupe og svelg diagnostiseres i et lokalavansert stadium ((1). I norsk klinisk praksis er det i hovedsak pasienter med munnhulekreft stadium III-IV som vurderes som resektable samt en andel pasienter med larynkskreft som behandles med laryngektomi (pasienter med T4a-larynkskreft). Disse pasientene mottar postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget vurderer at ca. 60 pasienter med lokalavansert kreft i munnhulen og ca. 15 pasienter med kreft i larynks årlig behandles med operasjon og postoperativ strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin i Norge. Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 75 pasienter årlig vil få behandling med pembrolizumab (Keytruda) dersom metoden innføres, se Tabell 38. Dette er et noe lavere anslag enn MSD sitt anslag på 90 pasienter årlig.

Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Keytruda, dersom Keytruda blir innført	75	75	75	75	75
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med operasjon etterfulgt av strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, dersom Keytruda blir innført	75	75	75	75	75
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med operasjon etterfulgt av strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, dersom Keytruda IKKE blir innført	75	75	75	75	75

DMP anslår at totalt omtrent 120 pasienter vil få behandling med pembrolizumab (Keytruda) i det femte budsjettåret (ca. 60 % av pasientene fortsetter behandling i starten av det andre behandlingsåret ifølge data fra KN-689).

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Adjuvant behandling med pembrolizumab (Keytruda) har en tidsbegrenset behandlingsvarighet på 1 år, mens cisplatin har en behandlingsvarighet på maks 7 uker. Derfor er kostnader per pasient fra og med år 3 for pembrolizumab (Keytruda) + cisplatin (intervensjonsarmen) og fra og med år 2 for cisplatin (komparatorarmen) ikke presentert. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for neoadjuvant og adjuvant Keytruda og strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin. Maksimal AUP, inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Noeadjuvant Keytruda og adjuvant Keytruda + Cisplatin (intervensjon)	748 559	69 506	0	0	0
Cisplatin (komparator)	469	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for pembrolizumab (Keytruda) og cisplatin i EF-tilstand og legemiddelkostnadene i IRP-tilstand i analysen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 38, mens legemiddelkostnadene per pasient i EF-tilstand er som vist i Tabell 39. DMP har hentet legemiddelkostnadene i første- og andrebehandlingslinje i IRP-tilstand per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 40.

Tabell 40. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda blir innført, hvorav	59 474 115	66 674 655	67 901 109	68 530 446	68 850 625
Legemiddelkostnader i EF	56 141 925	61 354 903	61 354 903	61 354 903	61 354 903
Legemiddelkostnader i IRP	3 332 190	5 319 752	6 546 206	7 175 543	7 495 722
Keytruda blir ikke innført, hvorav	10 509 040	13 809 323	14 982 754	15 470 514	15 699 143
Legemiddelkostnader i EF	35 179	35 179	35 179	35 179	35 179
Legemiddelkostnader i IRP	10 473 861	13 774 145	14 947 575	15 435 335	15 663 964
Budsjettvirkning av anbefaling	48 965 075	52 865 332	52 918 355	53 059 932	53 151 482

Legemiddelkostnader i EF	56 106 746	61 319 724	61 319 724	61 319 724	61 319 724
Legemiddelkostnader i IRP	-7 141 672	-8 454 392	-8 401 369	-8 259 793	-8 168 243

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 53 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 41 og inkluderer legemiddelkostnader, kostnader knyttet til kirurgi og strålebehandling i EF- og LR-tilstander og andre relatert kostnader til spesialisthelsetjenesten. Andre kostnader for spesialisthelsetjenesten inkluderer: testkostnader, administrasjonskostnader (se kapittel 3.7.3), kostnader knyttet til uønskede hendelser (se kapittel 3.7.4), kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen, unntatt livets slutfase (se kapittel 3.7.5).

Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten av Keytruda til behandling av resektabel, lokalavansert HNSCC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda blir innført, hvorav	75 289 590	84 960 054	87 589 216	89 195 058	90 218 740
Legemiddelkostnader i EF	56 141 925	61 354 903	61 354 903	61 354 903	61 354 903
Legemiddelkostnader i IRP	3 332 190	5 319 752	6 546 206	7 175 543	7 495 722
Kostnader knyttet til kirurgi og strålebehandling i EF og LR	8 428 863	8 507 005	8 533 078	8 542 463	8 545 914
Andre kostnader	7 386 612	9 778 394	11 155 030	12 122 149	12 822 201
Keytruda blir ikke innført, hvorav	25 340 322	30 711 316	33 297 509	34 817 715	35 825 052
Legemiddelkostnader i EF	35 179	35 179	35 179	35 179	35 179
Legemiddelkostnader i IRP	10 473 861	13 774 145	14 947 575	15 435 335	15 663 964
Kostnader knyttet til kirurgi og strålebehandling i EF og LR	9 469 253	9 572 280	9 637 883	9 683 050	9 714 966
Andre kostnader	5 362 029	7 329 713	8 676 872	9 664 151	10 410 942
Budsjettvirkning av anbefaling	49 949 268	54 248 738	54 291 707	54 377 342	54 393 688

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje Hode-/halskreft[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hode-hals-kreft-handlingsprogram/innledning>
2. (ANCR)" AotNCR. NORCAN[lest]. Tilgjengelig fra: <https://nordcan.iarc.fr/en/factsheets>
3. Folkehelseinstituttet. Cancer in Norway 2024[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/1d3cf9facb9747a1b9148cb23a7f7c54/cin-report-erratum.pdf>
4. Wiley-Blackwell, red. Control TUfIC. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition 2009. Tilgjengelig fra: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
5. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2025;393(1):37-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2415434
6. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G, Jr., 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(10212):1915-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
7. Tahara M, Greil R, Rischin D, Harrington KJ, Burtneß B, de Castro G, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-048 study. Eur J Cancer 2025;221:115395. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115395
8. PRECISIONheor. Network Meta-analysis of Pembrolizumab for the First-line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC). Technical Report. Centre for Observational and Real World Evidence (CORE), Merck and Co, Inc.; 2023.
9. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(11):1462-75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
10. (DMP)" Dfmp. Submission guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-november-2025.pdf>
11. NICE C-A, ICER, the Australian Department of Health and Aged Care, ZIN, IETS, Rubix Health. Surrogate endpoints in cost-effectiveness analysis for use in health technology assessment. White paper. 2025. Tilgjengelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fa.storyblok.com%2Ff%2F243782%2F%2F81f421da48%2Fsurrogate-endpoints-report.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
12. Zheng D, Mojebi A, Tang Y, Hale B, Merchant S, Liu S, et al. Meta-analysis to Investigate the Correlation Between Event-Free Survival and Overall Survival in Patients with Resectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther 2025;42(11):5794-810. DOI: 10.1007/s12325-025-03351-z
13. metoder Bfn. ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda). Monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xiii/>
14. sentralbyrå" S. Statistics Norway -Life tables, by age x, year and sex[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/en/statbank/table/07902/>
15. Agency" EM. Assessment report. Keytruda International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMA/VR/0000245108. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-vr-0000245108-epar-assessment-report-variation_en.pdf
16. Felleskatalogen. Keytruda_Preparatomtale [lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
17. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. Qual Life Res 2025;34(2):417-27. DOI: 10.1007/s11136-024-03837-3
18. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. Value Health 2021;24(9):1285-93. DOI: 10.1016/j.jval.2021.03.009

19. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
20. HSØ/OUS, red. Metodebok2026. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=a3923858>
21. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7447
22. EMA/DMP. Preparatomtale2017. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_no.pdf
23. Michel YA, Aas E, Augestad LA, Burger E, Thoresen L, Bjornelv GMW. Healthcare use and costs in the last six months of life by level of care and cause of death. *BMC Health Serv Res* 2024;24(1):688. DOI: 10.1186/s12913-024-10877-5
24. Merck. Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA. [CONFIDENTIAL] Clinical Study Report P689V01MK3475. A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). Study Completion Date: 25-JUL-2024 data cut-off. Date of Report: 09-DEC-2024 [sponsor supplied reference]. 2024.
25. Uppaluri R, red Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab Plus Standard of Care in Resectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-689 Study. American Association for Cancer Research; Chicago, IL, USA. American Association for Cancer Research; 2025.
26. Zhong L. Neoadjuvant Chemotarget Therapy With Cetuximab, Docetaxel, And Cisplatin In Locally Advanced Resectable Oral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Phase III Trial (Eagle Trial). Abstract på European Society for Medical Oncology Congress 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02644-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02644-8/fulltext)
27. Endicott JN, Jensen R, Lyman G. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the head and neck contracts program. *Cancer* 1987;60(3):301-11. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142%2819870801%2960:3%3C301::AID-CNCR2820600306%3E3.0.CO;2-V>
28. Jacobs C, Makuch R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8(5):838-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1990.8.5.838>
29. Talor E, Tímár J, Lavin P, Cipriano J, Markovic D, Ladányi A, et al. Neoadjuvant leukocyte interleukin injection immunotherapy improves overall survival in low-risk locally advanced head and neck squamous cell carcinoma -the IT-MATTERS study. *Pathol Oncol Res* 2025;31:1612084. DOI: 10.3389/pore.2025.1612084
30. Lavin PT, E.; Markovic, D.; Cipriano, J. Early Response To Leukocyte Interleukin Injection (LI) Immunotherapy Extends Overall Survival (OS) In Locally Advanced Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head & Neck (SCCHN): The IT-MATTERS Study. Abstract på European Society for Medical Oncology Congress 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02665-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02665-5/fulltext)
31. Timar J. Tumor Node Stage Shift Following Leukocyte Interleukin Injection Neoadjuvant Extends Overall Survival In Treatment-NaiVe Locally Advanced Oral Cavity/Soft Palate Squamous Cell Carcinoma. Abstract på European Society for Medical Oncology Congress 2023. Tilgjengelig fra: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)02875-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)02875-2/fulltext)
32. Timar JT, E.; Lavin, P.; Ladanyi, A.; Kenessey, I.; Kiss, A.; Markovic, D.; Cipriano, J. Histopathology (HP) Biomarkers Confirm Leukocyte Interleukin Injection (LI) Treatment (Tx) Outcome In NaiVe Locally Advanced Primary Head & Neck Squamous Cell Carcinoma (SCCHN) the IT-MATTERS Study. Abstract på European Society for Medical Oncology Congress 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02011-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02011-7/fulltext)
33. Eyal Talor; Philip Lavin; Dusan Markovic; JcJTIBSSAZC-YCMBWMKJE, red Leukocyte Interleukin Injection (LI) immunotherapy followed by radiotherapy extends overall survival (OS) in treatment naïve locally advanced primary squamous cell carcinoma of the

- head & neck: the IT-MATTERS Study. ECHNO; Lisbon, Portugal 2023. Tilgjengelig fra: <https://cel-sci.com/wp-content/uploads/2023/07/CEL-SCI-ECHNO-Abstract-77-ePoster-FINAL.pdf>
34. Talor EM, Dusan; Lavin, Philip T.; Cipriano, John; Timar, Jozsef; Karpenko, Andrey; Bondarenko, Igor; Stosic, Srbojub; Sobat, Hrvoje; Horadugoda, Jayamini; Zhukavets, Aliaksandr; Nagarkar, Rajnish Vasant; Imamovic, Nazim; Chien, Chih-Yen; Bankowska-Wozniak, Magdalena; Kisely, Mihaly; Feinmesser, Raphael; Young, James Edward; Oliver, Christopher L.; Hao, Sheng-Po. Leukocyte Interleukin Injection (LI) Immunotherapy Extends Overall Survival (OS) In Treatment-Naive Low-Risk (LR) Locally Advanced Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck: The IT-MATTERS Study. Abstract på American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2022. Tilgjengelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6032
 35. J. Timar PL, A. Ladanyi, I. Kenessey, A. Kiss, D. Markovic, J. Cipriano, E. Talor, red Histopathology population (HPP) confirms Multikine [Leukocyte Interleukin Injection (LI)] treatment (Tx) outcome in naïve locally advanced primary head & neck squamous cell carcinoma (SCCHN). ESTRO; Vienna, Austria 2023. Tilgjengelig fra: <https://cel-sci.com/wp-content/uploads/2023/07/CEL-SCI-ESTRO-PO-1231-ePoster-FINAL.pdf>
 36. Lavin PJTDMALIKAK, red Tumor cell PDL-1 biomarker confirms Leukocyte Interleukin Injection (LI) treatment (Tx) survival outcome advantage in naive locally advanced primary head & neck squamous cell carcinoma (SCCHN), the IT-MATTERS Study. AHNS 2023; Montreal, Canada 2023. Tilgjengelig fra: <https://epro02.ativ.me/web/page.php?page=IntHtml&project=AHNS23&id=129110>
 37. Maipang T, Maipang M, Geater A, Panjapiyakul C, Watanaarepornchai S, Punperk S. Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer. J Surg Oncol 1995;59(2):80-5.
 38. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. Journal of the National Cancer Institute 1994;Vol.86(4):265-72p. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.4.265>
 39. Rentschler RE, Wilbur DW, Petti GH. Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinomas - A prospective, randomized study. Journal of Clinical Oncology 1987;5(2):278-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1987.5.2.278>
 40. Valavaara R, Kortekangas AE, Nordman E, Cantell K. Interferon combined with irradiation in the treatment of operable head and neck carcinoma. A pilot study. Acta Oncol 1992;31(4):429-31. DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/02841869209088285>
 41. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William Jr WN, Sun J, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2013;31(6):744-51. DOI: <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8820>
 42. Zhao TC, Liang SY, Ju WT, Liu Y, Tan YR, Zhu DW, et al. Normal BMI predicts the survival benefits of inductive docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. Clin Nutr 2020;39(9):2751-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.037>
 43. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN, Hong CS, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Oncotarget 2015;6(21):18707-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.4531>
 44. Zhong LP, Zhang ZY, Zhang CP, Ren GX, Guo W, Sun J, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced and resectable oral squamous cell carcinoma. Head & neck 2015;37:E12-E3.
 45. Zhong LP, Zhu DW, William Jr WN, Liu Y, Ma J, Yang CZ, et al. Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease. Molecular Cancer Therapeutics 2013;12(6):1112-21. DOI: <https://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1013>
 46. Chaukar D, Prabash K, Rane P, Patil VM, Thiagarajan S, Ghosh-Laskar S, et al. Prospective Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial to Compare Mandibular Preservation in Upfront Surgery With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Operable Oral Cavity Cancer. Journal of Clinical Oncology 2022;40(3):272-81. DOI: <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00179>
 47. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-

- term follow-up of RTOG study 73-03. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991;Vol.20(1):21-8p. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90133-o](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90133-o)
48. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the radiation therapy oncology group. Head & Neck Surgery 1987;10(1):19-30. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.2890100105>
 49. Vandebrouck C, Sancho H, Le Fur R, Richard JM, Cachin Y. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. Cancer 1977;39(4):1445-9. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4<1445::AID-CNCR2820390415>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4<1445::AID-CNCR2820390415>3.0.CO;2-6)
 50. Hinchliffe SR, Lambert PC. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. BMC Med Res Methodol 2013;13:13. DOI: 10.1186/1471-2288-13-13
 51. Statistics Norway. 07902: Life tables, by sex and age 1966 - 2024[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/en/statbank/table/07902/>

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål for søket:

MSD beskriver at formålet med litteratursøket var å samle dokumentasjon fra randomiserte kliniske studier som vurderer effekt, sikkerhet og livskvalitet av kirurgi med neoadjuvant/adjuvant behandling i pasienter med resektabel, lokalavansert HNSCC.

Kilder

- Databaser (via Ovidportalen):
 - Excerpta Medical database (Embase)
 - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
 - Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL)
- Kongresser:
 - American Association for Cancer Research (AACR)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO)
 - American Society for Radiation Oncology (ASTRO)
 - European Society for Medical Oncology (ESMO)
 - American Head and Neck Society (AHNS)
 - Canadian Society of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (CSOHNS)
 - European Congress on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ECHNO)
 - European Society for Radiation Oncology (ESTRO)
 - International Congress on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ICHNO)
 - Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium (MHNCS)
- Nettsteder:
 - Clinicaltrials.gov
 - clinicaltrialsregister.eu

Søkestrategi/søkestreng

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

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOTS kriterier)

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene

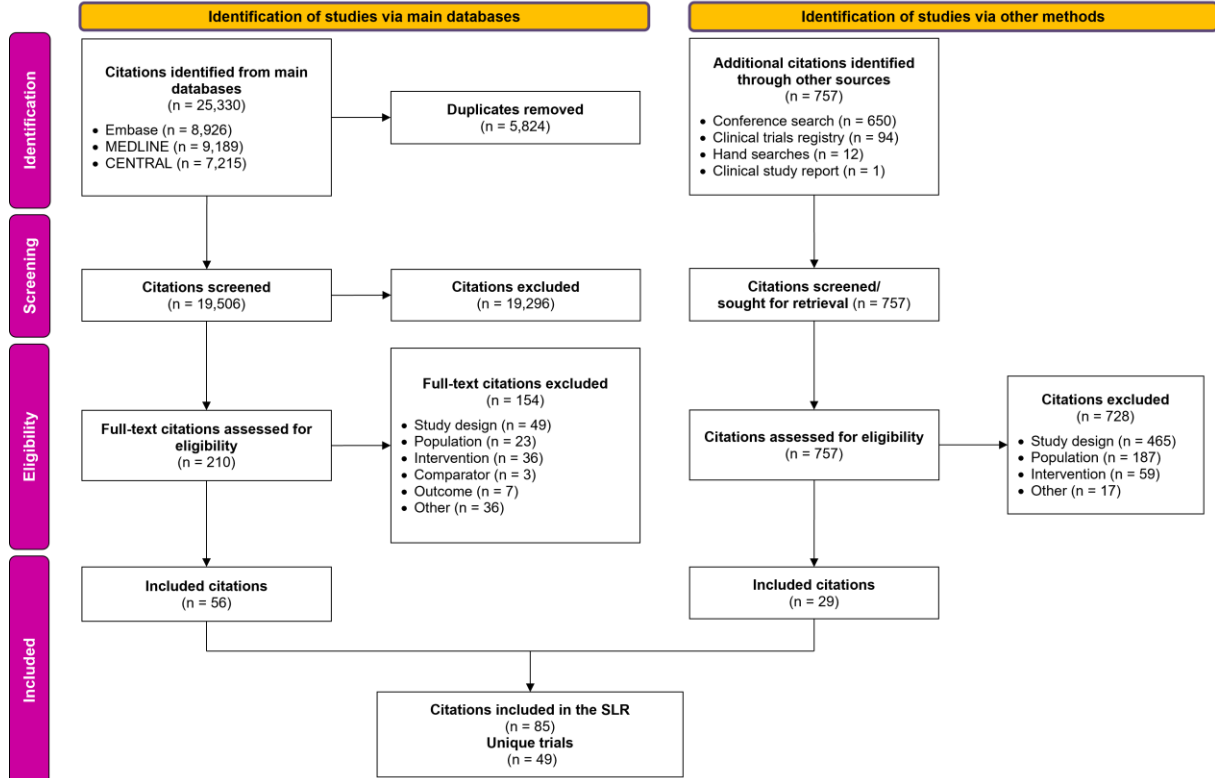
Criteria	Inclusion Criteria	Exclusion criteria
Population(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Newly diagnosed adult (≥ 18 years) patients with resectable or resected locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (regardless of HPV/p16 status) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients not considered for primary surgery based on investigator decisions • Previously treated patients (recurrent cases) • Patients with distant metastasis • Patients exclusively comprised of patients with nasopharyngeal carcinoma, nasal cavity, paranasal sinus, salivary gland or thyroid cancer
Interventions	Surgery ^a in combination with at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant therapy (RT and/or systemic treatments) • Neoadjuvant therapy (RT and/or systemic treatments) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions that do not involve planned surgery^a at the time of randomization • Palliative RT
Comparisons	<ul style="list-style-type: none"> • Any treatment meeting the interventions criteria above • Surgery alone 	No restrictions

Criteria	Inclusion Criteria	Exclusion criteria
Outcomes	Efficacy: <ul style="list-style-type: none"> Overall survival Event-free survival Progression-free survival Disease-free survival Recurrence-free survival Distant metastasis-free survival Overall response rate (for neoadjuvant treatment) Pathological complete response Major pathological response Pathological downstaging response Safety: <ul style="list-style-type: none"> Treatment emergent adverse events Treatment related adverse events Grade 3-4 treatment emergent/treatment related adverse events Serious adverse events Discontinuations due to adverse events Dose interruptions/dose delays Treatment-related mortality HRQoL: <ul style="list-style-type: none"> Generic instrument scores (e.g., EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, FACT-G, SF-36, SF-12) Disease-specific instrument scores (e.g., EORTC QLQ-H&N35, FACT-H&N) Health-state utilities 	--
Time	<ul style="list-style-type: none"> No time restriction 	--
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Phase II and III randomized controlled trials 	<ul style="list-style-type: none"> Phase 0 or 1 clinical trials (including dose-finding, dose-escalation, and dose-expansion trials) Non-randomized clinical trials Observational studies Case studies/reports/series Animal/in vitro studies Pharmacokinetic or pharmacodynamic studies Editorials, commentaries, letters, narrative reviews
Other	<ul style="list-style-type: none"> Language: English language only 	--

Seleksjon av studier

MSD beskriver at to uavhengige utredere gjennomgikk alle sammendrag identifisert i litteratursøket. Studier som ble vurdert som kvalifiserte for inkludering av begge utrederne ble tatt videre til fulltekstvurdering. De samme to utrederne vurderte deretter uavhengig av hverandre om fulltekstartiklene oppfylte kriteriene for inkludering i den systematiske litteraturgjennomgangen. En tredje utreder tredde inn i prosessen og avgjorde i tilfeller der det var uenighet mellom de to første utrederne. Prosessen med identifisering og seleksjon av studier er oppsummert i PRISMA flytdiagram under.

Searches executed on March 31, 2025



Inkluderte studier

Studier inkludert i det systematiske litteratursøket inkluderte studier som sammenlignet neoadjuvant ± adjuvant vs. adjuvant intervensjoner, neoadjuvant intervensjoner vs. kirurgi, neoadjuvant vs. neoadjuvant intervensjoner, adjuvant intervensjoner vs. kirurgi og adjuvant vs. adjuvant intervensjoner.

Tabellen under viser de 12 identifiserte og inkluderte studiene som sammenligner neoadjuvant ± adjuvant vs. adjuvant intervensjoner, dvs studier som er mest aktuelle for gjeldende metodevurdering.

Trial ID	Registry number	Principal publication	Title	Associated publication(s)
Neoadjuvant + adjuvant vs. adjuvant trials				
KEYNOTE-689	NCT03765918	Clinical study report(24)	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC)	Uppaluri et al., 2025(25)
EAGLE	NCT01434394	Zhong et al., 2022(26)	Neoadjuvant chemotarget therapy with cetuximab, docetaxel, and cisplatin in locally advanced resectable oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: A multicenter phase III trial (Eagle trial)	--
Endicott 1987	--	Endicott et al., 1987(27)	Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the head and neck contracts program	Jacobs and Makuch 1990(28)
IT-MATTERS	NCT01265849	Talor et al., 2025(29)	Neoadjuvant leukocyte interleukin injection immunotherapy improves overall survival in low-risk locally advanced head and neck squamous cell carcinoma –the IT-MATTERS study	Lavin et al., 2022(30) Timar et al., 2023(31) Timar et al., 2022(32) Talor et al., 2023(33) Talor et al., 2022(34) Timar et al., 2023(35) Lavin et al., 2023(36)
Maipang 1995	--	Maipang et al., 1995(37)	Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer	--
Paccagnella 1994	--	Paccagnella et al., 1994(38)	Phase iii trial of initial chemotherapy in stage iii or iv head and neck cancers: A study by the gruppo di studio sui tumori della testa e del collo	--

Trial ID	Registry number	Principal publication	Title	Associated publication(s)
Rentschler 1987	--	Rentschler et al., 1987(39)	Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage iii and iv squamous head and neck carcinomas - a prospective, randomized study	--
Valavaara 1992	--	Valavaara et al., 1992(40)	Interferon combined with irradiation in the treatment of operable head and neck carcinoma. A pilot study	--
Zhong 2013	NCT01542931	Zhong et al., 2013(41)	Randomized phase iii trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma	Zhao et al., 2020,(42) Zhong et al., 2015,(43) Zhong et al., 2015,(44) Zhong et al., 2013(45)
Chaukar 2022	CTRI/ 2015/11/006388	Chaukar et al., 2022(46)	Prospective phase ii open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in operable oral cavity cancer	--
<i>Neoadjuvant vs. adjuvant trials</i>				
RTOG 73-03	--	Tupchong et al., 1991(47)	Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of rtog study 73-03	Kramer et al., 1987(48)
Vandenbrouck 1977	--	Vandenbrouck et al., 1977(49)	Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx	--

Datauttrekk

Søk ble gjennomført 31. mars, 2025.

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

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

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

DMPs vurdering

Litteratursøket er omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene er relevante.

Det ble indentifisert så mange studier at fullstendig gjengivelse av design og pasientkarakteristika ikke er hensiktsmessig for denne metodevurderingen. De mest relevante studiene med referanser er presentert i en tabell i avsnittet «Identifiserte studier» over.

Årsaker til eksklusjon av studier er også rapportert.

Appendiks 2: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning

Generelt

Tabell 42. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Lever av MSD
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Delvis levert på forespørsel.
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Nei.
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra KEYNOTE-689 og de ulike parametriske kurvene	Ja.
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra KEYNOTE-689 (for alle parametriserte endepunkter)	Nei.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fagekspert med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja.

From the company's submission:

The following three parametric modeling approaches were tested in selecting a base-case approach and exploring uncertainty in the estimation of transition probabilities starting from the EF state:

1. Parametric models separately fitted to each treatment arm: Under Approach #1, transition probabilities were estimated based on parametric models that were fitted individually to each treatment arm of the KEYNOTE-689 trial. Seven different parametric functions were considered to model each transition from the EF state (i.e., $EF \rightarrow LR$, $EF \rightarrow IRP$, and $EF \rightarrow death$) in each treatment arm, including exponential, Weibull, Gompertz, log-logistic, log-normal, gamma, and generalized gamma distributions.
2. Parametric proportional hazards models with a time-constant treatment effect: Under Approach #2, transition probabilities in the neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC and SOC arms were estimated based on jointly fitted models from the proportional hazards class (i.e., exponential, Weibull, or Gompertz) that incorporated a time-constant binary indicator equal to 1 in the neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC arm and 0 in the SOC arm of KEYNOTE-689. The models thus assumed a time-constant hazard ratio (HR) for neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC versus SOC in KEYNOTE-689.
3. Parametric proportional hazards models with a time-varying treatment effect (before and after year 1): Under Approach #3, transition probabilities in the neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC and SOC arms of the model were estimated based on jointly fitted models from the proportional hazards class that used a time-varying HR for pembrolizumab versus observation in KEYNOTE-689. Specifically, the parametric models

under Approach #3 incorporated a time-constant binary indicator equal to 1 in the pembrolizumab arm and 0 in the observation arm of KEYNOTE-689, and a time-varying binary indicator equal to 1 in the neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC arm during the portion of follow-up after 1 year and 0 otherwise. The models thereby allowed the treatment effect to differ during versus after the first year following initiation of adjuvant therapy. The allowance of a differing treatment effect during the first year versus following years is based on the protocol-defined maximum treatment duration of ~1 year.

Calculation of transition probabilities based on cause-specific hazards

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

For each cause of EFS failure k (i.e., LR, IRP, or death), the average cause-specific hazard within the cycle from week $(t-1)$ to t was calculated as:

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

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

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

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

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

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

This represents the probability of having had an EFS failure of type k given that an EFS failure has occurred within the cycle.(50) The relative contribution of cause k was then multiplied by the probability of any EFS failure within the cycle to obtain the transition probability corresponding to cause k .

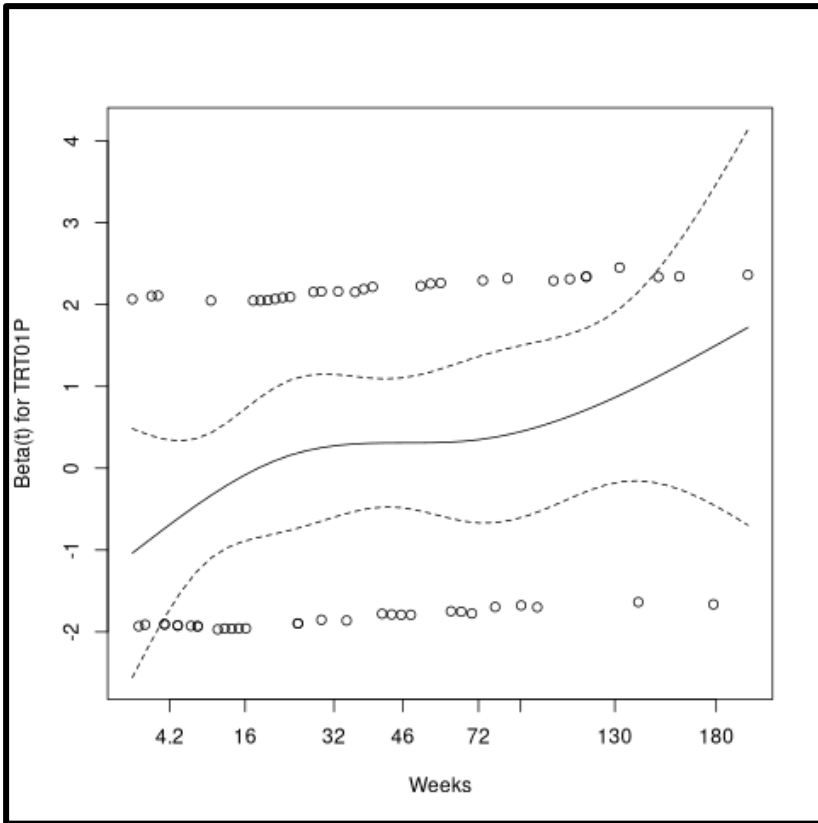
Within each cycle, the transition probability from EF → death was set equal to the maximum of the estimated probability based on parametric modeling and background mortality(51), given the age and gender distribution of the cohort by that cycle.

Selection of base-case parametric functions

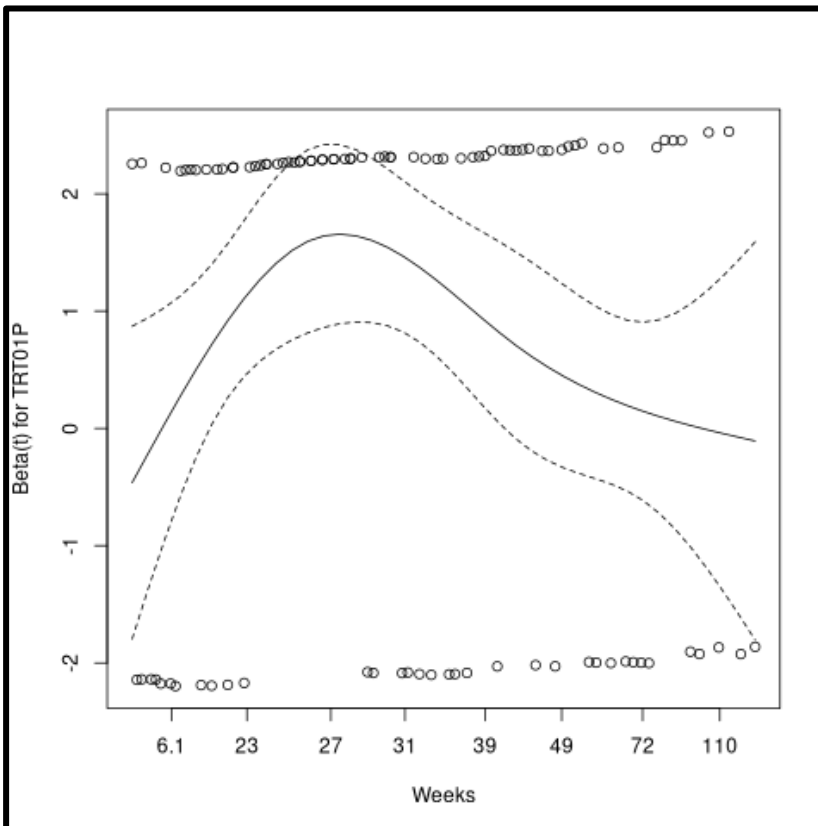
Approach #1 (separately fitted models) with a Gompertz function for EF → LR, Gompertz for EF → IRP, and generalized gamma for EF → death was selected for use in the base case. Specific considerations are summarized in the table below.

Tabell 43: Summary of selection process for base-case parametric distributions of EF → LR, EF → IRP, and EF → death (PD-L1 CPS ≥1 population)

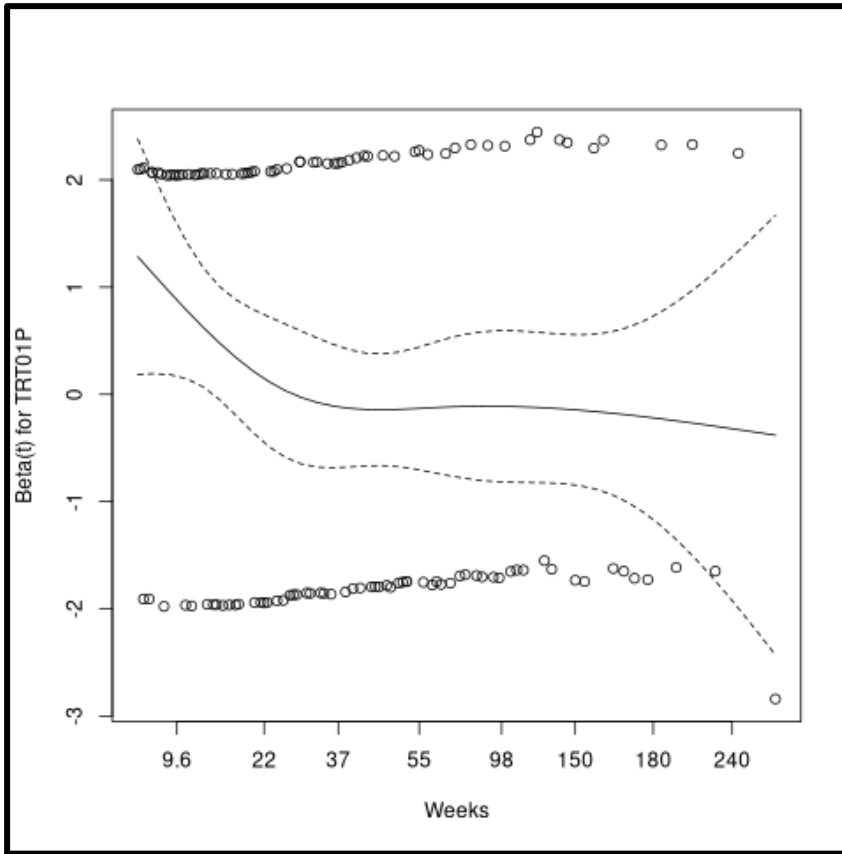
Step #	Description of criterion applied at each step	# combinations of distributions that meet criterion
0	<p><u>All candidate combinations of parametric functions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Included total of 397 combinations, including 343 under Approach #1 (separately fitted), 27 under Approach #2 (jointly fitted, time-constant HR), and 27 under Approach #3 (jointly fitted, time-varying HR) 	397
1	<p><u>Initial assessment of statistical fit based on MSE to select the EF→death cause-specific hazards distribution (Tabell 44)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Under Approach #1, MSE statistics for predicted vs. observed EFS supported the 49 combinations of distributions that used generalized gamma for EF→death. In both arms of KEYNOTE-689, these 49 combinations had the lowest average MSE and lowest minimum MSE out of the seven sets of 49 combinations using different EF→death distributions under Approach #1 ▪ Under Approach #2, MSE statistics supported the 9 combinations of distributions that used Gompertz for EF→death, which in both arms had the lowest average MSE and lowest minimum MSE out of the three sets of 9 combinations using different distributions for EF→death under Approach #2 ▪ Under Approach #3, MSE statistics suggested that the 9 combinations of distributions using Gompertz for EF→death provide the best balance between statistical fit in the neoadjuvant pembrolizumab / adjuvant pembrolizumab + SOC and SOC arms 	67
2	<p><u>Visual assessment of fit vs. observed cumulative incidences of EF→LR and EF→IRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Visual inspection of predicted vs. observed cumulative incidence curves for EF→IRP transitions most strongly favored combinations of distributions that used Gompertz (under Approaches #1, 2, or 3) for EF→IRP, but also supported the consideration of combinations that used generalized gamma (under Approach #1) for EF→IRP ▪ Visual inspection of predicted vs. observed cumulative incidence curves for EF→LR transitions supported the exclusion of combinations of distributions that used exponential (under Approaches #1, 2, or 3) for EF→LR ▪ The 16 remaining combinations after this step therefore included: 12 combinations under Approach #1 that use Gompertz or generalized gamma for EF → IRP and that do not use exponential for EF → LR; 2 combinations under Approach #2 that use Gompertz for EF → IRP and that do not use exponential for EF → LR; and 2 combinations under Approach #3, that use Gompertz for EF → IRP and that do not use exponential for EF → LR 	16



Figur 17: EF→LR, Schoenfeld residuals



Figur 18: EF→IRP, Schoenfeld residuals



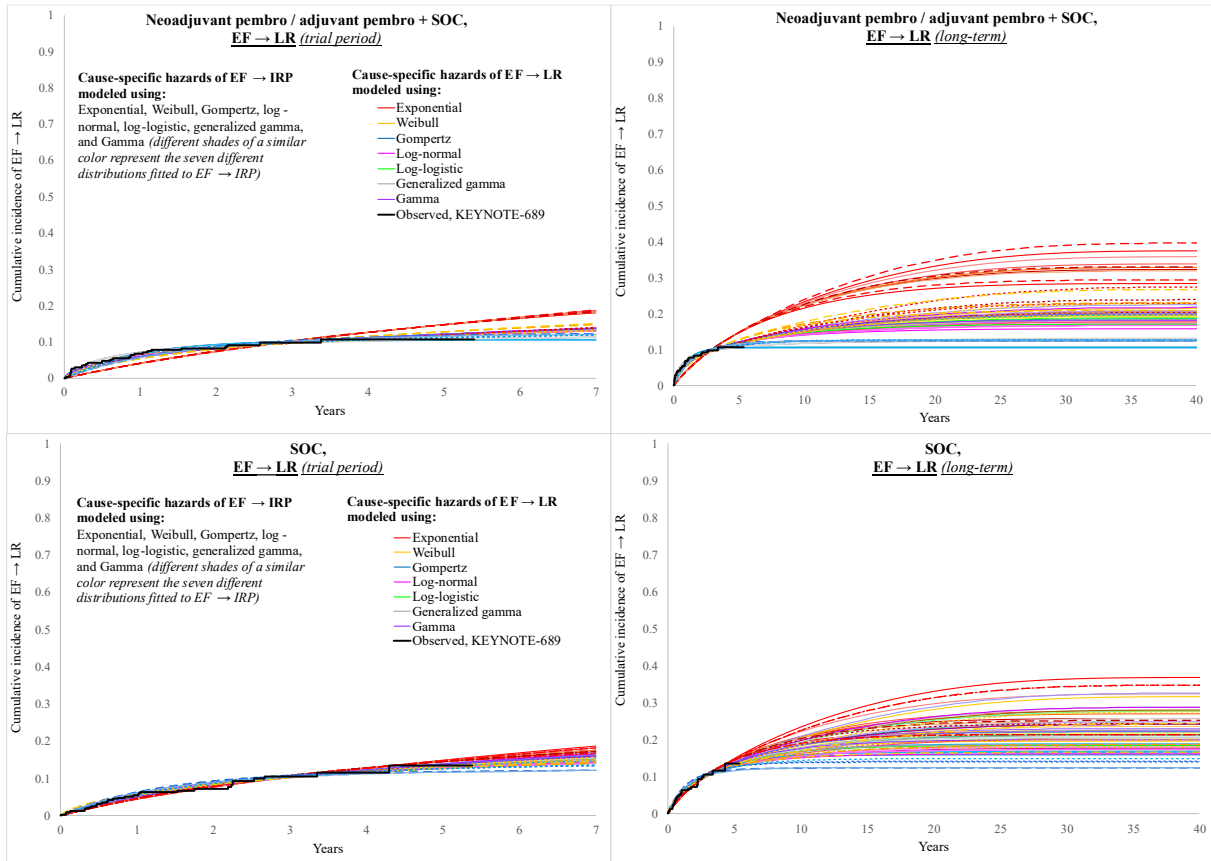
Figur 19: EF→Death, Schoenfeld residuals

Tabell 44: Summary of statistical fit under different distributions of the EF → death cause-specific hazards (PD-L1 CPS ≥1 population)

Distributi on for EF → Death	Unique combinat ions of distributi ons for EF → LR and EF → IRP with this EF → Death distributi on	Average of MSEs vs. observed EFS across combinations with this EF → Death distribution		Minimum of MSEs vs. observed EFS across combinations with this EF → Death distribution		Rank based on average of MSEs (among all EF → Death distributions under each approach)		Rank based on minimum of MSEs (among all EF → Death distributions under each approach)	
		Neoadjuv ant pembroliz umab / adjuvant pembroliz umab +SOC	SOC	Neoadjuva nt pembrolizu mab / adjuvant pembrolizu mab +SOC	SOC	Neoadjuvant pembrolizum ab / adjuvant pembrolizum ab +SOC	SOC	Neoadjuvant pembrolizum ab / adjuvant pembrolizum ab +SOC	SOC
Under approach #1 (separately fitted)									
Exponenti al	49 (=7×7)	0.000812 5	0.003294 3	0.0002587	0.0013617	7	7	7	7
Weibull	49 (=7×7)	0.000659 1	0.002122 9	0.0001934	0.0009236	5	5	5	5
Gompertz	49 (=7×7)	0.000435 4	0.001558 3	0.0001308	0.0006775	2	2	2	2

Log-normal	49 (=7×7)	0.000469 9	0.001741 3	0.0001308	0.0007350	3	3	3	3
Log-logistic	49 (=7×7)	0.000585 8	0.001962 1	0.0001734	0.0008494	4	4	4	4
Generalized gamma	49 (=7×7)	0.000309 3	0.001210 9	0.0001127	0.0005357	1	1	1	1
Gamma	49 (=7×7)	0.000701 5	0.002231 5	0.0002113	0.0009627	6	6	6	6
Under approach #2 (jointly fitted, time-constant HR)									
Exponential	9 (=3×3)	0.001238 6	0.003220 8	0.0003999	0.0012935	3	3	3	3
Weibull	9 (=3×3)	0.000716 1	0.002439 3	0.0001734	0.0009518	2	2	2	2
Gompertz	9 (=3×3)	0.000473 6	0.001985 2	0.0001386	0.0007577	1	1	1	1
Under approach #3 (jointly fitted, time-varying HR)									
Exponential	9 (=3×3)	0.000102 7	0.003472 1	0.0000715	0.0014061	2	3	1	3
Weibull	9 (=3×3)	0.000109 9	0.002809 6	0.0000825	0.0010917	3	2	3	2
Gompertz	9 (=3×3)	0.000091 7	0.002208 5	0.0000743	0.0008214	1	1	2	1

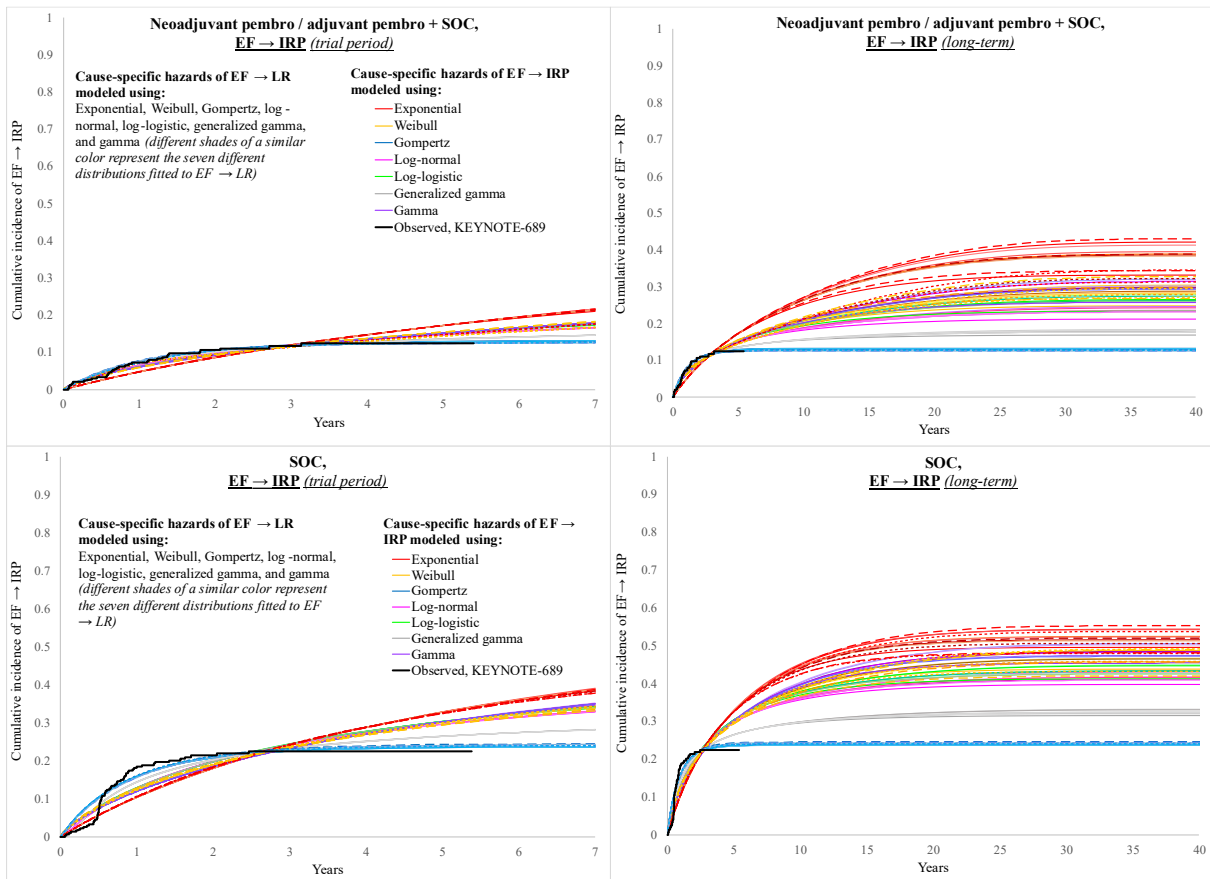
Abbreviations: CPS, combined positive score; EF, event-free; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; IRP, incurable recurrence/progression; LR, local recurrence; MSE, mean squared error; PD-L1, programmed death-ligand 1; SOC, standard of care.



Figur 20: Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from EF to LR in each arm of KEYNOTE-689 (PD-L1 CPS ≥ 1 population)

Abbreviations: CPS, combined positive score; EF, event-free; IRP, incurable disease/progression; LR, local recurrence. ; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Note: In the above graphs, the cause-specific hazards of EF \rightarrow Death are modeled using generalized gamma under Approach #1 (separately fitted), Gompertz under Approach #2 (jointly fitted, time-constant HR), and Gompertz under Approach #3 (jointly fitted, time-varying HR). Predicted curves are solid lines for Approach #1, dashed lines for Approach #2, and dotted lines for Approach #3.



Figur 21: Predicted vs. observed cumulative incidence of transitions from EF to IRP in each arm of KEYNOTE-689 (PD-L1 CPS ≥ 1 population)

Abbreviations: CPS, combined positive score; EF, event-free; IRP, incurable recurrence/progression; LR, local recurrence; PD-L1, programmed death-ligand 1; SOC, standard of care.

Note: In the above graphs, the cause-specific hazards of EF → Death are modeled using generalized gamma under Approach #1 (separately fitted), Gompertz under Approach #2 (jointly fitted, time-constant HR), and Gompertz under Approach #3 (jointly fitted, time-varying HR). Predicted curves are solid lines for Approach #1, dashed lines for Approach #2, and dotted lines for Approach #3.

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 45. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av MSD?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ikke relevant

Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av MSD?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Appendiks 4: Kostnader

Tabell 47. Enhetskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i MSDs grunnanalyse

a. AEs not resulting in hospitalization

Parameter	Cost per AE episode (NOK)	Source
Unit cost per AE episode that does not result in hospitalization (NOK)	6,133.54	DRG 903O, duration 0.73 hrs

b. AEs resulting in hospitalization

AE type	Cost per AE episode (NOK)	Source
Anaemia	63,857.38	DRG 395 assumes grade 3/4 AE (inpatient), duration 3 days 4 hrs
Dysphagia	55,809.47	DRG 73, duration 2 days 7.5 hrs
Hypokalaemia	84,659.93	DRG 296, duration 4 days 6.8 hrs
Hyponatraemia	84,659.93	DRG 296, duration 4 days 6.8 hrs
Lymphocyte count decreased	120,274.45	DRG 398, duration 5 days 7.5 hrs
Neutrophil count decreased	120,274.45	DRG 398, duration 5 days 7.5 hrs
Pneumonia	84,703.17	DRG 89, duration 4 days 7.5 hrs
Radiation skin injury	48,357.85	DRG 280, duration 2 days 7.5 hrs
Stomatitis	85,120.38	DRG 188, duration 4 days 7.5 hrs
Weight decreased	192,244.43	DRG 64, duration 9 days 7.5 hrs
White blood cell count decreased	120,274.45	DRG 398, duration 5 days 7.5 hrs

Abbreviations: AE, adverse event.

Note: Patient cost of time while seeking treatment was calculated as the sum of time spent during inpatient stays (valued using the net daily wage) and time spent in outpatient visits (visit duration × net hourly wage). Patient transport (there and back) was estimated from the unit cost database, NOMA. Patient hotel stay and board relevant for radiotherapy were calculated as the product of length of stay (LOS), and per-night cost of hotel and boarding. Next of kin time costs were estimated based on visit frequency during inpatient (LOS), visit duration, and the net hourly wage; for outpatient visits, this included the visit duration, assumed proportion present, and wage rate.

Tabell 48. Enhetskostnader forbundet med helsestadier brukt i MSDs grunnanalyse

Resource use element	Inflation-adjusted Unit direct Cost	Inflation-adjusted Direct+Indirect Cost	Sources	Description
Initial surgery (EF state)	30,421.12	35,519.13	ISF2025	Utilization weighted average cost of inpatient stay for DRG 55, 55O, and 55P
Adjuvant radiation therapy (EF state)	60,941.44	198,027.82	Hode-/halskreft Chapter 9 Kurativ behandling ISF2025 for DRG	Assume x32 fractions, assume patients travel for weekends. DRG 851C (radiotherapy) for cost and duration
Salvage surgery (LR state)	76,938.57	85,255.77	ISF2025	DRG 55 'Various surgeries of the ear/nose/throat'
Radiation therapy (LR state)	60,941	198,028	Hode-/halskreft Chapter 9 Kurativ behandling ISF2025 for DRG	x32 fractions, assume patients travel for weekends. DRG 851C (radiotherapy) for cost and duration
Inpatient stays				
Hospitalization	158,175.68	191,224.40	ISF2025	DRG 64 inpatient stay for malignant tumors of the ear, nose, and throat
Outpatient visits				
Oncologist visit	1,632.36	4,558.56	ISF2025	DRG 903C Outpatient visit for other diseases of the ear, nose, and throat
Surgeon visit	1,632.36	4,558.56	ISF2025	DRG 903C Outpatient visit for other diseases of the ear, nose, and throat
Specialist nurse visit	692	1,026.83	DMP Unit cost database	Wage: specialist nurse - one hour, adjusted with CPI
Radiologic exams				
CT scan, w/contrast	3,700	3,700	Hode-/halskreft Chapter 9 Kurativ	CT-examination with contrast fluid

			behandling ISF2025 for DRG	
PET-CT scan	30,660	30,994.83	Hode-/halskreft Chapter 12 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling	Prisliste – Evidia
Dental Therapy for radiotherapy effects	1,390	1,724.83	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Tannlege priser Hva koster tannlegen i Oslo Se rabatter
Depression Assessment and Management	2,623.33	2,958.16	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Normaltariffen 2019-2020, 621b (1hour) a =kr 787 / 0.3 (share of Primary care funding covered by reimbursements and co-payments)
Nutritional Support	2,110	2,444.83	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Aleris
Pain And symptom management/any supportive care	692	1,026.83	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Wage: specialist nurse - one hour, adjusted with CPI to August 2023
Speech and swallowing therapy	399.86	734.69	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, not updated	Wage: Speech and Language therapist - one hour, adjusted with CPI to August 2019
Xerostomia management	108.24	108.24	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Pilokarpin 3-5 dråper i munnen, 2-3 ganger per dag (antar 100 dråper, 20 dråper/ml, i en 5ml pakning = ca 6,67 dagers bruk med én pakning)
Antiemetics	324.32	324.32	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	8mg Ondansetron per day
Management of oral and gastrointestinal mucositis	13.01	13.01	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, not updated	Benzylamine 12.24 mg per day, for 7 days

Hematologic growth factor/transfusions	7,617.68	11,668.91	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	DRG 816P (transfusion of other blood components, outpatient)
Cell count blood	213.33	213.33	MSD submission to NOMA ID2019_025 KN-048 costing, updated	Fürst medical laboratory

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientpopulasjonen i klinisk praksis, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

MSD ser fra metodevurderingen at pembrolizumab er å anse som kostnadseffektiv behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals før og etter kirurgi hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 . I det følgende vil MSD drøfte valg gjort av DMP med hensyn til eksklusjon av kostnader for pasientenes tid i en behandlingssituasjon og med tanke på valg av kostnader ved livets slutt.

Vedrørende håndtering av pasientens tidsbruk i metodevurderingen

Vi viser til DMPs vurdering av pasientens tidsbruk og begrunnelsen for å ekskludere denne, med henvisning til risiko for dobbelttelling og at tidsbruk anses reflektert i nyttevektene.

Vi legger til grunn at dette ikke har vært avgjørende for konklusjonen i analysen. Samtidig mener vi at DMPs avgrensning reiser et prinsipielt metodisk spørsmål i lys av føringene i Meld. St. 21 (2024–2025) (Prioriteringsmeldingen), særlig i analyser hvor intervensjonen påvirker sykdomstilstander som i seg selv er forbundet med betydelig ressursbruk og tidsbelastning.

Prioriteringsmeldingen er eksplisitt på at pasientens tidsbruk skal hensyntas:

«Pasientens tidsbruk knyttet til gjennomføring av helsehjelpen skal tas hensyn til.» (Meld. St. 21 (2024–2025), s. 48 / s. 130)

Videre fremgår det av figur 4.1 (kapittel 4.3, Meld. St. 21) at tidsbruk knyttet til behandling, oppfølging og transport inngår som relevante konsekvenser i det utvidede helsetjenesteperspektivet (fra s. 33). Tidsbruk er dermed ikke begrenset til legemiddeladministrasjon, men omfatter den samlede tidsbelastningen knyttet til mottak av helsehjelp.

Begrunnelsen for å utelate pasientens tidsbruk synes å bygge på en antakelse om at slike kostnader er reflektert i nyttevektene når disse påvirkes over et livs- eller behandlingsforløp. EQ-5D-5L som generisk måleinstrument fanger imidlertid helserelatert livskvalitet gjennom fem dimensjoner: mobilitet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depresjon. Tidsbruk, reisebelastning og behandlingslogistikk inngår ikke i dette rammeverket, og vil derfor ikke fanges opp med mindre de faktisk gir målbare utslag på disse dimensjonene.

Pasientens tidsbruk representerer en alternativkostnad i form av tapt fritid, og utgjør dermed en reell ressurs som bør håndteres konsistent med øvrig ressursbruk i analysen.

I lys av dette blir problemstillingen særlig relevant i analyser hvor intervensjonen utsetter eller forhindrer en helsetilstand som i seg selv medfører betydelig tidsbruk, både for helsetjenesten og for pasienten. Det er riktig at slik sykdomsbyrde reflekteres i redusert helsenytt, men dette innebærer ikke at den tilhørende tidsbelastningen er reflektert i nyttevektene.

Vedrørende håndtering av kostnader i livets slutfase i metodevurderingen

DMP påpeker i sin dokumentasjon av enhetskostnader (v1.5) at varigheten av livets slutfase kan variere mellom ulike sykdommer, og anerkjenner at det kan være krevende å beregne disse kostnadene. DMP anbefaler derfor at kostnader ved behandling i livets slutfase beregnes spesifikt for den aktuelle metodevurderingen eller sykdomsområdet, dersom dette er mulig, og dersom den veiledende kostnaden ikke er representativ. Den veiledende kostnaden baseres på en antakelse om 14 polikliniske kontakter med DRG 959W (palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter).

Videre presiserer DMP at kostnader til livets slutfase er avgrenset til situasjoner der kurativ behandling er avsluttet eller ikke lenger er mulig. Det fremgår også at innsendt dokumentasjon skal redegjøre for hvordan slike kostnader er beregnet. I dokumentasjonen sendt inn av MSD er kostnader ved livets slutfase estimert basert på registerstudien til Michel et al. (DOI: 10.1186/s12913-024-10877-5), anvendt for de siste tre månedene av livet for kreftpasienter under 80 år. DMP har istedenfor anvendt DRG 959W-antakelsen fra enhetskostnadsdatabasen.

Ifølge Statistisk sentralbyrå døde totalt 133 818 personer i Norge i perioden 2022–2024, hvorav 44 240 dødsfall fant sted i 2024.

Data fra Norsk pasientregister for perioden 2022–2024 viser at 4 674 unike individer hadde minst én poliklinisk kontakt hvor DRG 959W ble benyttet. Disse pasientene hadde i gjennomsnitt 3,1 konsultasjoner hver, med en gjennomsnittlig varighet per kontakt på 3,7 timer.

DRG 959W-pasientgruppen fremviser et betydelig lavere ressursbruksmønster enn det som antas ved å legge til grunn et fast antall på 14 kontakter basert på DRG 959W. Videre gir dette datagrunnlaget ikke grunnlag for å identifisere sykdomsspesifikke variasjoner i ressursbruk ved livets slutt. Det er også sentralt at DRG 959W er en kode for poliklinisk behandling, som dermed ikke fanger opp viktig ressursbruk ved livets slutt, herunder sykehusinnleggelse, institusjonsopphold, hjemmebaserte tjenester eller kontakt med fastlege, legevakt og akuttjenester. Dette er samtidig kategorier i DMPs egne anbefalinger og inngår også i studien til Michel et al.

Sett opp mot totalt antall dødsfall i Norge identifiserer DRG 959W om lag 3 % av alle dødsfall i perioden. Aldersprofilen (gjennomsnittlig 68 år) og kjønnsfordelingen (43 % menn) avviker også fra den generelle dødeligheten i befolkningen (79 år i gjennomsnittsalder ved død og ca. 50 % menn). MSD anser at DMPs tilnærming medfører en underrapportering av ressursbruk, ettersom deler av pasientforløpet ved livets slutt ikke inkluderes. Videre er datagrunnlaget som benyttes ikke representativt for den relevante pasientpopulasjonen eller for det totale omfanget av dødsfall i Norge. I vurderingen av kostnader ved livets slutt er det samtidig grunn til å presisere at disse kostnadene i utgangspunktet er like mellom behandlinger, ettersom de knytter seg til selve dødsforløpet. Den relevante forskjellen mellom behandlingene vil derfor være tidspunktet for når disse kostnadene inntreffer, som følge av ulik overlevelse.

En tilnærming hvor kostnader ved livets slutt fastsettes med et lavt og ikke-representativt nivå, og samtidig ikke reflekterer det samlede ressursforløpet, vil dermed også kunne påvirke hvordan konsekvenser av endret overlevelse inngår i analysen.

Med vennlig hilsen
Søren Toksvig Klitkou
Market Access Manager
MSD (Norge) AS