

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020\_078 Kolorektal kreft (CRC)

Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

29-11-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

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

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pembrolizumab i henhold til *pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVI - Førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektebar kolorektal kreft ID 2020\_078*, og godkjent preparatomtale. Bestillingen er behandlet i henhold til godkjent indikasjonsordlyd som ikke inneholder «ikke-resektebar». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD, men tar også hensyn til andre vitenskapelige kilder.

### Bakgrunn

Pembrolizumab er et legemiddel blant annet til behandling av metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft. Den generelle kliniske effekten ved behandling av metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det antas at 75-100 pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumab som førstelinjebehandling ved metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft i førstelinje hovedsakelig med ulike kombinasjoner av kjemoterapi, eventuelt i kombinasjon med bevacizumab eller cetuksimab. Effekten av pembrolizumab er dokumentert gjennom KEYNOTE-177 (KN-177-studien), en randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab med FOLFOX/FOLFIRI (eventuelt i kombinasjon med bevacizumab eller cetuksimab).

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft fører til tap av om lag 6 gode leveår for denne pasientgruppen hvis de behandles med dagens standardbehandling. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

### Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig gitt foreliggende dokumentasjon og når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) per 15.09.2021 uten merverdiavgift (mva.), er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med dagens standardbehandling:

Ca. 470 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 375 000 NOK per vunnet leveår.

MSD har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for pembrolizumab. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med dagens standard behandling ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■ NOK per vunnet leveår

I tillegg til legemiddelpriser, er det justering for overkrysning i studien og fremskriving av OS som har størst innvirkning på IKER. Andre sannsynlige scenarioanalysene viser for det meste en lavere IKER.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft vil være om lag 60-62 millioner NOK per år i det året med størst budsjettvirkning, som er andre året etter innføring. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling (ID2020\_078: *Mage- og tarmkreft - Førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft*), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD, men tar også hensyn til andre vitenskapelige kilder.

### Pasientgrunnlag i Norge

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling (dvs. førstelinjebehandling). Det antas at dette utgjør 75-100 pasienter årlig i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft fører til tap av om lag 6 gode leveår for denne pasientgruppen hvis de behandles med dagens standardbehandling.

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

### Behandling i norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis benyttes kjemoterapikombinasjoner som FOLFOX eller FOLFIRI i førstelinjebehandling, bevazicumab eller cetuksimab kan brukes som tillegg til kjemoterapi. Pasientene kan per i dag behandles med en PD-1 hemmer i andrelinje på gruppeunntak.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av pembrolizumab er dokumentert gjennom KEYNOTE-177 (KN-177-studien), en randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab med FOLFOX/FOLFIRI eventuelt i kombinasjon med bevacizumab eller cetuksimab. I KN-177-studien var det en stor andel av pasientene som fikk kjemoterapi i komparatorarmen (59%) som hadde behandlingsbytte til en immunsjekkpunktshemmer ved progresjon (enten i eller utenfor studien). Denne graden av overkrysning antas å være relevant for norsk klinisk praksis, da pasientene har tilgang til en immunsjekkpunktshemmer (nivolumab) i andrelinjebehandling gjennom et gruppeunntak.

### Sikkerhet

Sikkerheten av pembrolizumab i denne pasientpopulasjonen er undersøkt i kliniske studier. Alvorlige hendelser, grad 3 eller høyere, forekom hos 86 pasienter (56%) som fikk pembrolizumab sammenliknet med 111 av pasientene (78%) som fikk kjemoterapi i KN-177-studien. De vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3+) i KN-177-studien var redusert nøytrofilitall, nøydropeni, og diaré, hvor frekvensen var høyest i komparatorarmen.

### Kostnadseffektivitet

Effektdata fra KN-177-studien ble analysert ved tre ulike datakutt, hhv. interimanalyse 1 (IA1), interimanalyse 2 (IA2) og den finale analysen (FA). Base case analysen til MSD er en kostnad-per-QALY-analyse hvor effektdataene fra IA2 er parametrisert og framskrevet. Basert på vurderinger av innsendt dokumentasjon, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse, også denne basert på effektdataene fra IA2. Legemiddelverket har etterspurt en oppdatering av den helseøkonomiske modellen med data fra FA. Siden de relevante parametere endrer seg lite mellom IA2 og FA, har Legemiddelverket godtatt at MSD bare leverer en deskriptiv analyse av FA effektdataene (OS, PFS). Effektdata fra FA brukes til å validere resultater fra den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket har vurdert den innsendte helseøkonomiske modellen basert på IA2, og forutsetningene for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i MSDs base case analyse, bortsett fra følgende:

- Endret gjennomsnittlig alder i den aktuelle pasientpopulasjonen fra 61,2 år til 75 år
- Har ikke justert for crossover (dvs. behandlingsbytte fra kjemoterapi til pembrolizumab)
- Endret beregningsmetode til nyttevekter fra en enkel deskriptiv modell til en mixed modell som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient
- Benyttet samlede nyttevekter for begge armer i PFS og PD i stedet for behandlingsspesifikke nyttevekter per tilstand
- Endret kostnader til etterfølgende behandling fra nivolumab til kostnader for pembrolizumab i intervensjonsarmen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP per 15.09.2021 uten mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Per pasient, diskonterte tall.

	Pembrolizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 409 818	869 121	540 698
Totale QALYs	4,006	2,857	1,149
Totale leveår	5,379	3,937	1,442
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			470 440
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			375 023

MSD har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for pembrolizumab. Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi gitt som dagens standardbehandling ved bruk av rabatterte priser for alle legemidlene (LIS-AUP uten mva.) er:

[REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
[REDACTED] NOK per vunnet leveår

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

Tabell 2: Resultater fra MSDs base case. Basert på maksimal AUP per 15.09.2021 uten mva. Per pasient, diskonterte tall.

	Pembrolizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 350 326	619 003	731 323
Totale QALYs	4,412	1,968	2,445
Totale leveår	5,510	2,731	2,779
Merkostnad per vunnet QALY			299 166
Merkostnad per vunnet leveår			263 192

### Budsjettkonsekvenser

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 62 mill NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er andre år etter innføringen. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. [REDACTED] mill NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda (pembrolizumab) vil være om lag 60 mill NOK inkl mva i det året med størst budsjettvirkning, som er andre året etter innføring. Med LIS AUP inkl. mva. vil det være ca. [REDACTED] mill NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er noe lavere siden innføring av Keytruda kan føre til lavere administrasjonskostnader og kostnader knyttet til behandling av bivirkninger sammenlignet med dagens standardbehandling.

### Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi gitt som dagens standardbehandling ved å bruke legemiddelets maksimal AUP per 15.09.2021 er:

Ca. 470 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 375 000 NOK per vunnet leveår.

Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi gitt som dagens standardbehandling ved bruk av rabatterte priser for alle legemidlene (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

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

██████████ NOK per vunnet leveår

I tillegg til legemiddelpriser, er det justering for overkrysning i studien og fremskriving av OS som er det to valgene med størst innvirkning på IKER. Andre sannsynlige antakelser evaluert i scenarioanalysene viser for det meste en lavere IKER. At pasientene i den kliniske studien har median alder på 61 år mens pasientene som forventes å få behandling i norsk klinisk praksis ville være rundt 75 år gammel gir en del usikkerhet rundt overførbareheten av effekt og sikkerhetsdata.

Legemiddelverket brukte den helseøkonomiske modellen sendt inn fra firma som var basert på interimanalyse 2 (IA2) i sin vurdering og effektdata fra den finale analysen (FA) for å validere resultatene til Legemiddelverkets hovedanalyse. Siden effektdata endret seg lite mellom IA2 og FA godtar Legemiddelverket at den helseøkonomiske modellen er basert på IA2 og at MSD bare leverer en deskriptiv analyse av FA effektdataene (OS, PFS).

Hovedanalysen til Legemiddelverket er basert på helseøkonomiske analyser som tar utgangspunkt i effektdata som er hentet direkte fra KN-177-studien. I praksis undersøkes da kostnadseffektiviteten av å benytte pembrolizumab i førstelinje fremfor andrelinje fordi det er høy grad av behandlingsbytte i komparatorarmen fra kjemoterapi til en PD-1 hemmer. Dette gjenspeiler norsk klinisk praksis, gitt gruppeunntaket som gjør at pasientene får tilgang til behandling med immunsjekkpunkthjemmere i andrelinje.



## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE.....	13
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>14</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 KREFT I TYKK- OG ENDETARM (KOLOREKTAL KREFT/TARMKREFT).....	14
1.2.1 <i>Biomarkører ved kolorektal kreft.....</i>	<i>15</i>
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	15
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK DMMR/MSI-H KOLOREKTAL KREFT (FØRSTELINJEBEHANDLING) .....	17
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab.....</i>	<i>17</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>18</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>19</i>
1.4.4 <i>Behandling med kjemoterapikombinasjoner (FOLFOX/FOLFIRI) .....</i>	<i>19</i>
1.4.5 <i>Behandling med bevacizumab (som tillegg til FOLFOX eller FOLFIRI).....</i>	<i>20</i>
1.4.6 <i>Behandling med cetuximab (som tillegg til FOLFOX eller FOLFIRI) .....</i>	<i>21</i>
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>22</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	22
<b>3 PICO.....</b>	<b>25</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	25
3.2 INTERVENSJON .....	28
3.3 KOMPARATOR.....	30
3.4 UTFALLSMÅL.....	32
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>32</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>47</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>52</i>

4	ØKONOMISK ANALYSE .....	62
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	62
4.1.1	Analyseperspektiv .....	64
4.1.2	Kostnader (input data).....	64
4.2	RESULTATER.....	73
4.2.1	Firmaets base caseanalyse .....	73
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse .....	73
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	74
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....	77
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	78
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....	79
	REFERANSER.....	83
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	85
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	89
	A.1 Budsjettkonsekvenser .....	89
	A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling .....	89
	A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	90
10	154.....	92
	A1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten .....	92
	A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten .....	93
	A.2.1 Estimat av utgifter per pasient .....	94
	A.2.2 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten .....	95
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA MSD .....	96

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD
<b>Preparat:</b>	Keytruda
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Kolorektalkreft (CRC): Førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H («microsatellite instability high») eller dMMR («mismatch repair deficient») CRC hos voksne.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC18
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	21-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-03-2021
Klinikere kontaktet for første gang	20-05-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-04-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10. mai 2021 20. mai 2021 14. juni 2021 02. juli 2021 05. juli 2021 04. august 2021 16. august 2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	10./19.mai 2021 01. /10. juni 2021 16. juni 2021 02. juli 2021 05. juli 2021 05. august 2021 19. august 2021
Rapport ferdigstilt:	29-11-2021

Saksbehandlingstid:	271 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 236 dager.
Saksutredere:	Ingrid Johanne Bettum Yvonne Anne Michel Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Halfdan Sørbye Jørgen Smeby
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

AE	Adverse events/ uønskede medisinske hendelser/bivirkninger
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CUA	Cost-Utility-Analysis
dMMR	Deficient MisMatch Repair
FA	Final analysis
FAS	Full analysis set
IA	Interimsanalyse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPCW	Inverse probability of censoring weighting
IQR	Interquartile range/ Interkvartilavstand
ITT	Intention-to-treat
KN-177	Keynote-177-studien
LIS	Sykehusinnkjøp
LYG	Life Years Gained
MAR	Missing at random
MSI-H	High levels of MicroSatellite Instability
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert sykdom
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RPSFTM	Rank-preserving structural failure time model
SoC	Standard of care
STM	State transition model
VAS	Visual analogue scale

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

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

Statens legemiddelverk fikk etter beslutning i Bestillerforum 26.10.2020 i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering med kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av pembrolizumab (Keytruda) til behandling av dMMR (deficient Mismatch Repair) eller MSI-H (High levels of MicroSatellite Instability) metastatisk kolorektal kreft (ID2020\_078) basert på resultater fra KEYNOTE-177 studien. I studien sammenliknes pembrolizumab med behandlerens valg av kjemoterapi (standard of care, SoC). Per i dag benyttes immunsjekkpunktshemmere til behandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektal kreft i andrelinje på gruppeunntak (1).

Den underliggende hypotesen for studier med anti PD-1/PD-L1 antistoffer i kreftformer med MSI-H/dMMR fenotype, er at disse karakteriseres av en høy mutasjonsbyrde og tumorspesifikke neoantigener som kan gjenkjennes av pasientens immunsystem. Denne spesifikke immunbiologien, med et tumormikromiljø som i tillegg er assosiert med oppregulering av PD-1, PD-L1 og andre immunsjekkpunkter som hemmer immunresponsen, kan gi et gunstig utgangspunkt for behandling med immunsjekkpunktshemmere.

## 1.2 KREFT I TYKK- OG ENDETARM (KOLOREKTAL KREFT/TARMKREFT)

Kolorektal kreft er en av de vanligste kreftformene på verdensbasis. I Norge ble det registrert ca 4 300 nye tilfeller av kreft i tykk- eller endetarm i 2019, og er blant de mest frekvente kreftdiagnosene blant både kvinner og menn (2). Omtrent 5 % av alle menn og 4 % av alle kvinner vil rammes av kolorektal kreft før fylte 75 år. Det har vært en markant økning i insidensrate for sykdommen for begge kjønn de siste 60 årene. De norske ratene for kolorektal kreft er høye i europeisk sammenheng. Flere livsstilsfaktorer øker risikoen for kreft i tykk- og endetarm, inkludert rødt og prosessert kjøtt, alkohol og fedme (3).

Ca 20 % av alle med tykk- og endetarmskreft kan ha familiær tarmkreft. Det anslås at 3 % av tilfellene med tykk- og endetarmskreft skyldes medfødt genfeil i et kreftgen med høy penetrans og dominant arvegang. Blant disse er Lynch syndrom (LS), som skyldes feil i et av mismatch reparasjonsgenene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) eller EPCAM genet. Personer med genfeil vil ha en betydelig økt livstidsrisiko for å utvikle tykk- og endetarmskreft, ofte i yngre alder (3).

Av ca 4300 pasienter årlig med kolorektal kreft har ca 20 % metastaser på diagnosetidspunkt og 20 % vil få tilbakefall med metastatisk sykdom på et senere tidspunkt, som totalt gir ca 40 % med metastatisk sykdom. Av pasienter med metastatisk sykdom er det 5-7 % som har dMMR/MSI-H fenotypisk sykdom, dette tilsvarer ca 75-100 pasienter årlig.

### 1.2.1 Biomarkører ved kolorektal kreft

Kolorektal kreft er en genetisk heterogen kreftsykdom med flere forskjellige subtyper og flere biomarkører og faktorer i tumormikromiljøet som kan indikere prognose og predikere respons til ulike former for behandling. Koekspresjon av ulike biomarkører kan gi en ytterligere prediksjon av behandlingsrespons. En av subtypene har en mangel/feil i «mismatch repair» systemet (mismatch repair deficiency/ dMMR), et intracellulært system som gjenkjenner og reparerer feilkoding av DNA og reparerer enkelte former for DNA skade. Denne feilkodingen fører til en «microsatellite instability-high» (MSI-H) fenotype. Mikrosatellitter er korte DNA segmenter som inneholder multiple repetisjoner av ett til 10 nukleotidbasepar. dMMR/MSI-H fenotypen står i motsetning til en mikrosatellittstabil (MSS eller MSI-low)/proficient DNA mismatch repair (pMMR) fenotype, som har en lav mutasjonsbyrde. De to ulike fenotypene har forskjellig prognose og forskjellig respons på behandling. dMMR er assosiert med redusert effekt av fluorouracil-basert adjuvant terapi i kolorektal kreft (4), respons på PD-1-blokkade er observert i en rekke dMMR-tumorer (5).

European Society for Medical Oncology (ESMO) har nylig publisert anbefalinger for MSI-testing og basert på et systematisk litteratursøk vurdert sammenhengen med PD-1/PD-L1-uttrykk og tumormutasjonsbyrde (TMB) (6). MSI, PD-1/PD-L1 og TMB er alle assosiert med økt responsrate for immunterapi. I kolorektal kreft fant ESMO at rundt 45 % av pasienter var PD-1/PD-L1 positive, mens 44 % hadde høy overenskomst av TMB og MSI. Lee et al observerte at PD-1 og PD-L1 var uttrykt i signifikant høyere nivåer i dMMR/MSI-H enn pMMR-kolorektal kreft; begge markører var assosiert med bedre prognose hvis kun en av dem var forhøyet. Pasienter som hadde både PD-1-positive tumorinfiltrerende lymfocytter og høy PD-L1 ekspresjon hadde dårligere prognose (7).

dMMR/MSI-H kolorektal kreft er ofte assosiert med Lynch syndrom. Disse pasientene har i utgangspunktet god prognose, og de har bedre prognose enn ved mikrosatellitt stabil sykdom. Ved metastatisk sykdom er derimot dMMR/MSI-H en negativ prognostisk markør, denne gruppen pasienter er imidlertid liten (8). En forklaring på dette kan være at når en kreftcelle har et høyt antall tumorassosierte neoantigener, kan det føre til at kreftcellene lettere identifiseres av immunsystemet. Dette sees ved økt infiltrasjon av tumor infiltrerende lymfocytter (TIL) som cytotoksiske CD8+ celler. Hvis kreftcellene likevel utvikler metastatisk potensiale har de omgått systemene som i utgangspunktet burde gjøre dem gjenkjennelige for immunsystemet. Hovedutfordringen med denne subpopulasjonen av pasienter er imidlertid at kreftsykdommen responderer dårlig på dagens behandling som baserer seg på cytostatika.

Kompleksiteten i det som begynner å foreligge av informasjon om biomarkører er stor. For eksempel gir BRAF mutasjon ved dMMR/MSI-H kolorektal kreft dårligere prognose (9).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

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

metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1 **Feil! Fant ikke referansekilden..**

Angående gjennomsnittsalder for behandling i norsk klinisk praksis støtter Legemiddelverket seg på klinikeruttalelser og en kohortstudie (10). I samsvar med disse ligger alder 75 år til grunn for APT beregningene.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6,4 QALYs.



## **1.4 BEHANDLING AV METASTATISK DMMR/MSI-H KOLOREKTAL KREFT (FØRSTELINJEBEHANDLING)**

### **1.4.1 Behandling med pembrolizumab**

- Indikasjon (alle godkjente indikasjoner)

Melanom: Behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

Stadium III-melanom: Adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter, og som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor. I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel NSCLC hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne. Behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 1\%$  TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før pembrolizumabbehandling kan starte.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL): Behandling av voksne og barn  $\geq 3$  år med residiverende eller refraktær cHL hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst 2 tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Urotelialt karsinom: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi, og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «combined positive score» (CPS)  $\geq 10$ .

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

Nyrecellekarsinom (RCC): I kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert RCC hos voksne.

Kolorektal kreft (CRC): Førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H («microsatellite instability high») eller dMMR («mismatch repair deficient») CRC hos voksne.

Øsofagealt karsinom: I kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS  $\geq 10$ .

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Programmert celledød-1 reseptorer (PD-1) er en negativ regulator av T-celleaktivitet og er involvert i T-cellenes immunrespons. En av dens viktige funksjoner er å redusere autoimmunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan, som andre kroppsegne celler, uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og bremser aktiveringen av T-celler, immunresponsen og T-cellenes angrep på tumorcellene. Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

- Dosering:

Keytruda skal administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Anbefalt dose av Keytruda er: Enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med pembrolizumab er diaré, kvalme, utslett, kløe og fatigue (se kapittel 3.4.2)

Det henvises til SPC for «Keytruda» for ytterligere informasjon (11).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (3) anbefaler kjemoterapikombinasjoner som FOLFOX (fluorouracil (5-FU), oksaliplatin og kalsiumfolinat) eller FOLFIRI (fluorouracil (5-FU), irinotecan og kalsiumfolinat) i førstelinje- og andrelinjebehandling; behandling som ikke benyttes i førstelinje kan benyttes i andrelinje. EGF-reseptorhemmere eller angiogenesehemmer (monoklonale antistoffer) kan brukes som tillegg til kjemoterapi. Den generelle tilstanden og fysiske statusen til en pasient er sterke prognostiske og prediktive faktorer for kjemoterapi. Det refereres også til behandling med immunsjekkpunktshemmerne (pembrolizumab eller nivolumab) på gruppeunntak for pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft i andre- eller tredje linjebehandling, pasienter behandles da med nivolumab i norsk klinisk praksis. NCCN retningslinjene anbefaler pembrolizumab eller nivolumab som behandlingalternativer i andrelinje og utover for pasienter med dMMR/MSI-H fenotypisk sykdom (3).

Det er flere biologiske markører (biomarkører) som har betydning for behandlingsvalg ved kolorektal kreft.

Oppdatert versjon av ESMO-retningslinje for behandling av kolorektal kreft (publisert i 2016) inkluderte anbefaling om bruk av biomarkører for både diagnostisering av kolorektal kreft og valg av videre behandling (12). Det fremgår av handlingsprogrammet at ved lokal sykdom er prognosen til pasienter med MSI-H bedre enn den øvrige pasientpopulasjonen (3). Det finnes imidlertid indikasjoner på at dette er annerledes for pasienter med metastatisk sykdom. Studier har vist at pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft har dårligere prognose enn den øvrige pasientpopulasjonen med metastatisk sykdom (10). Disse pasientene har også dårligere respons på kjemoterapi og får mindre behandling.

Norske klinikere antar at alle pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft blir identifisert tidlig i sykdomsforløpet. Det er anbefalt i Nasjonalt norsk handlingsprogram at alle pasienter med metastatisk sykdom bør testes på MSI-H status før oppstart av palliative behandling.

Ved innføring av pembrolizumab i norsk klinisk praksis vil behandlingen kunne erstatte kombinasjonsregimer av kjemoterapi (FOLFOX, FOLFIRI) gitt alene eller sammen med bevacizumab eller cetuximab i førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft. I norsk klinisk praksis kan de aktuelle pasientene behandles med en immunsjekkpunktshemmer (nivolumab) i andrelinje gjennom et gruppeunntak. Legemiddelverket antar at behandling med en immunsjekkpunktshemmer i all hovedsak vil flyttes til førstelinjebehandling hvis pembrolizumab besluttes tatt i bruk. I KEYNOTE-177-studien ble 8,5 % av pasientene som fikk pembrolizumab i første linje rebehandlet med en immunsjekkpunktshemmer i andrelinje.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Legemiddelverket beskriver nærmere de kjemoterapikombinasjonene som er brukt i KEYNOTE-177 studien:

- mFOLFOX6, mFOLFOX6 pluss bevacizumab eller cetuximab
- FOLFIRI, FOLFIRI pluss bevacizumab eller cetuximab

### 1.4.4 Behandling med kjemoterapikombinasjoner (FOLFOX/FOLFIRI)

mFOLFOX6: oksaliplatin, kalsiumfolinat (folsyre) og fluorouracil (5-FU), gitt som intravenøs administrasjon i en prespesifisert rekkefølge. Behandlingen gis i Q2W sykluser og fortsettes for maksimalt 35 sykluser eller til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, annen sykdom eller etter behandlers avgjørelse.

Oksaliplatin: 85 mg/m<sup>2</sup> IV som en 2 times infusjon dag 1.

Kalsiumfolinat: 400 mg/m<sup>2</sup> IV som en 2 timers infusjon dag 1.

Fluorouracil (5-FU) 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus dag 1, etterfulgt av 1200 mg/m<sup>2</sup> i 2 dager for totalt 2400 mg/m<sup>2</sup> administrert som en kontinuerlig infusjon over 46-48 timer.

FOLFIRI: irinotekan, kalsiumfolinat (folsyre) og fluorouracil (5-FU), gitt som intravenøs administrasjon i en prespesifisert rekkefølge. Behandlingen gis i Q2W sykluser og fortsettes for maksimalt 35 sykluser eller til

sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, annen sykdom eller etter behandlers avgjørelse.

Pharmaceutical form: Solution for infusion

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> IV over 30-90 minutter, dag 1

Kalsiumfolinat: 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusjon parallelt med administrasjon av irinotecan på dag 1.

Fluorouracil (5-FU) 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus dag 1, etterfulgt av 1200 mg/m<sup>2</sup> i 2 dager for totalt 2400 mg/m<sup>2</sup> administrert som en kontinuerlig infusjon over 46-48 timer.

De vanligste bivirkningene av FOLFOX i behandling av kolorektal kreft er gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast/brekninger og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og nevrologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati). Den dosebegrensende toksisiteten er nevrologisk. Den inkluderer perifer sensorisk nevropati karakterisert av nevropatisk smerte (dysestesi og/eller parestesi) i ekstremitetene, med eller uten kramper, som ofte utløst av kulde. Disse symptomene opptrer hos inntil 95 % av pasientene. I tillegg til akutt kolinergt syndrom er diaré hyppigere ved FOLFIRI enn FOLFOX. Nevropati er ifølge kliniske eksperter ikke en vanlig bivirkning ved FOLFIRI.

#### **1.4.5 Behandling med bevacizumab (som tillegg til FOLFOX eller FOLFIRI)**

- Indikasjon (relevant indikasjon)  
Bevacizumab benyttes i kombinasjon med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft.
- Virkningsmekanisme  
Binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og inhiberer dermed bindingen av VEGF til sine reseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, på overflaten av endotelceller. En nøytralisering av den biologiske aktiviteten av VEGF reduserer vaskularisering av tumorene og inhiberer dermed tumorvekst.
- Dosering  
Intravenøs infusjon, 5 mg/kg eller 10 mg/kg kroppsvekt 1 gang hver 14. dag eller 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt 1 gang hver 3. uke. Det anbefales å fortsette behandlingen inntil progresjon av underliggende sykdom eller uakseptabel toksisitet. Pharmaceutical form: concentrate for solution for infusion
- Bivirkninger  
De vanligste bivirkningene er hypertensjon, kronisk tretthet, asteni, diaré, magesmerte. De alvorligste bivirkningene er gastrointestinale perforasjoner, blødninger (inkludert lungeblødning/hemoptyse, som er mest vanlig hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft) og artriell tromboemboli.

Det henvises til SPC for «Avastin» for ytterligere informasjon (13).

#### 1.4.6 Behandling med cetuksimab (som tillegg til FOLFOX eller FOLFIRI)

- Indikasjon (relevant indikasjon)  
Cetuksimab er indisert til behandling av pasienter med RAS villtype metastaserende kolorektal kreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Kan brukes i kombinasjon med irinotekanbasert kjemoterapi, som førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFOX, og som monoterapi ved irinotekanintoleranse når behandling med oksaliplatin og irinotekan har sviktet. RAS-villtype (KRAS og NRAS) status må være bestemt før oppstart av behandling.
- Virkningsmekanisme  
Cetuksimab bindes til EGFR slik at reseptorfunksjonen hemmes. Internaliseringen av EGFR induseres. Dette kan gi nedregulering av EGFR. Cetuksimab styrer cellemediert cytotoxicitet (ADCC), hemmer proliferasjon og induserer apoptose hos tumorceller som uttrykker EGFR. Tumorens neovaskularisering og metastasering reduseres.
- Dosering  
Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Nøye overvåkning under infusjonen og i minst 1 time etter avsluttet infusjon. Utstyr til gjenoppliving må være tilgjengelig. Premedisinering med antihistamin og kortikosteroid anbefales før infusjon. Administreres 1 gang i uken. Initialdose 400 mg cetuksimab/m<sup>2</sup> kroppsoverflate. Påfølgende ukentlige doser er hver på 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate. Behandling fortsetter til progresjon.
- Bivirkninger  
I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi kan frekvensen av alvorlig leukopeni eller alvorlig nøyttropeni være forhøyet, og følgelig kan dette føre til en høyere forekomst av infeksjøs komplikasjoner som febril nøyttropeni, pneumoni og sepsis sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi alene. Kombinasjon med fluoropyrimidiner som infusjon har gitt økt forekomst av hjerteiskemi, hjerteinfarkt og kongestiv hjertesvikt samt palmar-plantar erytrodysestesisyndrom sammenlignet med infusjon med fluoropyrimidiner alene.

Det henvises til SPC for «Erbix» for ytterligere informasjon (14).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av pembrolizumab til førstelinjebehandling av metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft, er fase III-studien KEYNOTE 177 (KN-177) (15). Effektdata fra denne studien (IA2, datakutt 19 februar 2020) inngår i den helseøkonomiske modellen som brukes i kostnadseffektivitetsanalysene (se kapittel 4 og 5). MSD har ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å fremskaffe dokumentasjon til å vise relativ effekt.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble sendt inn og er vurdert som relevante for denne metodevurderingen.

KEYNOTE-177 er en randomisert, kontrollert åpen studie med 307 pasienter med metastatisk MSI-H/dMMR kolorektal kreft. Pasienten var randomisert i en ratio 1:1 til å behandles med pembrolizumab, 200 mg hver 3 uke eller behandler valg av kjemoterapi (5-FU-basert kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller cetuximab) hver andre uke, valg av kjemoterapiregime ble bestemt før randomisering. Pasienter behandlet med kjemoterapi kunne bytte behandling (crossover) til pembrolizumab ved sykdomsprogresjon. De to primære endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

**Utvalgte inklusjonskriterier:** Voksene pasienter over 18 år med bekreftet MSI-H/dMMR stadium IV kolorektal kreft, ECOG status 0 eller 1 og tilstrekkelig organfunksjon definert i studieprotokollen. Målbar sykdom ved baseline ble basert på RECIST v1.1 og ble vurdert av de respektive lokale utprøverene.

**Utvalgte eksklusjonskriterier:** De inkluderte pasientene kunne ikke ha mottatt tidligere systemisk behandling for stadium IV kolorektal kreft, men pasientene kunne ha mottatt tidligere adjuvant kjemoterapi for kolorektal kreft så lenge den var gjennomført minimum seks måneder før randomisering.

Det er publisert en artikkel fra KN-177, Andrè et al 2020 (15), denne artikkelen tar utgangspunkt i datakutt fra 19 februar 2020, median oppfølgingstid på dette tidspunktet var 32,4 måneder. MSD har på forespørsel fra Legemiddelverket oversendt upubliserte resultater fra det siste og avsluttende datakuttet fra februar 2021. Abstrakt fra disse resultatene ble presentert på ASCO juni 2021.

Tabell 3: Oversikt over relevant, innsendt studie

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>KEYNOTE-177 (15)</b>	Bekreftet MSI-H/dMMR stadium IV kolorektal kreft, n= 307	Pembrolizumab, IV 200 mg hver 3 uke	Utprøvers valg av kjemoterapi: mFOLFOX6 mFOLFOX6+bevacizumab mFOLFOX+cetuximab FOLFIRI FOLFIRI+bevacizumab FOLFIRI+cetuximab	OS og PFS	Responstrate (komplett eller partiell respons) ved central review i henhold til RECIST v1.1, og sikkerhet

### Studier som pågår

COMMIT studien (ClinicalTrials.gov nummer, NCT02997228) en randomisert fase 3 studie som undersøker førstelinjebehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, bevacizumab, og/eller atezolizumab i pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft.

CheckMate 8HW studien (ClinicalTrials.gov nummer, NCT04008030) en randomisert kontrollert fase 3 studie som undersøker behandling med kombinasjoner av kjemoterapi, nivolumab og nivolumab pluss ipilimumab i pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener det er en styrke at de helseøkonomiske vurderingene kan ta utgangspunkt i effektdata fra en randomisert kontrollert studie. Det er en svakhet at KN-177 er en åpen studie, hvor behandlingen er kjent for utprøver og pasient. Åpne studier kan blant annet påvirke behandlingens lengde, behandlingsbytte og rapportering av effekt og bivirkninger.

KN-177-studien ble ansett som vellykket hvis ett av de to primære endepunktene, PFS eller OS, ble nådd. Muligheten for overkrysning (dvs behandlingsbytte fra kjemoterapi i komparatorarmen til pembrolizumab) i studien gir utfordringer i tolkningen av OS resultatene, samtidig vil det være etiske utfordringer med et annet studieoppsett i denne settingen. Legemiddelverket vurderer det i dette tilfellet som relevant å benytte ITT resultatene uten justering for overkrysning videre i vurderingen. Ved å ikke justere for overkrysning reflekterer effektdataene behandlingen som gis i norsk klinisk praksis per i dag.

De helseøkonomiske analysene i denne vurderingen er gjort på bakgrunn av resultatene fra interimanalysen fra februar 2020. Det finnes et nyere datakutt fra 2021 og resultatene fra dette datakuttet ble første gang presentert på ASCO i juni 2021. Legemiddelverket aksepterer likevel bruk av datakutt fra 2020 i de helseøkonomiske analysene siden resultatene har endret seg lite i den endelige analysen. Resultater fra begge datakutt er presentert og vurdert i kapittel 3.

I likhet med EMA sin vurdering mener Legemiddelverket at det er unødvendig å ekskludere pasienter med ECOG PS 2 (16). Dette er forholdsvis vanlig praksis ved inklusjon av pasienter i kliniske studier, men medfører en uheldig seleksjon av de friskeste pasientene som svært ofte fører til mindre overførbarhet av resultatene til pasienter i klinisk praksis.



## 3 PICO<sup>1</sup>

---

Vedtaket om gruppeunntak fra 13.9.2019 som åpnet for bruk av en PD-1 hemmer som andrelinjebehandling ved dMMR/MSI metastatisk tykk- og endetarmskreft (kolorektal kreft) medfører en annen reell behandlingssituasjon i norsk klinisk praksis enn det som er besluttet tatt i bruk (1). I tillegg inkluderes en betydelig andel pasienter per i dag i kliniske studier ved førstelinjebehandling.

I sin hovedanalyse har Statens Legemiddelverk tatt utgangspunkt i dagens behandlingssituasjon hvor pasienter kan behandles med en immunsjekkpunktshemmer i andrelinje. Denne behandlingssituasjonen er også det som best reflekteres gjennom studieoppsettet til pivotalstudien KEYNOTE-177 som ligger til grunn for denne metodevurderingen.

I tillegg har Legemiddelverket kort beskrevet et hypotetisk scenario der immunsjekkpunktshemmere ikke brukes i norsk klinisk praksis. Dette er kun en scenarionalyse og den har ikke blitt grundig vurdert, men det gir en indikasjon på om pembrolizumab brukt i førstelinje er kostnadseffektivt i behandlingssituasjon uten immunsjekkpunktshemmere i andrelinje.

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Av ca 4 300 pasienter årlig med kolorektal kreft har ca 20 % metastaser på diagnosetidspunkt, 20 % vil få tilbakefall med metastatisk sykdom på et senere tidspunkt, og totalt gir dette ca 40 % med metastatisk sykdom. Av pasienter med metastatisk sykdom er det 5-7% som har dMMR/MSI-H sykdom, dette tilsvarer ca 75-100 pasienter årlig. En del av disse pasientene vil ikke kunne motta behandling, da noen vil være for gamle og skrøpelige. En skandinavisk studie viste at andelen pasienter med dMMR/MSI-H kan tilsvare opptil 7 % av pasientene med metastatisk kolorektal kreft (10). Dette er flere enn det som tradisjonelt er rapportert i studier, men tilsvarer tall fra flere populasjonsbaserte kohorter som ikke baserer seg på en preselektert studiepopulasjon (17).

I den populasjonsbaserte kohort studien av pasienter med metastatisk kolorektal kreft av Aasebø et al 2019 (10) var median alder 70 år, mens pasienter med MSI-H hadde en median alder på 75 år. Norske klinikere anser denne studien for representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Studien viser at det er flere eldre pasienter som har dMMR/MSI-H status. Den norske pasientpopulasjonen er todelt, hvor den yngre andel pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft ofte har Lynch syndrom, mens eldre pasienter ofte i tillegg til dMMR/MSI-H er BRAF muterte. Norske kliniske eksperter vil behandle pasienter med ECOG funksjonsstatus 0-2 med immunsjekkpunktshemmere i førstelinje hvis pembrolizumab blir besluttet tatt i bruk.

Norske klinikere ble forespurt om antatt prognose for de aktuelle pasientene og viste til følgende referanser:

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

- I KN-177 studien var median PFS 8 mnd (15).
- Aasebø et al, 2019: Ved førstelinjebehandling med kjemoterapi var median PFS 4 mnd og median OS 9 mnd (10). Populasjonen som ble beskrevet i denne studien var eldre pasienter enn det som er inkludert i KN-177 studien.
- Tran et al, 2011: Median OS MSI-H 11,1 mnd, populasjonen kan være noe preselektert ved at kun pasienter med kjent BRAF status var inkludert. MSI status var ikke kjent for samtlige pasienter i studien. Populasjonen er også eldre enn det som beskrives i KN-177 studien, og er nærmere i alder det som rapporteres av Aasebø (17).

dMMR/MSI-H er vist i blant annet en skandinavisk studie å være en negativ prognostisk faktor ved metastatisk kolorektal kreft (10).

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

I prosessen med godkjenning av MT ble «unresectable» (inoperabel) fjernet fra indikasjonsordlyden. MSD har sendt inn sin dokumentasjonspakke i samsvar med godkjent indikasjon. Indikasjonsordlyden i bestillingen innebefattet opprinnelig pasienter med inoperabel metastatisk kolorektal kreft.

I Keynote-177 studien var det et inklusjonskriterium med ECOG funksjonsstatus 0 eller 1, om lag halvparten av de inkluderte pasientene hadde ECOG 0. Median alder var 63 år.

BRAF mutasjoner hos pasienter med dMMR/MSI-H positiv sykdom sees oftere i norsk klinisk praksis enn det som er observert i KN-177-studien, antageligvis på grunn av høyere forekomst hos eldre pasienter som ofte ikke er inkludert i studier.

Mens de var inkludert i studien kunne pasientene gjennomføre reseksjon av primærsvulst og metastasekirurgi med kurativ hensikt ved respons på studiebehandlingen som endret sykdommen fra inoperabel til operabel. Pasientene kunne gjenoppta behandlingen (kjemoterapi eller pembrolizumab) når det var klinisk akseptabelt. Andel pasienter som ble operert i løpet av studien var på under 10 %, 8,4 % i komparatorarmen og 9,2 % i pembrolizumab-armen.

Tabell 4: Baseline karakteristika for pasienter i KN-177 studien. Kilde: André, 2020.

Table 1. Demographic and Patient Characteristics at Baseline.*		
Characteristic	Pembrolizumab (N = 153)	Chemotherapy† (N = 154)
Median age (range) — yr	63.0 (24–93)	62.5 (26–90)
≥65 years of age — no. (%)	73 (48)	71 (46)
Male sex — no. (%)	71 (46)	82 (53)
ECOG performance-status score of 0 — no. (%)‡	75 (49)	84 (55)
MSI-H§ — no. (%)	153 (100)	153 (99)
Region — no. (%)		
Asia	22 (14)	26 (17)
Western Europe or North America	109 (71)	113 (73)
Rest of world	22 (14)	15 (10)
Primary tumor location — no. (%)		
Right side	102 (67)	107 (69)
Left side	46 (30)	42 (27)
Other site or site missing¶	5 (3)	5 (3)
Stage — no. (%)		
Recurrent metachronous	80 (52)	74 (48)
Newly diagnosed with metastatic disease	73 (48)	80 (52)
Prior systemic therapy — no. (%)		
Adjuvant	33 (22)	37 (24)
Neoadjuvant with or without adju- vant systemic therapy	5 (3)	8 (5)
None	115 (75)	109 (71)
Mutation status — no. (%)		
BRAF, KRAS, NRAS all wild type	34 (22)	35 (23)
KRAS or NRAS mutant	33 (22)	41 (27)**
BRAF <sup>V600E</sup> mutant	34 (22)	43 (28)**
Could not be evaluated for BRAF, KRAS, or NRAS††	52 (34)	38 (25)

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

I *partitioned survival model* (PMS) som MSD bruker i sitt base case ble pasientkarakteristika fra KN-177-studien brukt direkte i modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer at dokumentasjonspakken er levert inn i henhold til indikasjonsordlyden som har markedsføringstillatelse, og ikke den opprinnelige bestillingen. Indikasjonsordlyden er som følger: Førstelinjebehandling av metastatisk MSI H («microsatellite instability high») eller dMMR («mismatch repair deficient») CRC hos voksne.

CHMP kommenterte at det var unødvendig å ekskludere pasienter med ECOG funksjonsstatus 2, det er likevel et inklusjonskriterium at pasientene hadde ECOG 0 eller 1, hvor om lag halvparten av de inkluderte pasientene hadde ECOG 0. I norsk klinisk praksis antas det at noen pasienter med ECOG 2 vil behandles med pembrolizumab i tillegg til de som har ECOG 0-1, dette avviker derfor noe fra studiepopulasjonen.

Pasientene i KN-177 er yngre enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Dette gir en usikkerhet ved overførbarheten av resultatene til forventet norsk klinisk praksis, da det forventes at en eldre og sykere populasjon vil behandles. Ca 20 % av pasientene KN-177 hadde Lynch syndrom (16), dette er i overenstemmelse med hva som forventes i norsk klinisk praksis, hvor norske kliniske eksperter viser til Aasebø et al (10) som angir at 70-80 % av de aktuelle pasientene ikke har Lynch syndrom. Det er derfor ikke andelen pasienter med Lynch syndrom (som antas å være yngre ved sykdomsdebut enn den øvrige populasjonen) som påvirker alderen i studien. Legemiddelverket aksepterer ikke median alder på 63 år fra KN-177 som representativ for norsk klinisk praksis og legger alderen 75 til grunn i den helseøkonomiske modellen og alvorlighetsberegningen. Legemiddelverket bemerker at HR for OS (Figur 4) for eldre pasienter (eldre enn 70 år) og pasienter med dårligere ECOG funksjonsstatus er høyere enn for pasienter med lavere alder og bedre ECOG status. Studien har imidlertid ikke et oppsett med statistisk styrke for subgruppeanalyser, og er heller ikke randomisert for å avdekke forskjeller i subpopulasjoner. Legemiddelverket bemerker at disse observasjonene gir noe usikkerhet rundt hvor representative resultatene fra KN-177 studien er for pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket henviser også til vurderingene gjort i EPAR, som viser en begrenset effekt av behandling med pembrolizumab hos pasienter over 75 år (16), se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket har ikke gjort en vurdering av resultatene fra subgruppeanalysen som antyder at pasienter med KRAS mutasjon har mindre nytte av behandling med pembrolizumab enn kjemoterapi. Studiedesignet gir ikke tilstrekkelig statistisk styrke for analyser i så små subgrupper.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis gjennomføres det allerede genetiske tester av pasienter med metastatisk kolorektal kreft i en såpass stor utstrekning at norske kliniske eksperter antar at tilnærmet alle pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft som er aktuelle for behandling allerede blir identifisert. Testkapasiteten i norske sykehus er god, og utføres per i dag rutinemessig da dMMR/MSI-H status har betydning for tidligere behandlingslinjer. I norsk klinisk praksis benyttes både PCR-basert MSI-testing og immunhistokjemisk testing av dMMR. MSI-testing kan også gjøres som del av et større testpanel. MSI-testing gjøres ved molekylærpatologisk avdeling, mens dMMR gjøres ved patologisk avd.

Pembrolizumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale dvs. som monoterapi 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Alternativ dosering på 400 mg hver 6. uke ble godkjent av EMA i 2019 for samtlige monoterapi regimer (prosedyre nummer EMEA/H/C/003820/II/0062).

Gjennomføring av kirurgi forekommer i den aktuelle populasjonen, om metastasene er primært operable. Av pasienter med metastatisk kolorektal kreft er initialt ca 20% aktuelle for metastasekirurgi. Hos en liten undergruppe på ca 5% kan svulster gå fra å være inoperable til å bli operable ved behandling. Årsaken til at pasienter i denne gruppen er inoperable er oftest at tumor har invadert mye omkringliggende vev (stort og komplisert reseksjonsområde). I en slik situasjon vil norske kliniker gjennomføre/fullføre medikamentell behandling og deretter vil pasienten bli vurdert for kirurgi. I henhold til norske klinikere er ikke kirurgi underveis i behandlingsforløpet hyppig forekommende ellers. Det kan tenkes at det vil bli gjennomført noe mer kirurgi ved innføring av immunsjekkpunktshemmere, men det vil kun gjelde enkelt pasienter.

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

I KN-177 ble pasientene i intervensjonsarmen behandlet med pembrolizumab monoterapi 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Behandling fortsatte i maksimalt 35 sykluser/behandlinger med pembrolizumab, eller til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, sykdom eller ved beslutning om å trekke seg fra studien, enten av behandlende lege eller pasient. Ved progresjon etter avsluttet behandling kunne pasientene rebehandles med pembrolizumab inntil ett år (17 sykluser) hvis pasienten hadde oppnådd komplett remisjon (CR) eller hvis det etter 35 sykluser var oppnådd stabil sykdom, partiell remisjon (PR) eller CR. I KN-177-studien mottok 8,5% pasienter etterfølgende behandling med pembrolizumab i intervensjonsarmen.

Pasientene kunne gjennomgå kirurgi underveis i pembrolizumab-behandlingen hvis behandlingen gjorde en inoperabel sykdom operabel, pasienten kunne etter gjennomført kirurgi gjenoppta behandlingen med pembrolizumab. I studien var det 14 pasienter som ble operert under behandling i intervensjonsarmen.

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

I den helseøkonomiske modellen er nivolumab satt som etterfølgende behandling i intervensjonsarmen, siden dette er den PD-1 hemmeren som benyttes i norsk klinisk praksis. Se 1.4.1 for dosering av pembrolizumab og Tabell 17 for behandlingsetterlevelse fra KN-177-studien som ble brukt direkte inn i modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket antar at infrastrukturen for å identifisere aktuelle pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft allerede eksisterer og benyttes per i dag, da mutasjonsstatus har betydning for tidligere behandlingslinjer og de aktuelle pasientene behandles med immunsjekkpunktshemmere i andrelinje på gruppeunntak.

I følge EPAR kunne pasienter rebehandles i inntil ett år (17 sykluser) ved progresjon etter avsluttet behandling med pembrolizumab etter bekreftet CR eller etter behandling i 35 sykluser med respons SD, PR eller CR. Det var 8,5 % av pasientene som mottok etterfølgende behandling, Legemiddelverket antar at dette er representativt for hva som antas å bli norsk klinisk praksis hvis behandlingen besluttes tatt i

bruk. I den helseøkonomiske modellen har Legemiddelverket endret fra nivolumab hver 2. uke til pembrolizumab hver 3. uke som etterfølgende behandling i intervensjonsarmen. Legemiddelverket legger til grunn effektivitet mellom pembrolizumab og nivolumab for bytte mellom de to PD-1 hemmerene i andrelinje/etterfølgende behandling.

I KN-177-studien var det tilrettelagt for at pasienter som ble operable under behandling kunne opereres underveis i studien, i norsk klinisk praksis vil eventuell kirurgi bli utført etter endt behandling. Legemiddelverket bemerker at effekten av kirurgi blir reflektert i effektdataene fra KN-177-studien, der andelen pasienter som ble operert i intervensjonsarmen var marginalt høyere enn i komparatorarmen. Norske klinikere antar at inntil 10% av de aktuelle pasientene kan bli operable etter endt behandling med immunterapi, dette samsvarer med det som observeres i studien. Legemiddelverket bemerker at det er liten forskjell på andel som opereres i intervensjonsarm og komparatorarm i studien og at andelen pasienter som gjennomgår kirurgi er lav.

I norsk klinisk praksis kan de aktuelle pasientene behandles med en immunsjekkpunktshemmer (nivolumab) i andrelinje. Legemiddelverket antar at slik behandling i all hovedsak vil flyttes til førstelinjebehandling hvis pembrolizumab besluttes tatt i bruk. Dokumentasjonsgrunnet for førstelinjebehandling er av høyere kvalitet enn andrelinjebehandling og pasientene har ifølge studier (10) lite klinisk nytte av kjemoterapi. Behandling med immunsjekkpunktshemmere i førstelinje vil etter all sannsynlighet føre til et noe høyere antall behandlede pasienter enn ved kun andrelinjebehandling, da flere pasienter vil være friske nok/overleve lenge nok til å kunne motta behandling.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

I norsk klinisk praksis forsøkes det å inkludere pasienter i kliniske studier hvis de har metastatisk kolorektal kreft med dMMR/MSI-H fenotypisk status, for tiden har pasienter blitt inkludert i CA209-8HW (nivolumab vs nivolumab/ipilimumab vs kjemoterapi). Dersom det ikke er aktuelt/mulig med inklusjon i en studie, behandles pasientene etter standard retningslinjer med kjemoterapi pluss eventuelt ett antistoff (bevacicumab eller cetuksimab) avhengig av mutasjonsstatus.

Standard kjemoterapi:

FOLFOX: oksaliplatin + kalsiumfolinat + 5-FU

FOLFOX + bevacizumab

FOLFOX + cetuksimab

FOLFIRI: irinotecan + kalsiumfolinat + 5-FU

FOLFIRI + bevacizumab

FOLFIRI + cetuksimab

Eldre skrøpelige eller syke pasienter som ikke kan gjennomføre disse behandlingskombinasjonene, behandles med 5-FU.

Pasienter med dMMR/MSI-H positiv metastatisk sykdom behandles med immunsjekkpunktshemmere i andrelinje på gruppeunntak ved progresjon på standardbehandling.

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

Deltakerne i KN-177 fikk 1 av 6 mulige standard kjemoterapiregimer:

mFOLFOX6

mFOLFOX6 + bevacizumab

mFOLFOX6 + cetuximab

FOLFIRI

FOLFIRI + bevacizumab

FOLFIRI + cetuximab

Dette er ulike kombinasjoner av kjemoterapi som også benyttes i norsk klinisk praksis. I KN-177 fikk de fleste pasientene FOLFIRI + bevacizumab eller mFOLFOX6 + bevacizumab.

Komparatorarmen i KN-177-studien med behandlers valg av kjemoterapi i førstelinje, inkluderte mulighet for behandlingsbytte til pembrolizumab ved progresjon, dette gjenspeiler norsk klinisk praksis med gruppeunntak for bruk av immunterapi ved progresjon på førstelinjes behandling med kjemoterapi. I norsk klinisk praksis er det nivolumab som benyttes i andrelinjebehandling. I KN-177 studien var det ca 30 % som byttet behandling etter progresjon på kjemoterapi til pembrolizumab. I tillegg var det ca 30 % av pasientene som ble behandlet med immunsjekkpunktshemmere etter progresjon på kjemoterapi utenfor studien. Totalt mottok 59 % av pasientene i komparatorarmen behandling med immunsjekkpunktshemmere etter progresjon på kjemoterapikombinasjoner.

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

I den helseøkonomiske modellen er nivolumab satt som etterfølgende behandling i komparatorarmen, siden dette er den PD-1 hemmeren som benyttes i norsk klinisk praksis.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I norsk klinisk praksis vil en del pasienter per i dag inkluderes i kliniske studier i førstelinjebehandling, denne andelen pasienter utgjør ca 20%. Legemiddelverket har ikke tatt dette inn i de helseøkonomiske vurderingene. Norske klinikere viser til at inklusjonen i den aktuelle studien for disse pasientene snart avsluttes.

De mange ulike kombinasjonene av kjemoterapi gjør det vanskelig å skille disse ulike behandlingsalternativene fra hverandre og kan maskere ulik effekt av de forskjellige behandlingene. De mange ulike kombinasjonene gjør også at gruppene som får hver enkelt behandling blir små.

I likhet med pasienter i intervensjonsarmen i KN-177-studien, kunne pasienter i komparatorarmen undergå kirurgi hvis de ble operable som følge av behandling, se kapittel 3.2. Det var 13 pasienter i komparatorarmen som ble operert. I norsk klinisk praksis vil det også forekomme at medikamentell behandling kan gjøre at en pasient kan bli operert sekundært etter medikamentell behandling, men dette gjelder en liten gruppe.

Legemiddelverket mener at overførbarheten av komparatorarmen til norsk klinisk praksis er god. Legemiddelverket antar at andelen pasienter på 59 % som mottar etterfølgende behandling med en immunsjekkpunktshemmer er representativ for dagens praksis i Norge. Per i dag er det nivolumab som tilbys disse pasientene i norsk klinisk praksis, derfor har Legemiddelverket lagt til grunn kostnadene for nivolumab i modellen og opprettholder nivolumab hver 2. uke som etterfølgende behandling i komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

Legemiddelverket viser til resultater fra to datakutt fra KN-177 studien:

- Den andre pre-definerte interim analysen (IA2) fra 19. februar 2020, den helseøkonomiske analysen bygger på resultatene fra denne analysen.
- Det siste avsluttende datakuttet (final analysis, FA) fra 19. februar 2021, Legemiddelverket beskriver disse resultatene og vurderer hvordan de vil påvirke de helseøkonomiske vurderingene. Den helseøkonomiske modellen inkluderer ikke resultater fra dette datakuttet.

KN-177 studien hadde to primære endepunkt, PFS og OS. Studien ble ansett som vellykket hvis ett av de primære endepunktene ble nådd.

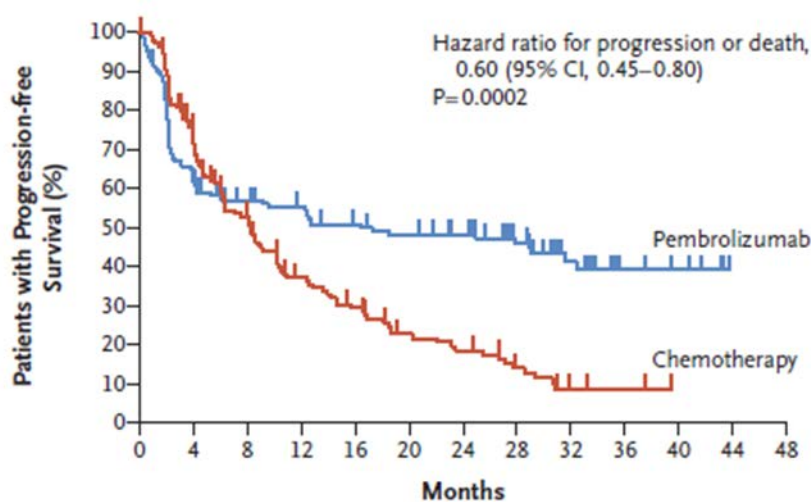
#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Progresjonsfri overlevelse (PFS), evaluert av en uavhengig reviewer uten kjennskap til tildelt behandling:

Resultater fra den andre interim analysen etter en median oppfølgingstid på 32,4 måneder ble presentert av Andrè et al (15). KN-177 studien hadde på det tidspunktet nådd de ene av de to primære endepunktene, med en median PFS på 16,5 måneder (95% KI: 5,4 til 32,4) vs 8,2 måneder (95% KI: 6,1 til 10,2), og HR=0,60 (95% KI 0,45 til 0,80; p = 0,0002).

Resultater fra det siste datakuttet fra 19 februar 2021 bekreftet disse resultatene med tilsvarende median PFS og en HR=0,59. De endelige testene for PFS ble gjort etter IA2 hvor endepunktet ble nådd, det ble ikke gjort formelle tester av PFS i FA. Legemiddelverket presenterer derfor resultatene for PFS fra IA2.



**No. at Risk**

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

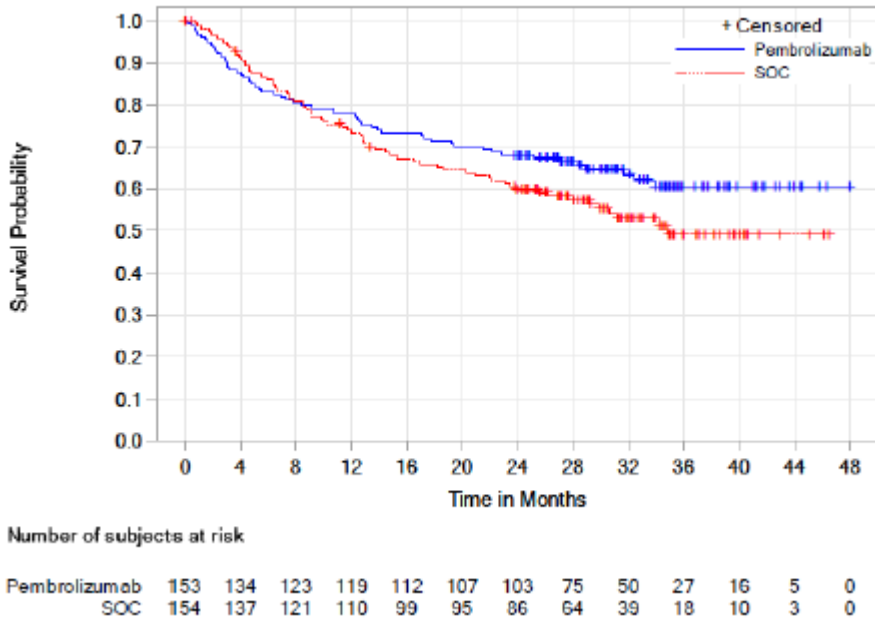
Figur 1: Kaplan-Meier estimat av PFS per RECIST v1.1 av BICR (fra datakutt 19 februar 2020), publisert av Andre et al 2020 (15).

Totaloverlevelse (OS), tid fra randomisering til død (uavhengig av årsak):

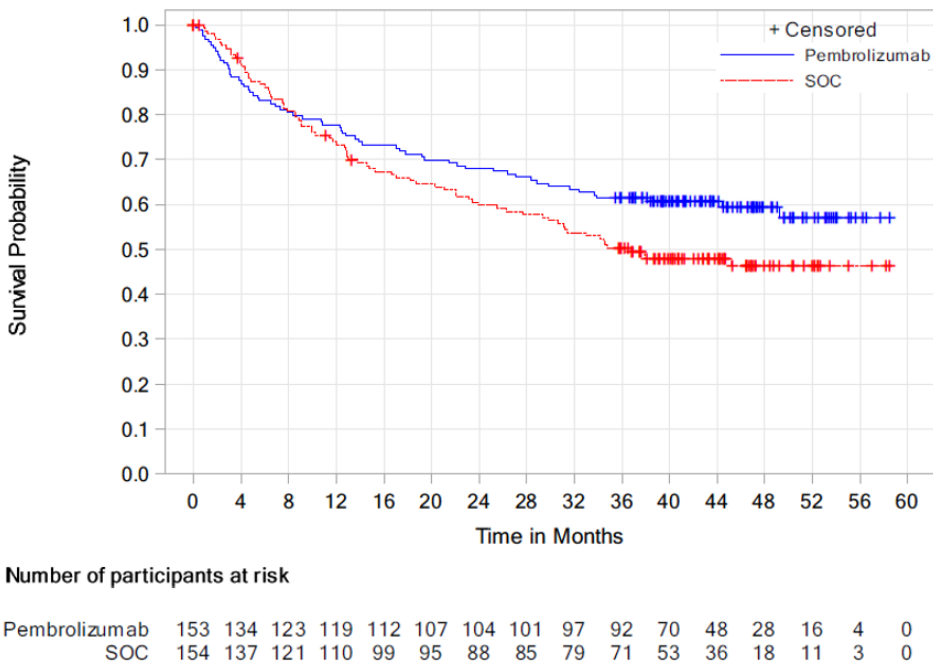
Ved den andre interim analysen etter en median oppfølgingstid på 32,4 måneder var OS dataene fremdeles under utvikling. HR for OS var 0,77 (95% KI: 0,54-1,09; p=0,0694), det ble observert en trend i retning forbedret OS i pembrolizumab-armen sammenliknet med komparatorarmen.

Resultater fra det siste datakuttet fra KN-177 viser fortsatt en HR for OS i favør av behandling med pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi: HR 0,74; 95% KI, 0,53-1,03; p=0.0359, median overlevelse for pasienter behandlet med pembrolizumab var fortsatt ikke nådd (95% KI: 49,2-ikke nådd) vs 36,7 måneder (95% KI: 27,6-ikke nådd) for behandling med kjemoterapi. Resultatene fra dette datakuttet viser en ytterligere trend mot reduksjon i risiko for død sammenliknet med IA2.

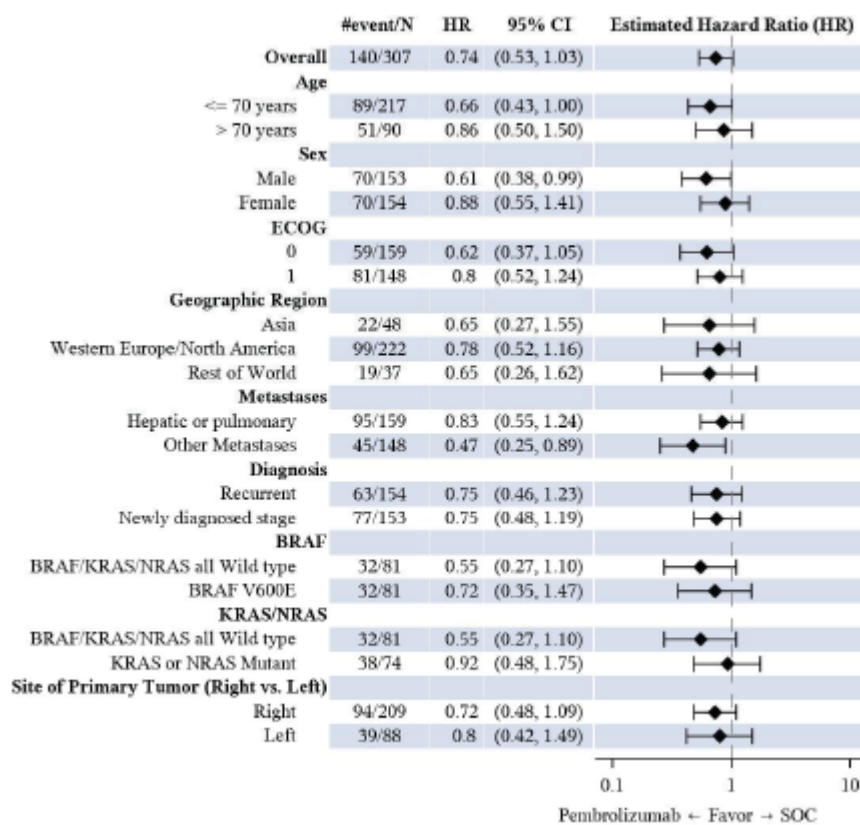
Statistisk signifikans har ikke blitt nådd for OS i KN-177 studien. Legemiddelverket presenterer både KM-kurve for IA2 og FA. Den helseøkonomiske modellen er basert på IA2.



Figur 2: Kaplan-Meier estimat av OS i KN-177 studien fra IA2, 19 februar 2020



Figur 3: Kaplan-Meier estimate av OS i KN-177 studien fra FA, 19 februar 2021

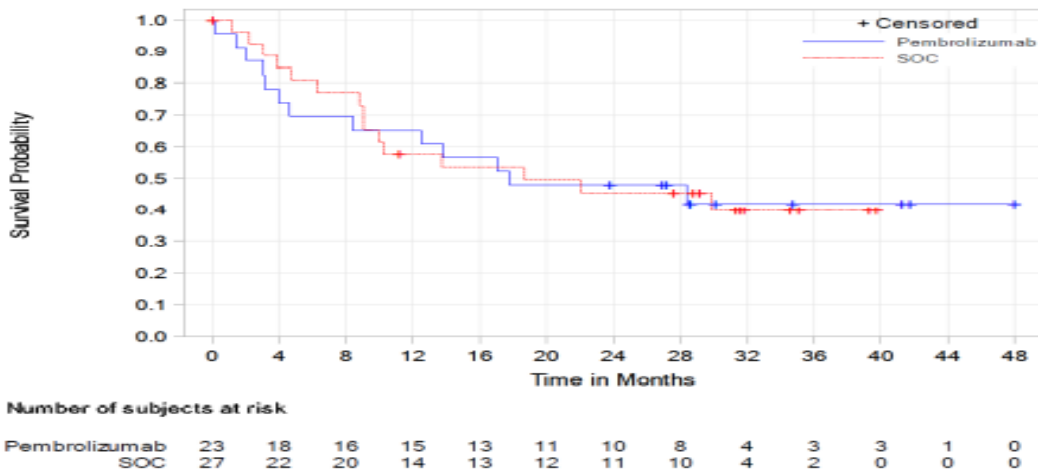


Figur 4: Analyse av OS i subgrupper, FA (19 februar 2021)

Analyser av de pre-spesifiserte subgruppene er presentert som et forest plott (Figur 4). KN-177 studien er ikke designet med en tilstrekkelig statistisk styrke for å kunne gjøre analyser av effekten av pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi i subgrupper.

Vurderingene gjort i EPAR inkluderer subgruppeanalyser gjort på alder, disse analysene viser begrenset effekt i pasienter over 75 år. Antall pasienter som inngår i denne analysen er lavt (n=50), noe som gir usikkerhet rundt resultatet (16).

Appendix 64  
Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival  
(ITT Population, >75)

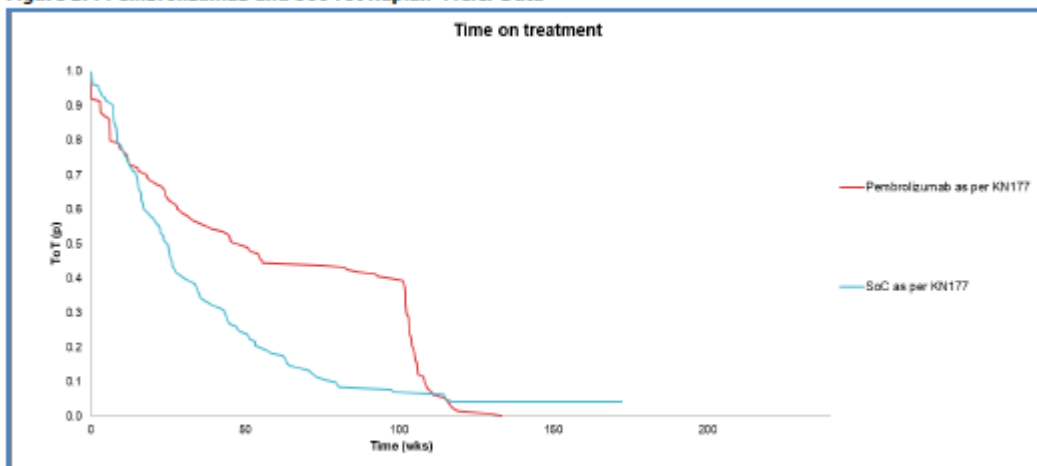


Figur 5: OS i pasienter >75 år (kilde EPAR)

#### Behandlingstid, (time on treatment, ToT)

Pasienter i KN-177 studien kunne behandles inntil 2 år (35 sykluser). Ved progresjon etter avsluttet behandling kunne pasientene rebehandles med pembrolizumab i inntil ett år (17 sykluser) hvis pasienten hadde oppnådd CR eller hvis det etter 35 sykluser var oppnådd SD, PR eller CR. I KN-177 studien mottok 8,5% pasienter etterfølgende behandling med pembrolizumab i intervensjonsarmen.

Figure 17: Pembrolizumab and Soc Tot Kaplan-Meier Data



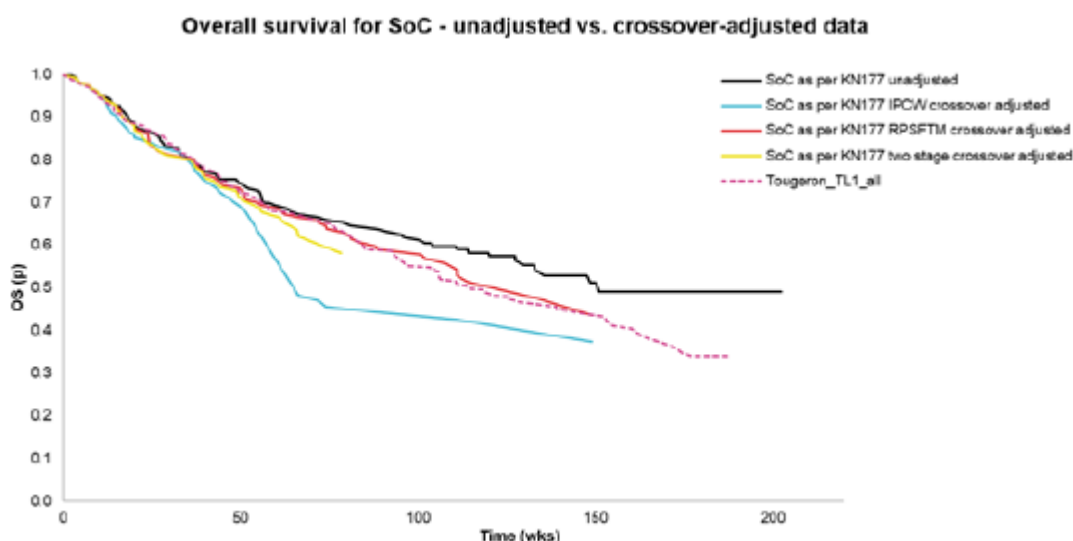
Key: PSM, parametric survival model; SoC, standard of care; ToT, time on treatment.

Figur 6: Behandlingstid (kilde MSD)

## Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata i *partitioned survival* modellen er basert på den andre interimanalysen (IA2) fra KN-177, datakutt 19. februar 2020 med median oppfølgingstid på 32,4 måneder. Ved dette datakuttet var OS - data umodne da bare 40,7% (125/307) av pasientene var døde. Data fra den endelige analysen (datakutt februar 2021) ble tilgjengelig under metodevurderingsprosessen, men har ikke blitt inkludert i CUA - modellen. MSD ba Legemiddelverket om å basere sin vurdering på datakutt fra februar 2020, siden en modelloppdatering ikke foreligger og data fra det nyeste datakuttet ikke endrer på viktige parametere for konklusjoner i denne saken. Hasardratio (HR) for PFS mellom IA2 og FA endres ikke (HR=0,60 og 0,59), mens HR for OS forbedres noe fra 0,77 til 0,74. Legemiddelverket aksepterte å fortsette vurderingen uten å oppdatere CUA -modellen med det nyeste datakuttet. Det kan vurderes som sannsynlig at hvis pembrolizumab er kostnadseffektivt med effektdata fra IA2, vil det også være kostnadseffektivt med effektdata fra FA. Legemiddelverket brukte resultatene fra FA til å validere modellresultatene.

I MSD sitt base case ble det lagt til grunn behandlingsbytte (crossover) -justerte OS-data fra SoC-armen i CUA-modellen. I KN-177 byttet 59,1% av pasientene i SoC-armen til pembrolizumab eller en annen PD1/PD-L1-hemmer i andrelinjebehandling. MSD brukte en 2-trinns metode som beskrevet for å modellere OS i SoC-armen som simulerte at pasientene ikke gikk over til immunterapi. Det justerte OS estimatet i SoC-armen var derfor lavere, og behandlingseffekten av pembrolizumab var større enn behandlingseffekten observert i ITT-populasjonen til KN-177. Figur 7 viser ujustert og behandlingsbyttejustert OS for SoC med 3 standard justerings metoder; 2-trinns, Inverse probability of censoring weighting (IPCW) og Rank-preserving structural failure time model (RPSFTM). Real world data fra (18) ble brukt til å validere OS -resultatene. Publikasjonen var basert på en kohorte på 220 pasienter som fikk førstelinjebehandling for fase IV MSI-H/dMMR kolorektal kreft i Frankrike mellom 2007 og 2017.



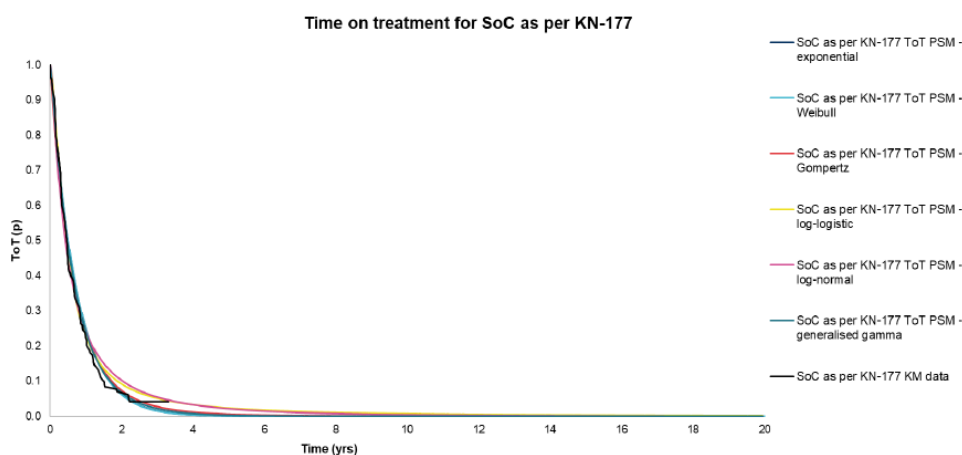
Figur 7: Ujusterte vs behandlingsbyttejusterte KN-177 SoC OS KM-data. Datakutt februar 2020. IPCW = Inverse-probability-of-censoring weighting, RPSFT = Rank Preserving Structural Failure Time, OS = overall survival; SoC = standard of care

Parametriske overlevelsesfunksjoner ble tilpasset BICR-vurdert PFS, OS og behandlingstid (ToT) Kaplan-Meier (KM) data for å ekstrapolere overlevelse over tidshorizonten i CUA-modellen. MSD baserte utvalget av de parametriske overlevelsesfunksjonene på visuell og statistisk passform samt klinisk plausibilitet. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ble vurdert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Fullparametriske modeller, så vel som *piecewise* modeller, ble vurdert.

### Ekstrapolering av behandlingstid (ToT)

Siden ToT-dataene for pembrolizumab fra KN-177-studien var modne, ble KM-data brukt direkte i CUA-modellen.

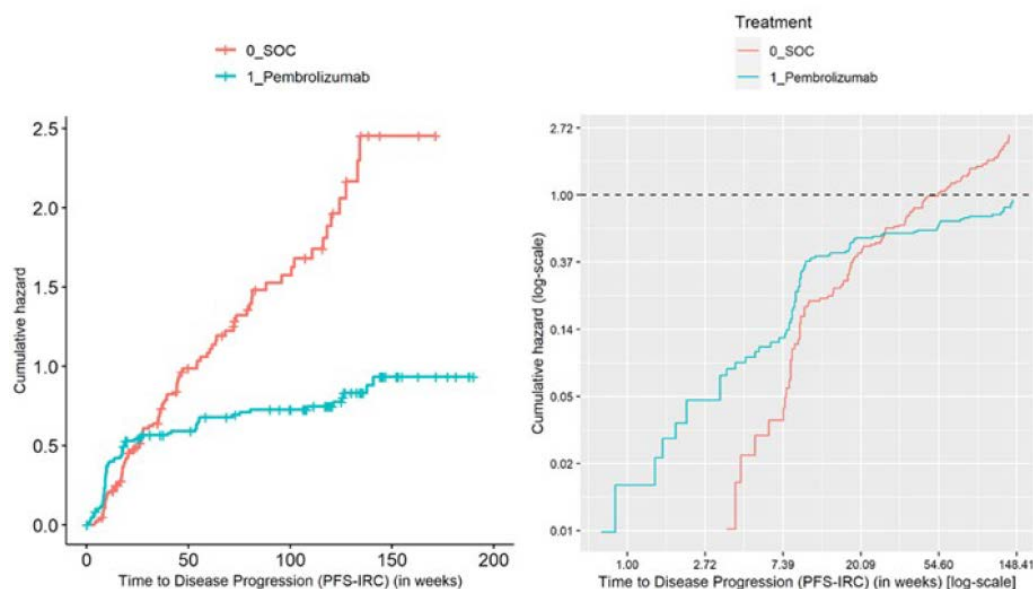
For SoC -armen valgte MSD eksponentiell parametrisering for sitt base case på grunn av best statistisk passform dvs. laveste AIC (Akaike -informasjonskriterium) og BIC (Bayesiansk informasjonskriterium).



Figur 8: Visuell passform av parametriske funksjoner (PSM) tilpasset SoC ToT-data fra Keynote-177. MSD valgte eksponentiell funksjon som sitt base case.

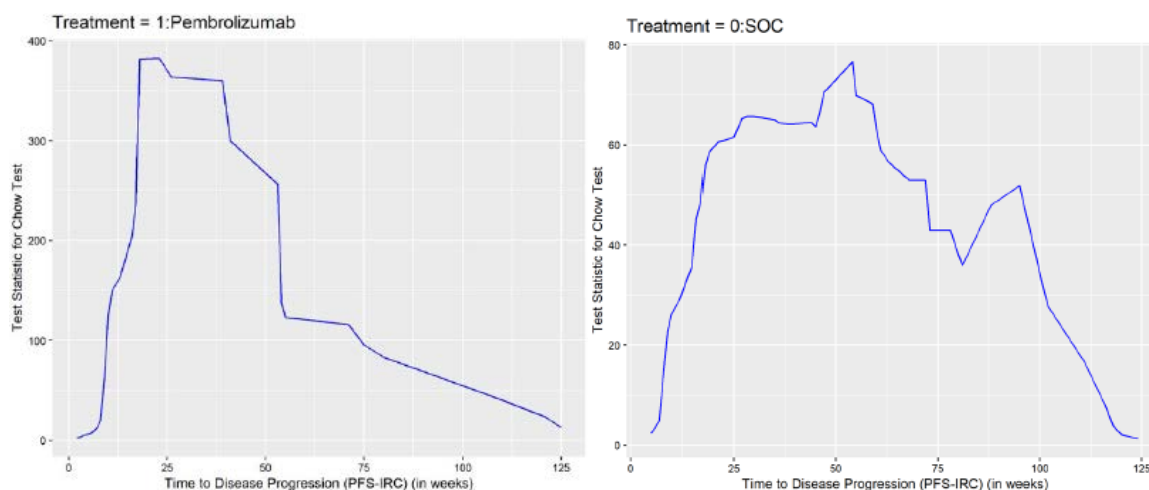
### Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse (PFS)

MSD har undersøkt PH-antagelsen gjennom (log-) kumulative hasard plott (Figur 9), Schoenfeld residualer, global test, samt tidsavhengig hasardratio plott og konkludert med at antagelsen ikke holder. Følgelig tilpasset MSD en uavhengig parametriske overlevelsesfunksjon til hver arm.



Figur 9: (Log-) kumulative hasard plott av PFS fra KN-177. Kryssingen av kurvene bryter med PH-antagelsen.

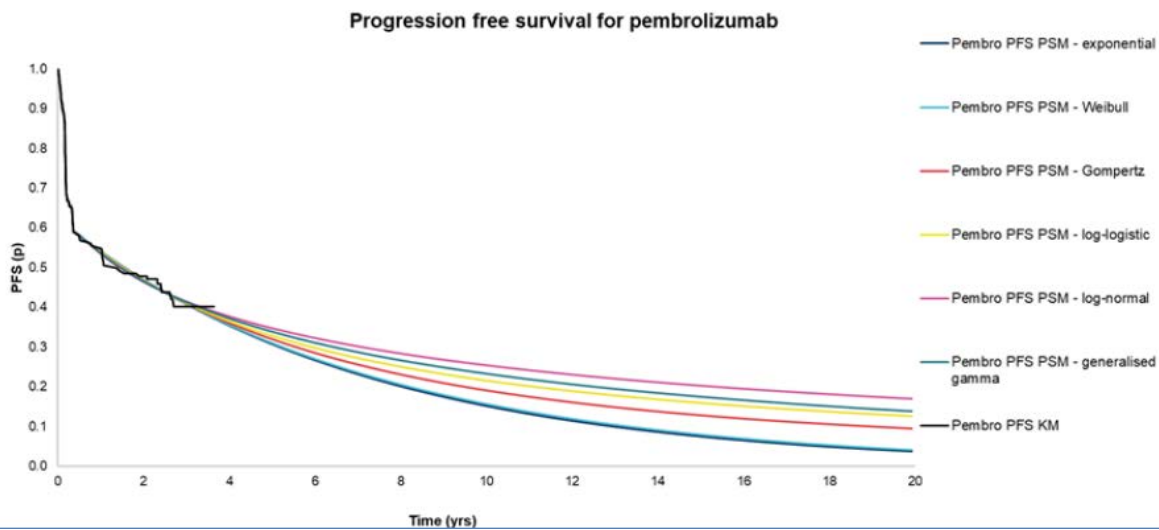
MSD valgte å tilpasse en *piecewise* modell i hver arm, slik at KM -data kunne brukes direkte i CUA -modellen inntil 20 uker etterfulgt av en parametrisert hale. Et 20-ukers tidspunkt ble valgt på grunn av de bratte fallene i KM-kurvene på det tidspunktet. Videre er det etter 20 uker et tilstrekkelig antall pasienter igjen i datasettet for å tillate parametrisering for begge armer (n = 89 for pembrolizumab; n = 92 for SoC; hendelser n = 20 for pembrolizumab; n = 64 for SoC). Chow-testmønsteret for pembrolizumab støtter også beslutningen (Figur 10).



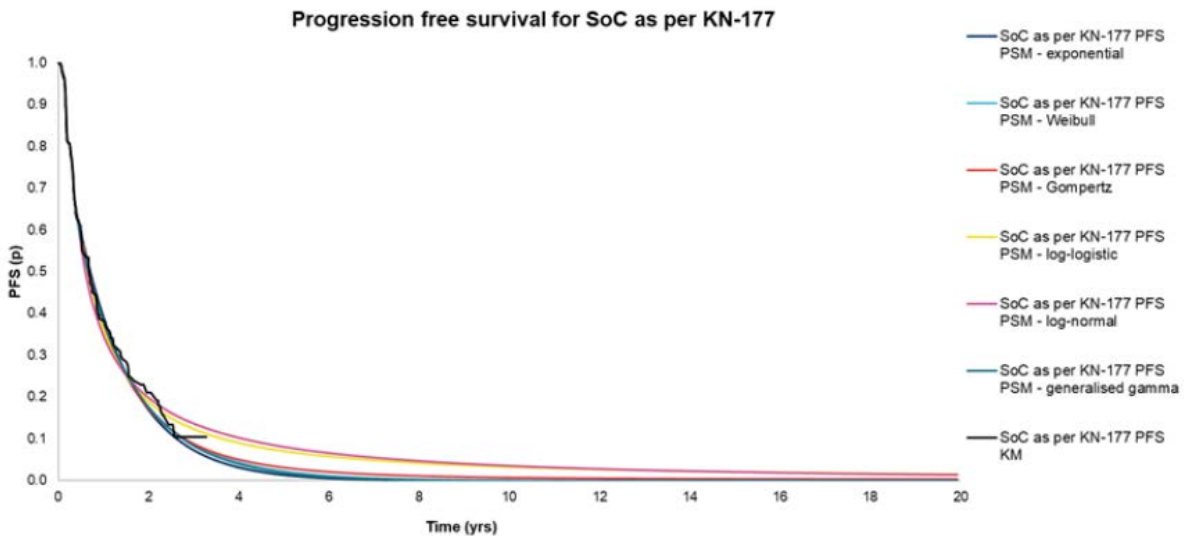
Figur 10: Plott av Chow -teststatistikker for å oppdage bruddpunkter i PFS for pembrolizumab og SoC

MSD valgte å modellere PFS med *piecewise* eksponentiell funksjon i begge armer. *Piecewise* eksponentiell funksjon hadde den beste statistiske passformen, selv om det var en liten forskjell i AIC og BIC mellom standard parametriserte funksjoner. I tillegg produserte *piecewise* eksponentiell funksjon de mest konservative langsiktige PFS-estimatene for pembrolizumab, som også anses som klinisk plausible. MSD

forventer at de aller fleste pasientene progredierer innen 40 år, både med pembrolizumab og SoC. Dette er bare tilfelle hvis *piecewise* eksponentiell funksjon eller *piecewise* Weibull funksjon er valgt. Den langsiktige ekstrapolasjonen av PFS er vist i Figur 11/12.



Figur 11: Tilpasningen av *piecewise* parametriske modeller til pembrolizumab PFS KM -data fra 20 uker. KN-177, datakutt februar 2020. MSD valgte *piecewise* eksponentiell funksjon som base case.

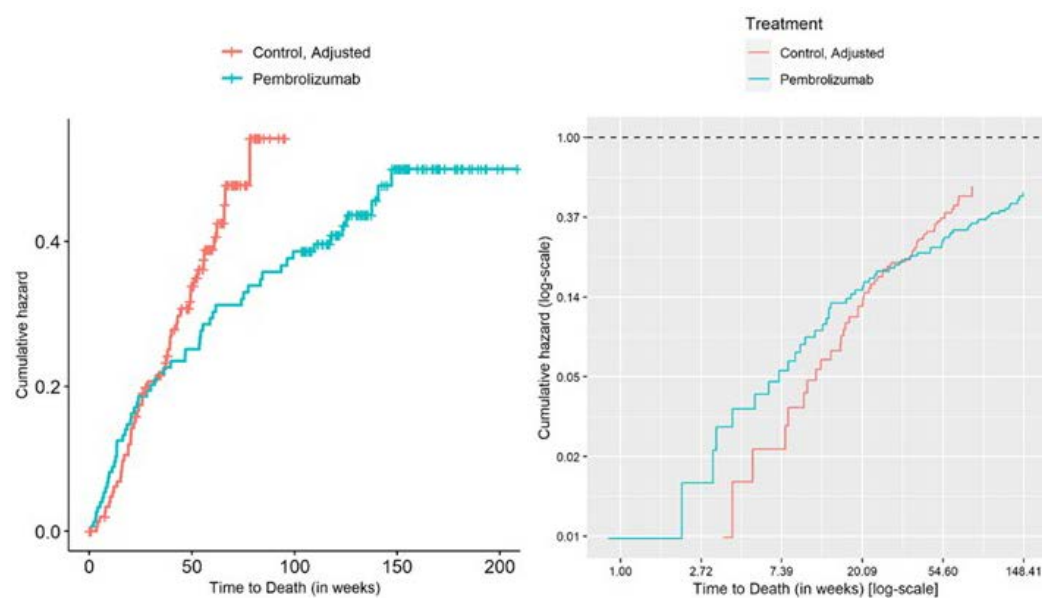


Figur 12: Tilpasningen av *piecewise* parametriske modeller til SoC PFS KM -data fra 20 uker. KN-177, datakutt februar 2020. MSD valgte *piecewise* eksponentiell som base case.



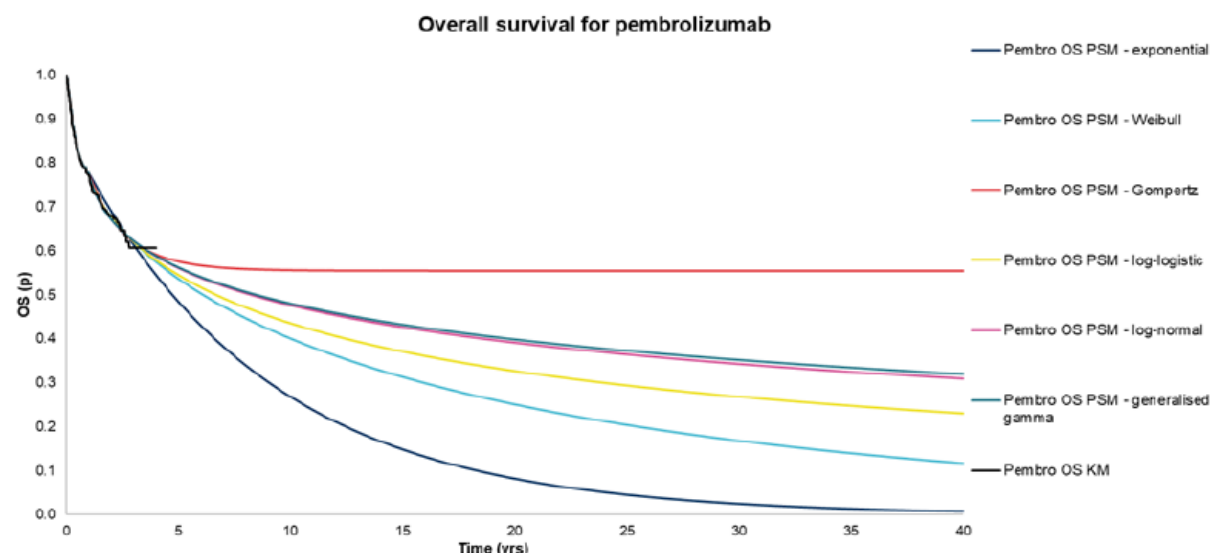
### Ekstrapolering av totaloverlevelse (OS)

Statistiske tester for PH, visuell vurdering av KM -data og (log-) kumulative hasard plott (Figur 13) indikerte at OS –hasard for pembrolizumab og SoC ikke var proporsjonale. Følgelig tilpasset MSD en uavhengig parametrisk overlevelsesfunksjon til hver arm.

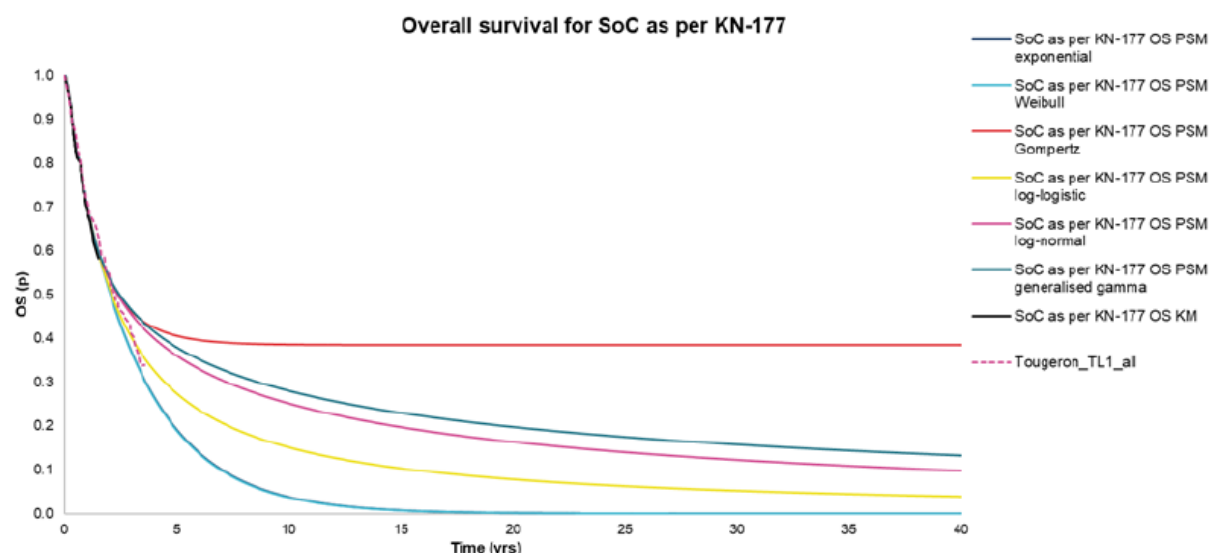


Figur 13: (Log-) kumulative hasard plott av OS fra KN-177. SoC er basert på behandlingsbytte-justerte OS- data. Kryssingen av kurvene bryter med PH-antagelsen.

Fullparametriske modeller og *piecewise* modeller ble tilpasset dataene. *Piecewise* -modeller ble tilpasset fra 52 uker og fremover. Dette punktet ble valgt da pembrolizumab-hazardfunksjonen viser tegn til å svinge rundt 52 uker (Figur 13). Alle standard *piecewise* modeller hadde en lignende statistisk passform (maks 2 poengs forskjell i AIC og 4 poeng forskjell i BIC). MSD valgte *piecewise* eksponentiell funksjon i begge armer. *Piecewise* eksponentiell funksjon hadde en dårlig visuell tilpasning til pembrolizumab KM-data fra 52 uker, men ifølge MSD produserte den mest klinisk plausible langsiktige ekstrapolering (Figur 14). Visuell tilpasning til SoC KM-data var god, og de langsiktige estimatene ble justert med *real world* data fra Tugeron 2020 (18) (Figur 15). *Piecewise* eksponentiell parametrisering var den eneste funksjonen i begge armene som ga 0% overlevelse innen 40 år, noe som er plausibelt gitt at gjennomsnittsalderen ved baseline i KN-177 var 61 år.



Figur 14: Tilpasning av piecewise parametriske modeller til pembrolizumab OS KM -data fra 52 uker. KN-177, datakutt februar 2020. MSD valgte piecewise eksponentiell funksjon som sitt base case.



Figur 15: Tilpasning av piecewise parametriske modeller til 2-trinns behandlingsbytte-justerte SoC OS KM-data fra 52 uker. KN-177, datakutt februar 2020. MSD valgte piecewise eksponentiell som base case.

### Legemiddelverkets vurdering

KN-177 hadde to primære endepunkt, PFS og OS, hvor studien ble ansett som vellykket hvis ett endepunkt var nådd. PFS ble nådd ved IA2, OS nådde aldri statistisk signifikans. Det var en stor andel pasienter som byttet behandling fra kjemoterapi til pembrolizumab. Behandlingsbytte i komparatorarmen

var tillatt i studieprotokollen, i tillegg var det en del pasienter som ble behandlet med immunterapi etter progresjon på kjemoterapi utenfor studien. Så mye som oppunder 60 % av pasientene som ble behandlet med kjemoterapi ble senere behandlet med en immunsjekkpunktshemmer. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at den høye andelen som ble behandlet med immunterapi i komparatorarmen har betydning for OS resultatet. Legemiddelverket anser videre at behandling med immunterapi ved progresjon på kjemoterapi gjenspeiler behandling i norsk klinisk praksis. Ved å benytte studiedata fra KN-177 direkte i den helseøkonomiske modellen, elimineres usikkerheten ved estimere respons på kun kjemoterapi. Legemiddelverket ønsker likevel å presisere at det som da blir undersøkt i den helseøkonomiske analysen er hvorvidt behandling med en immunsjekkpunktshemmer i førstelinje er kostnadseffektivt sammenliknet med å benytte det i andrelinje slik som det gjøres i dag på gruppeunntak.

Legemiddelverket anser det som akseptabelt å gjennomføre de helseøkonomiske analysene basert på resultater fra IA2. Legemiddelverket har gjennomgått effektdata fra FA og bekreftet at effektdataene styrkes i favør av pembrolizumab ved det siste datakuttet:

- HR for PFS går ned fra HR=0,60 ved IA2 til HR=0,59 ved FA
- HR for OS går ned fra HR=0,77 med  $p=0,0694$  til HR 0,74 med  $p=0,0359$ , dette tyder på at de observerte OS resultatene er vedvarende.

Legemiddelverket bemerker at subgruppeanalysene antyder en dårligere effekt i eldre pasienter (pasienter over 70 år) og hos de med dårligere ECOG (ECOG 1): Legemiddelverket antar at dette er en pasientgruppe som stemmer bedre overens med det som antas å være representativt for norsk klinisk praksis, studien har imidlertid ikke statistisk styrke for å vurdere relativ effekt av pembrolizumab i subgrupper.

Legemiddelverket bemerker at det i EMA sine vurderinger er gjort subgruppeanalyser på pasienter eldre enn 75 år som ikke viser økt effekt at pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi. Disse pasientene kan likevel ha en behandlingsfordel ved pembrolizumab fremfor kjemoterapi, i form av mindre alvorlige bivirkninger (16). Legemiddelverket bemerker at antall pasienter over 75 år i KN-177 studien er lavt og at studien ikke var designet for å gjennomføre analyser på denne subpopulasjonen.

#### *Ekstrapolering av ToT*

Legemiddelverket støtter bruk av ToT KM -data direkte i CUA –modellen for pembrolizumab-armen. Valget av eksponentiell for ekstrapolering av ToT i komparatorarmen støttes også.

#### *Ekstrapolering av PFS*

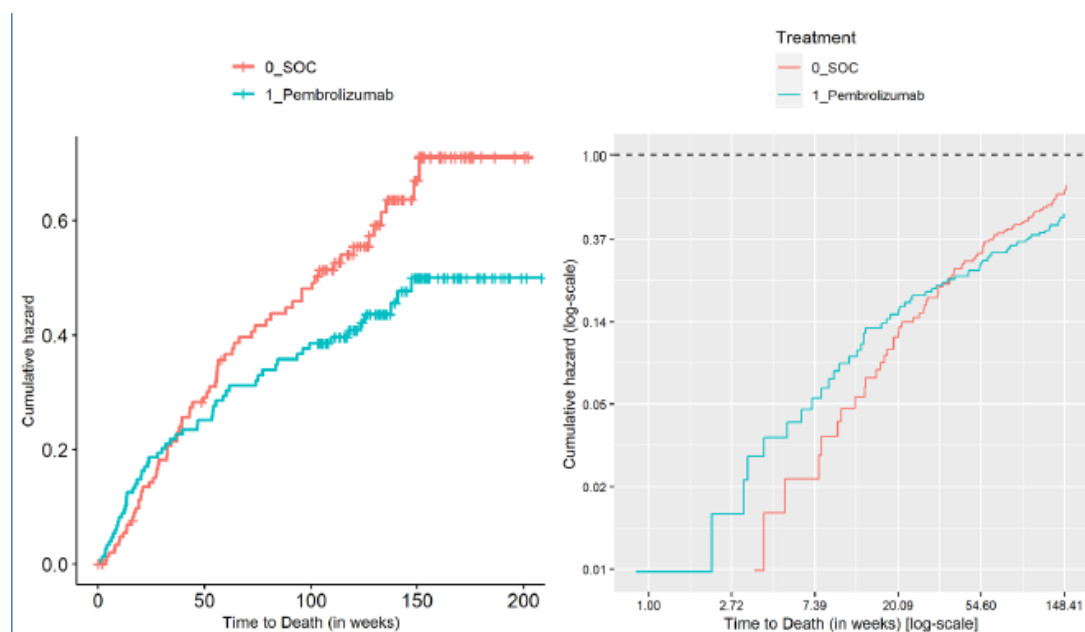
Legemiddelverket er enig i at PH-antagelsen ikke holder og at uavhengig modellering av de to armene er passende. Det er også klart fra KM-data og kumulative hasard plott at hasarden ikke er konstant gjennom oppfølgingstiden, og at mer fleksible parametriske modeller kan være å foretrekke fremfor fullparametriske modeller. Faktisk tilpasning av fullparametriske modeller resulterte i dårlig visuell passform (ikke vist). I stedet valgte MSD å bruke en *piecewise* modell fra uke 20. Et kraftig fall i KM-kurven til pembrolizumab, så vel som Chow-testmønsteret, støtter dette tidspunktet.

MSD valgte den mest konservative *piecewise* eksponentielle parametriseringen i begge armer til tross for at konstant hasard for progresjon over tidshorizonten virker lite sannsynlig. Legemiddelverket er enig i at *piecewise* eksponentiell (eller *piecewise* Weibull som gir nesten identisk overlevelse) virker rimelig ettersom nesten ingen pasienter forblir progresjonsfrie etter 20 år i begge armer. I kontrast forblir mellom 10 og 25% av pasientene progresjonsfrie i pembrolizumab-armen når andre funksjoner velges. Validering mot data fra den endelige analysen støtter valg av *piecewise* eksponentiell.

#### Ekstrapolering av OS

MSD brukte behandlingbytte-justerte OS-data i SoC-armen i motsetning til ITT-data fra KN-177. Siden nivolumab brukes til andrelinjebehandling av pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft i norsk klinisk praksis (se kapittel 1.4.2) er Legemiddelverket ikke enig i at behandlingsbytte-justering er hensiktsmessig. I stedet valgte Legemiddelverket å bruke ITT-data for SoC-armen.

(Log-) kumulative hasard plott med ITT-data for SoC sammen med Schoenfeld-residualer og tidsavhengig hasard ratio plott (ikke vist) støtter ikke PH-antagelsen. Derfor er det mest hensiktsmessig å tilpasse en uavhengig parametrisert funksjon til hver arm.

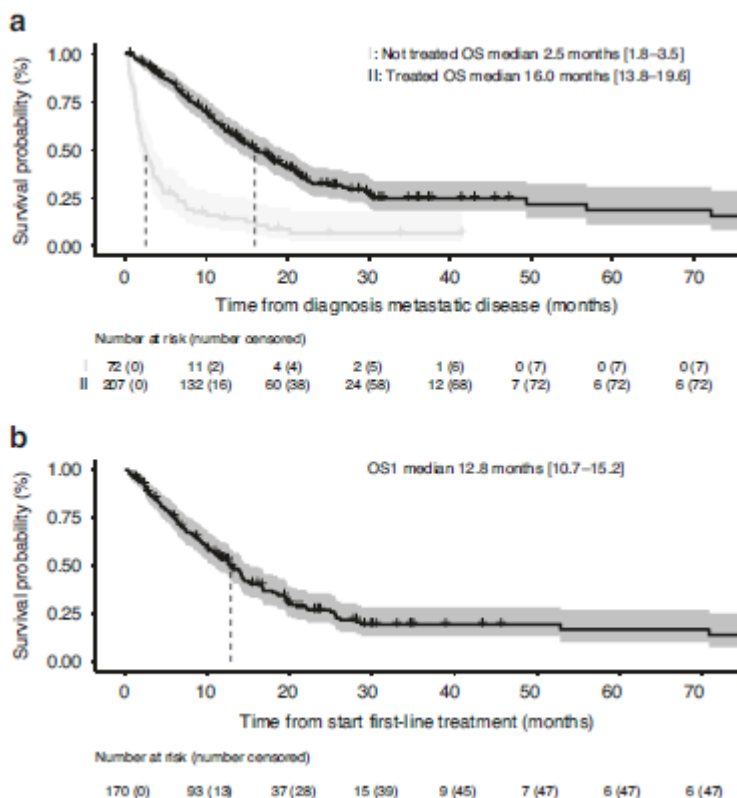


Figur 16: (Log-) kumulative hasard plott av OS fra KN-177. SoC er basert på ujusterte (dvs. ITT) OS- data. Kryssingen av kurvene bryter med PH-antagelsen.

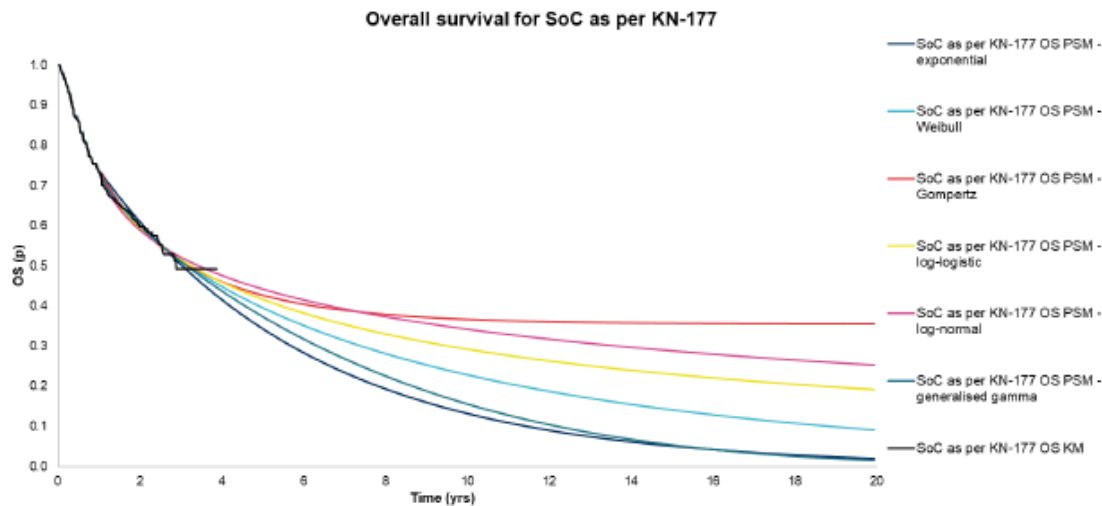
MSD mener at det er mer hensiktsmessig å tilpasse en *piecewise* modell fra 52 uker enn å tilpasse en fullparametrisert modell på grunn av endringen i hasardtrenden rundt dette tidspunktet. Legemiddelverket er enig i at en liten endring i trenden kan observeres spesielt i pembrolizumab-armen, men dette begrunner ikke bruken av en *piecewise* modell. Selv om *piecewise* modeller generelt forbedrer

passformen, er de basert på tynne datagrunnlag da de bare er knyttet til en del av KM -kurven. Dette øker usikkerheten for ekstrapoleringen.

På grunn av umodne OS KM -data gir parametrisk ekstrapolering et veldig bredt spekter av estimater over tidshorisonten. Når KM -data er så umodne, er det viktig å validere kurvens kliniske plausibilitet i stedet for å stole for mye på den statistiske tilpasningen til de observerte dataene. Datautlevering fra Kreftregisteret viser at 5-års relativ overlevelse for pasienter med kolorektal kreft med fjernspredning er på 22,1% i Norge i 2019 (kilde: MSD). Dette estimatet ligner resultatene rapportert i det nederlandske kreftregisteret (Wensink et al, 2020 (19)). Etersom studien av Wensink utelukket immunterapibehandlede pasienter, er det rimelig å anta at OS i komparatorarmen til KN-177 kan være mer optimistisk. *Piecewise* eksponentiell parametrisering tilpasset SoC KM-data gir en 5-års overlevelse på 36%, som ligger nærmest registerdataene blant de tilgjengelige parametriske funksjonene. Gitt bruk av nivolumab i andrelinjebehandling i Norge, er dette estimatet ikke urimelig. Full eksponentiell parametrisering gir en 5-års overlevelse på 30%, noe som er like sannsynlig. Legemiddelverket har validert disse estimatene med OS-resultatene fra den endelige analysen (FA) i KN-177 som viser et overlevelsesplatå i halen. Etersom *piecewise* eksponentiell modellen gir et mer optimistisk anslag om overlevelse som fremdeles kan betraktes som klinisk plausibel, velger Legemiddelverket denne funksjonen for SoC -ekstrapolering. Full eksponentiell parametrisering testes i en scenarioanalyse (4.2.3).



Figur 17: OS hos mCRC-pasienter med dMMR fra det nederlandske kreftregisteret (Wensink et al, 2020). Pasienter som fikk immunterapi ble ekskludert. A. Pasienter stratifisert etter behandlingsstatus. B. OS fra oppstart av førstelinjebehandling.



Figur 18: Tilpasning av *piecewise* parametriske modeller til ujusterte (dvs. ITT) SoC OS KM -data fra 52 uker. KN-177, datakutt februar 2020. Legemiddelverket valgte *piecewise* eksponentiell som base case.

Valget av en parametriske funksjon for intervensjonsarmen er alltid mer utfordrende, da det ikke er langtidsdata for å validere ekstrapoleringen. MSD valgte *piecewise* eksponentiell parametrisering for pembrolizumab for å være konsekvent i forhold til komparatorarmen. Legemiddelverket støtter dette valget i mangel av et bedre estimat. Imidlertid er en konstant hasard av en eksponentiell funksjon usannsynlig over tid, og alternative funksjoner med mer optimistisk overlevelse er også sannsynlige. Legemiddelverket har testet en mer optimistisk *piecewise* Weibull parametrisering i en scenarioanalyse (se kapittel 4.2.3). Ekstrapolering med både *piecewise* eksponentiell og *piecewise* Weibull samsvarer med resultatene fra FA datakuttet fra KN-177.

### Oppsummering

Legemiddelverket aksepterer effektdata for PFS og OS fra KN-177 som tilstrekkelig som et utgangspunkt for den helseøkonomiske vurderingen. Endepunktet PFS ble nådd ved IA2, mens OS nådde aldri statistisk signifikans. Legemiddelverket anser etter en gjennomgang av resultatene fra IA2 og FA at det er tilstrekkelig å vurdere den helseøkonomiske modellen basert på IA2, da resultatene fra FA tenderer mot en bedre effekt av pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi. Legemiddelverket vurderer det dithen at et kostnadseffektivt resultat basert på IA2 ville med effektdata fra FA bli ytterligere styrket seg og dermed medføre lavere usikkerhet.

Legemiddelverket aksepterer valget av eksponentiell for ToT -ekstrapolering i pembrolizumab -armen og *piecewise* eksponentiell for PFS -ekstrapolering i begge armer. For OS velger Legemiddelverket behandlingsbytte-justerte (dvs. ITT) KM-data for SoC i motsetning til behandlingsbytte-justerte data som brukes i MSDs base case. Legemiddelverket velger *piecewise* eksponentiell for OS -ekstrapolering i begge armer.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos en stor andel av pasientene i KN-177 studien; 97 % av pasientene som mottok pembrolizumab og 99 % av pasientene som mottok kjemoterapi. Disse hendelsene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 56 % av pasientene i pembrolizumabarmen og hos 78 % av pasientene i komparatorarmen (Tabell 5).

Tabell 5: Frekvens av bivirkninger i KN-177-studien, IA2 datakutt, (Kilde: MSD).

	Pembrolizumab (n=153)	SOC (n=143)
Exposure, months	11.1 months	5.7 months
All-cause AE, n (%)		
Any grade	149 (97.4)	142 (99.3)
No AE	4 (2.6)	1 (0.7)
Grade 3-5	86 (56.2)	111 (77.6)
SAEs	62 (40.5)	75 (52.4)
Led to death	6 (3.9)	7 (4.9)
Discontinued* drug due to an AE	21 (13.7)	17 (11.9)
Discontinued* drug due to a SAE	12 (7.8)	13 (9.1)
Treatment-related AEs, n (%)		
Any grade**	122 (79.7)	141 (98.6)
Grade 3-5	33 (21.6)	94 (65.7)
SAEs	25 (16.3)	41 (28.7)
Led to death	0 (0.0)	1 (0.7)
Discontinued* drug due to an AE	15 (9.8)	8 (5.6)
Discontinued* drug due to a SAE	7 (4.6)	5 (3.5)

De vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3+) i KN-177 studien var redusert nøytrofilitall (0 % i pembrolizumab-armen vs. 17 % i komparatorarmen), nøytopeni (0 % i pembrolizumab-armen vs. 15 % i komparatorarmen), and diaré (6 % i pembrolizumab-armen vs. 11 % i komparatorarmen).

Alvorlige immunrelaterte bivirkninger (grad 3+) forekom i 9 % av pasientene som fikk pembrolizumab og i 2 % av pasientene som fikk behandling med kjemoterapi.

Avslutning av behandling som følge av (alvorlige) AE var 14 % i pembrolizumabarmen og 12 % i komparatorarmen. Det var ett behandlingsrelatert dødsfall som følge av kjemoterapibehandling.

I norsk klinisk praksis er median alder på pasientene høyere enn dem som er inkludert i KN-177 studien. Sikkerhetsprofilen for pembrolizumab angir en lavere insidens av legemiddelrelaterte bivirkninger av grad 3-5, legemiddelrelaterte alvorlige hendelser og avsluttet behandling grunnet legemiddelrelaterte alvorlige hendelser sammenliknet med behandling med kjemoterapi (Tabell 6).

Tabell 6: Frekvens av bivirkninger sortert etter alder (kilde EPAR)

	KN177 Data for Pembrolizumab <sup>††</sup>								KN177 Data for SOC <sup>‡‡</sup>							
	<65		65-74		75-84		>=85		<65		65-74		75-84		>=85	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	80		43		22		8		76		38		23		6	
with one or more adverse events	79	(98.8)	41	(95.3)	21	(95.5)	8	(100.0)	76	(100.0)	37	(97.4)	23	(100.0)	6	(100.0)
with no adverse event	1	(1.3)	2	(4.7)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related <sup>§</sup> adverse events	66	(82.5)	33	(76.7)	16	(72.7)	7	(87.5)	76	(100.0)	36	(94.7)	23	(100.0)	6	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	39	(48.8)	27	(62.8)	12	(54.5)	8	(100.0)	53	(69.7)	31	(81.6)	21	(91.3)	6	(100.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	16	(20.0)	6	(14.0)	5	(22.7)	6	(75.0)	41	(53.9)	28	(73.7)	20	(87.0)	5	(83.3)
with serious adverse events	25	(31.3)	22	(51.2)	8	(36.4)	7	(87.5)	34	(44.7)	24	(63.2)	14	(60.9)	3	(50.0)
with serious drug-related adverse events	12	(15.0)	5	(11.6)	3	(13.6)	5	(62.5)	12	(15.8)	14	(36.8)	13	(56.5)	2	(33.3)
who died	1	(1.3)	3	(7.0)	1	(4.5)	1	(12.5)	3	(3.9)	2	(5.3)	1	(4.3)	1	(16.7)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	9	(11.3)	5	(11.6)	5	(22.7)	2	(25.0)	8	(10.5)	3	(7.9)	5	(21.7)	1	(16.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	8	(10.0)	3	(7.0)	3	(13.6)	1	(12.5)	3	(3.9)	0	(0.0)	4	(17.4)	1	(16.7)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(5.0)	4	(9.3)	2	(9.1)	2	(25.0)	6	(7.9)	2	(5.3)	4	(17.4)	1	(16.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	3	(3.8)	2	(4.7)	1	(4.5)	1	(12.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(13.0)	1	(16.7)
CNS (confusion/extrapyramidal)	7	(8.8)	4	(9.3)	3	(13.6)	3	(37.5)	11	(14.5)	7	(18.4)	2	(8.7)	0	(0.0)
AE related to falling	7	(8.8)	8	(18.6)	4	(18.2)	2	(25.0)	7	(9.2)	3	(7.9)	8	(34.8)	1	(16.7)
CV events	16	(20.0)	8	(18.6)	6	(27.3)	5	(62.5)	23	(30.3)	14	(36.8)	13	(56.5)	2	(33.3)
Cerebrovascular events	1	(1.3)	2	(4.7)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)
Infections	52	(65.0)	28	(65.1)	10	(45.5)	4	(50.0)	48	(63.2)	21	(55.3)	12	(52.2)	2	(33.3)

Tabell 7 viser en oversikt over rapporterte bivirkninger i KN-177-studien ved datakutt IA2.



Tabell 7: Bivirkninger KN-177-studien, IA2 datakutt (kilde: André, 2020)

Event	Pembrolizumab (N=153)		Chemotherapy (N=143)	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event†	149 (97)	86 (56)	142 (99)	111 (78)
Diarrhea	68 (44)	9 (6)	89 (62)	16 (11)
Fatigue	58 (38)	6 (4)	72 (50)	13 (9)
Nausea	47 (31)	4 (3)	85 (59)	6 (4)
Abdominal pain	37 (24)	8 (5)	42 (29)	8 (6)
Decreased appetite	36 (24)	0	58 (41)	7 (5)
Vomiting	33 (22)	2 (1)	53 (37)	7 (5)
Arthralgia	28 (18)	1 (1)	7 (5)	0
Pyrexia	28 (18)	1 (1)	20 (14)	0
Anemia	27 (18)	8 (5)	32 (22)	15 (10)
Pruritus	25 (16)	0	12 (8)	1 (1)
Back pain	26 (17)	2 (1)	24 (17)	1 (1)
Constipation	26 (17)	0	45 (31)	0
Cough	26 (17)	0	23 (16)	0
Aspartate aminotransferase increase	24 (16)	4 (3)	12 (8)	3 (2)
Dizziness	24 (16)	0	27 (19)	0
Alanine aminotransferase increase	22 (14)	4 (3)	16 (11)	3 (2)
Blood alkaline phosphatase increase	22 (14)	4 (3)	6 (4)	2 (1)
Dyspnea	21 (14)	1 (1)	15 (10)	0
Headache	21 (14)	0	22 (15)	0
Rash	20 (13)	1 (1)	16 (11)	1 (1)
Upper abdominal pain	20 (13)	2 (1)	11 (8)	1 (1)
Nasopharyngitis	20 (13)	0	10 (7)	0
Asthenia	19 (12)	3 (2)	31 (22)	6 (4)
Dry skin	19 (12)	0	13 (9)	0
Hypertension	19 (12)	11 (7)	16 (11)	7 (5)
Hypothyroidism	19 (12)	0	3 (2)	0
Pain in extremity	18 (12)	0	11 (8)	1 (1)
Peripheral edema	18 (12)	0	12 (8)	2 (1)
Dry mouth	17 (11)	0	9 (6)	0
Upper respiratory tract infection	16 (10)	0	8 (6)	0
Urinary tract infection	14 (9)	1 (1)	16 (11)	4 (3)
Hypokalemia	13 (8)	2 (1)	24 (17)	9(6)
Alopecia	11 (7)	0	29 (20)	0
Stomatitis	10 (7)	0	43 (30)	6 (4)
Dyspepsia	9 (6)	0	16 (11)	0
Mucosal inflammation	7 (5)	0	27 (19)	1 (1)
Weight decreased	7 (5)	1 (1)	17 (12)	1 (1)

Event	Pembrolizumab (N=153)		Chemotherapy (N=143)	
	Any	Grade $\geq$ 3	Any	Grade $\geq$ 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Peripheral sensory neuropathy	3 (2)	0	31 (22)	3 (2)
Neutrophil count decrease	2 (1)	0	33 (23)	24 (17)
Neutropenia $\ddagger$	3 (2)	0	30 (21)	22 (15)
Epistaxis	2 (1)	0	23 (16)	0
Peripheral neuropathy	1 (1)	0	27 (19)	1 (1)
PPE syndrome	1 (1)	0	25 (17)	1 (1)
White-cell count decrease	1 (1)	0	17 (12)	6 (4)
Adverse events of interest $\S$	47 (31)	14 (9)	18 (13)	3 (2)
Hypothyroidism	19 (12)	0	3 (2)	0
Colitis	10 (7)	5 (3)	0	0
Hyperthyroidism	6 (4)	0	0	0
Pneumonitis	6 (4)	0	1 (1)	0
Adrenal insufficiency	4 (3)	2 (1)	0	0
Hepatitis	4 (3)	4 (3)	0	0
Infusion reactions	3 (2)	0	11 (8)	1 (1)
Severe skin reactions	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Thyroiditis	2 (1)	0	0	0
Hypophysitis	2 (1)	0	0	0
Myocarditis	0	0	1 (1)	0
Nephritis	1 (1)	0	0	0
Pancreatitis	1 (1)	1 (1)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (1)	1 (1)	0	0
Myositis	1 (1)	0	0	0

\* The as-treated population included all patients who underwent randomization and received at least one trial treatment. PPE denotes palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome.

$\dagger$  Reported are adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group. Grade 3 or higher events among these events are reported.

$\ddagger$  Neutropenia is the clinical diagnosis resulting from decreased neutrophil count.

$\S$  Adverse events of interest (immune-mediated adverse events and infusion reactions) were derived from a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any trial treatment by investigators. All adverse events of interest are reported.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner i den helseøkonomiske modellen. De har tilknyttede kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er tilknyttet et nyttetap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. I den helseøkonomiske modellen blir alle uønskede medisinske hendelser/bivirkninger av grad 3 eller høyere, og med forekomst  $\geq 5\%$  fra den andre interimsanalysen (IA2) i KN-177-studien inkludert. Tabell 8 viser bivirkningene av grad 3 fra KN-177-studien som MSD har tatt hensyn til i den helseøkonomiske modellen. Andelen pasienter som opplever en bivirkning er hentet fra IA2.

Tabell 8: Bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN-177-studien, datakutt IA2

Adverse event (Grade 3+)	Patients who experienced the adverse event, n (%)		Times the adverse event is experienced, n		Adverse event rate (n/week)	
	Pembro	SoC	Pembro	SoC	Pembro	SoC
Any adverse event	86 (56.2)	111 (77.6)	2.64	3.42	0.0257	0.0763
Anaemia	8 (5.2)	15 (10.5)	1.00	1.07	0.0009	0.0032
Neutropenia	0 (0)	22 (15.4)	1.00	1.27	0.0000	0.0056
Diarrhoea	9 (5.9)	16 (11.2)	1.00	1.19	0.0010	0.0038
Abdominal pain	8 (5.2)	8 (5.6)	1.25	1.13	0.0011	0.0018
Fatigue	6 (3.9)	13 (9.1)	1.00	1.08	0.0007	0.0028
Neutrophil count decreased	0 (0)	24 (16.8)	1.00	1.42	0.0000	0.0069
Hyponatraemia	8 (5.2)	4 (2.8)	1.00	1.25	0.0009	0.0010
Hypokalaemia	2 (1.3)	9 (6.3)	1.00	1.33	0.0002	0.0024
Hypertension	11 (7.2)	7 (4.9)	1.09	1.86	0.0014	0.0026

Key: n, number; Pembro, pembrolizumab; SoC, standard of care.

Source: KEYNOTE-177.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godkjenner dokumentasjonen som MSD har sendt inn angående bivirkninger og har ikke endret noen av parametere i den helseøkonomiske modellen som angår bivirkninger.

Legemiddelverket bemerker at måten bivirkninger er modellert på i den helseøkonomiske modellen ikke inkluderer immunrelaterte bivirkninger ved behandling med pembrolizumab, da disse hver for seg har lav frekvens.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Pasientrapporterte utfallsmål som livskvalitet var et sekundært endepunkt i KN-177-studien.

Helsenytt/helsetap ble dokumentert ved bruk av det generiske måleinstrumentet EQ-5D-3L i KN-177-studien. Pasientene svarte på EQ-5D visual analogue scale (VAS) og de resulterende livskvalitetsmålinger ble regnet om til nyttevekter ved bruk av UK algoritmen (Dolan, 1996). MSD beregnet separate nyttevekter for intervensjons- og komparatorarmen. De har også rapportert separate nyttevekter for pasienter i PFS som har eller ikke har opplevd bivirkninger av grad 3+. I tillegg til EQ-5D-3L ble et kreftspesifikt og et tarmkreft spesifikt instrument brukt i KN-177-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- Colorectal 29 (EORTC QLQ-CR29). Svar fra disse instrumentene kan ikke brukes direkte til å beregne QALYs (quality-adjusted life years). Både MSD og Legemiddelverket presenterer bare resultater fra EQ-5D-3L (se André et al 2021 (21) for EORTC resultater).

Pasientene i intervensjonsarmen fikk behandling hver tredje uke. En syklus i intervensjonsarmen varte derfor 3 uker. Pasientene som fikk pembrolizumab svarte på EQ-5D-3L i behandlingssyklusene 1-5, 7, og når de avsluttet behandling og 30 dager etter de hadde avsluttet behandlingen.

En behandlingssyklus i komparatorarmen varte derimot bare to uker. Pasientene i komparatorarmen svarte på EQ-5D-3L i behandlingssyklusene 1,2, 4-7, og når de avsluttet behandling og 30 dager etter de hadde avsluttet behandlingen.

EQ-5D-3L dataene er basert på fullt analysesett og omfatter alle pasienter som oppfyller følgende kriterier: ble randomisert, har fått minst en dose og som har fylt inn minst ett pasientrapportert spørreskjema i løpet av studien. Av 307 pasienter i ITT-populasjonen har 294 pasienter blitt randomisert til livskvalitetsmålinger: 152 i pembrolizumabarmen og 142 i kontrollarmen.

MSD rapporterte antall pasienter i fullt analysesett som svarte på EQ-5D-3L ved baseline, uke 2/3, 6, 9, 12, 18, 27, 36 og uke 45 (fullføringsrate/completion rate). MSD rapporterte i tillegg andel pasienter som svarte på EQ-5D-3L som kunne forventes å svare (etterlevelsrate/compliance rate). Årsaker til hvorfor pasienter ikke fikk svart kunne for eksempel skyldes at de var døde, hadde avsluttet behandling, eller at det ikke fantes et EQ-5D-3L måleinstrument oversatt til morsmålet til pasienten.

Tabell 9: Fullføringsrate for EQ-5D-3L per uke og type behandling

	Baseline	Uke 2/3	Uke 6	Uke 9	Uke 12	Uke 18	Uke 27	Uke 36	Uke 45
Antall pasienter som svarte på EQ-5D-3L									
Pembrolizumab 152 pasienter ble randomisert	142	132	126	119	114	102	79	80	72
SoC 142 pasienter ble randomisert	133	128	102	58	89	82	39	36	28

I uke 9 har 119 av opprinnelig 142 pasienter som fikk pembrolizumab svart på EQ-5D-3L, mens bare 58 av opprinnelig 133 pasienter som fikk kjemoterapi. Dermed er frafallet høyere i kontrollarmen enn i intervensjonsarmen. Antall pasienter som besvarte EQ-5D-3L synker sterkt fra uke 18, slik at kun 72 av 142 pasienter som fikk pembrolizumab og 28 av 133 pasienter som fikk kjemoterapi er igjen ved uke 45 (Tabell 9). MSD forklarer det større frafallet i komparatorarmen ved at flere pasienter avsluttet studien i komparatorarmen på grunn av sykdomsprogresjon.

Andre et al 2021 (21) har nylig publisert livskvalitetsdata fra KN-177-studien, der gjennomsnittlig forandring i EQ-5D-3L fra baseline til uke 18 var et forhåndsdefinert utfallsmål (Tabell 10). Se Andre et al 2021 (21) for hvilke statistiske metoder som ble brukt til å beregne forandringen fra baseline til uke 18. Tabell 10 gir en oversikt over resultatene.

Tabell 10: Gjennomsnittlig forandring fra baseline til uke 18 i livskvalitetsmål i KN-177-studien (kilde: Andre et al, 2021)

	Baseline		Week 18		Change from baseline*			
	Completed questionnaire	Mean score (SD)	Completed questionnaire	Mean score (SD)	Included in analysis†	LSM change from baseline (95% CI)	LSM difference (95% CI)	p value‡
<b>EORTC QLQ-C30 GHS/QOL score</b>								
Pembrolizumab	141	66.19 (21.03)	102	72.14 (20.53)	151	3.33 (-0.05 to 6.72)	8.96 (4.24 to 13.69)	0.0002
Chemotherapy	131	66.60 (20.74)	82	62.60 (17.68)	141	-5.63 (-9.32 to -1.94)	..	..
<b>EQ-5D-3L VAS score</b>								
Pembrolizumab	142	70.12 (18.86)	102	76.86 (17.92)	151	4.50 (1.16 to 7.83)	7.38 (2.82 to 11.93)	0.0016
Chemotherapy	133	70.83 (19.79)	82	70.76 (18.20)	141	-2.88 (-6.46 to 0.69)	..	..
<b>EQ-5D-3L health utility score</b>								
Pembrolizumab	142	0.77 (0.20)	102	0.84 (0.18)	151	0.04 (0.00 to 0.08)	0.05 (0.00 to 0.10)	0.031
Chemotherapy	133	0.75 (0.20)	82	0.77 (0.20)	141	-0.01 (-0.05 to 0.02)	..	..

Data are n, mean (SD), or LSM (95% CI). LSM=least-squares mean. EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. GHS/QOL=global health status/quality of life. EQ-5D-3L=EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels. VAS=visual analogue scale. \*Based on a constrained longitudinal data analysis model with health-related quality-of-life scores as the response variable, and treatment by study visit interaction as covariates. †Analysis with constrained longitudinal data analysis model involved patients with at least one baseline or post-baseline assessment for the health-related quality-of-life score being analysed. ‡p values are two-sided and nominal.

Table: Mean changes from baseline to week 18 in EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, EQ-5D-3L VAS, and EQ-5D-3L health utility scores

EQ-5D-3L VAS skår forbedret seg i gjennomsnitt med 4,5 poeng (skala 0-100, 95% KI 1,16 til 7,83) i pembrolizumabarmen og forverret seg med 2,88 poeng (skala 0-100, 95% KI -6,46 til 0,69) i kontrollarmen fra baseline til uke 18. Forskjellen mellom EQ-5D-3L VAS skår i de to armene er liten, men statistisk signifikant ( $p=0.0016$ , tosidig) (21).

For å tolke forskjellene rapporterer MSD en mulig *minimally important difference* for EQ-5D-3L VAS skår på 7–12 poeng, og 0,06–0,09 poeng for EQ-5D-3L-nyttvekter, som vises i Tabell 10 (22).

Forandring av EQ-5D-3L nyttevektene i pembrolizumabarmen og kontrollarmene fra baseline til uke 18 vurderes å være verken klinisk eller statistisk betydningsfullt (21).

MSD understreker at tid til forverring var lengre i pembrolizumabarmen enn i kontrollarmen på tvers av de ulike livskvalitetsinstrumentene.

### Beregning av nyttevekter

#### **Deskriptiv modell (innsendt dokumentasjonspakke):**

I den opprinnelige dokumentasjonspakken har MSD beregnet nyttevekter ved hjelp av en enkel, deskriptiv tilnærming uten å ta hensyn til baseline nyttevekter eller gjentatte målinger per pasient. EQ-5D rådata har blitt brukt til å beregne EQ-5D nyttevekter med UK-algoritmen (20). Resultatet av denne beregningen vises i Tabell 14 og Tabell 15.

I KN-177-studien synker responsen på EQ-5D-3L spørreskjema betraktelig i komparatorarmen fra uke 9: Av de pasientene som kunne forventes å besvare EQ-5D-3L, var det knapt halvparten (61 av 119 eller 43%) som ikke svarte på EQ-5D-3L. Det manglende datamønsteret indikerer at dataene er *missing at*

*random* (MAR), dvs. mangel kan avhenge av baseline kovariater eller observerte utfall. Enkle, deskriptive nyttevektberegninger opprinnelig levert av MSD ville produsere et biased estimat under MAR-forutsetning, dvs at det vil overvurdere eller undervurdere nyttevektene. Mer komplekse *mixed* modeller, hvis de er korrekt spesifisert, fungerer godt under MAR -forutsetningen. Legemiddelverket har, i henhold i til Legemiddelverkets oppdaterte retningslinjer fra mai 2020 (23), etterspurt en mer avansert analyse for å beregne nyttevektene.

#### **Mixed model (dokumentasjon etterspurt av Legemiddelverket):**

MSD leverte resultater fra en lineær *mixed* modell som inkluderte følgende *fixed* variabler: bivirkninger av grad 3+ AE (ja eller nei), helsetilstand (PFS eller PD) samt behandling mottatt (pembrolizumab vs kjemoterapi). *Random* effekt variablen (dvs. en pasient) var signifikant, noe som antydte at en *mixed* modell er passende. Behandlingseffekten var signifikant på nivå 0,1, men ikke signifikant på nivå 0,05. Derfor kan både lineær *mixed* modeller med og uten behandlingseffekt som variable, vurderes. Nytteverdierne per helsetilstand per arm fra de lineære *mixed* modellene som MSD leverte, er oppsummert nedenfor.

Tabell 11: Nyttvekter fra mixed model 1: Linear Mixed Effect med bivirkninger grad 3+, helsetilstand og behandling mottatt som variabler. (Kilde: MSD).

	Pembrolizumab	SOC
PF	0.818	0.782
PD	0.744	0.708
AE disutility	0.056	0.056

Tabell 12: Nyttvekter fra mixed model 2: Linear Mixed Effect med bivirkninger grad 3+ og helsetilstand som variabler. (Kilde: MSD).

	Pembrolizumab	SOC
PF	0.801	0.801
PD	0.728	0.728
AE disutility	0.057	0.057

#### Bivirkninger

Pasienter som ble behandlet med pembrolizumab får færre bivirkninger enn pasienter som får en kjemoterapikombinasjon som komparatorbehandling. Bivirkninger rapportert i KN-177-studien er beskrevet i 3.4.2.

KN-177-studien er ikke designet til å estimere nyttetap relatert til hver grad 3+ bivirkning separat. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm måtte MSD derfor hente nyttetap per bivirkning fra litteraturen (Tabell 13). Mindre alvorlige bivirkninger og bivirkninger som færre enn 5% av pasientene opplever har MSD valgt å ikke modellere.

For å beregne tapte QALYs per grad 3+ bivirkning har MSD multiplisert nyttetapet som er rapportert i litteraturen for den respektive bivirkningen med dens gjennomsnittlige median varigheten fra KN-177-studien. MSD anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus.

Pasientene i KN-177-studien tålte behandling med pembrolizumab i gjennomsnitt bedre, men hadde en betydelig lengre behandlingstid enn pasienter med kjemoterapibehandling. Dette gjør at QALY-tapet over tid er i samme størrelsesorden som ved komparatorbehandlingen (pembrolizumab: 0,008 vs komparator: 0,014 total tapte QALYs).

Tabell 13: Nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger (kilde: litteraturen)

Utility loss per adverse event					
Adverse event (grade 3+)	Disutility of adverse event (mean)	Disutility of adverse event (SE)	Duration of adverse event (days)	QALY loss per adverse event	Source
Anaemia	0,085	0,170	96,37	0,0224	Harrow et al. (2011)
Neutropenia	0,061	0,046	0,00	0,0000	Freeman et al. (2014)
Febrile neutropenia	0,061	0,046	5,36	0,0009	Freeman et al. (2014)
Diarrhoea	0,090	0,038	74,78	0,0184	Freeman et al. (2014)
Abdominal pain	0,069	0,012	82,47	0,0156	Doyle et al. (2008), chest pain
Nausea	0,080	0,062	159,04	0,0348	Freeman et al. (2014)
Vomiting	0,080	0,062	3,30	0,0007	Freeman et al. (2014)
Small intestinal obstruction	0,165		12,68	0,0057	Chu (2019)
Stomatitis	0,038	0,144	0,00	0,0000	Freeman et al. (2014)
Fatigue	0,080	0,062	243,89	0,0534	Freeman et al. (2014)
Asthenia	0,080	0,062	155,50	0,0341	Freeman et al. (2014)
Pneumonia	0,165		73,42	0,0332	Chu (2019)
Neutrophil count decreased	0,080	0,062	0,00	0,0000	Freeman et al. (2014)
Gamma-glutamyltransferase increased	0,080	0,062	581,93	0,1275	Freeman et al. (2014)
White blood cell count decreased	0,080	0,062	0,00	0,0000	Freeman et al. (2014)
Hyponatraemia	0,080	0,062	33,16	0,0073	Freeman et al. (2014)



Hypokalaemia	0,080	0,062	21,77	0,0048	Freeman et al. (2014)
Decreased appetite	0,080	0,062	0,00	0,0000	Freeman et al. (2014)
Dehydration	0,080	0,062	19,96	0,0044	Freeman et al. (2014)
Pulmonary embolism	0,165		133,10	0,0601	Chu (2019)
Hypertension	0,080	0,062	170,84	0,0374	Freeman et al. (2014)
Embolism	0,165		0,00	0,0000	Chu (2019)

### Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata som ble målt direkte i KN-177-studien er benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen. Verdiene for livskvalitetsdataene er presentert i

Tabell 14. Resultatene er presentert separat for hver behandlingsarm og det vises en samlet nyttevektsverdi for hver av helsetilstandene i modellen.

Tabell 14: Livskvalitetsdata fra KN-177-studien (kilde: MSD)

Patients	Pembrolizumab (N=141)					SoC (N=137)					Pooled (N=278)				
	n <sup>†</sup>	m <sup>‡</sup>	Mean	SE	95% CI	n <sup>†</sup>	m <sup>‡</sup>	Mean	SE	95% CI	n <sup>†</sup>	m <sup>‡</sup>	Mean	SE	95% CI
Progression free	137	751	0.843	0.008	(0.828, 0.857)	137	528	0.787	0.010	(0.767, 0.806)	274	1279	0.819	0.006	(0.808, 0.831)
Progression free no AE	127	625	0.852	0.008	(0.837, 0.867)	116	367	0.800	0.012	(0.776, 0.823)	243	992	0.833	0.007	(0.820, 0.845)
Progression free AE	41	126	0.796	0.025	(0.747, 0.845)	66	161	0.756	0.017	(0.723, 0.790)	107	287	0.774	0.014	(0.745, 0.802)
Progressed	53	168	0.750	0.020	(0.711, 0.789)	62	96	0.695	0.028	(0.640, 0.750)	115	264	0.730	0.016	(0.698, 0.762)

Key: CI, confidence interval; KN-177, KEYNOTE-177; SE, standard error; SoC, standard of care.  
Notes: n<sup>†</sup> = Number of subjects with non-missing EQ-5D score; m<sup>‡</sup> = Number of records with non-missing EQ-5D score; EQ-5D score during baseline is not included; Database cut-off date: 19 February 2020.

MSD har benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter for begge helsetilstander (PFS og PD) i sitt base case (Tabell 15).

Tabell 15: Nyttevekter bruk i MSDs base case

Health State	Pembrolizumab		SoC	
	Mean	SE	Mean	SE
Pre-progression	0.843	0.008	0.787	0.010
Post-progression	0.750	0.020	0.695	0.028
AE-related disutility	0.0308	-	0.0310	-

Key: SE, standard error; SoC, standard of care.

MSD begrunner bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter med at det er signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene i KN-177-studien. MSD antar videre at høyere nyttevekter i pembrolizumabarmen skyldes at denne behandlingen tilfører pasienten færre bivirkninger. Modellen tillater å utforske bruk av samlede nyttevekter.

#### Aldersjustering

MSD har aldersjustert alle nyttevekter som brukes i den helseøkonomiske modellen i tråd med Ara & Brazier 2010 (24) og Legemiddelverkets retningslinjer (23).

#### **Legemiddelverkets vurdering av helsenytte/tap**

Legemiddelverket anser det som en klar styrke at MSD har benyttet nyttevekter som er direkte innhentet fra den pivotale kliniske KN-177-studien i den helseøkonomiske analysen. MSD har aldersjustert nyttevektene i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Siden KN-177-studien ikke var designet for å fange nyttetap relatert til bivirkninger, hentet MSD disse tallene fra litteraturen. I litteraturkildene brukt av MSD er det noen bivirkninger som har svært høyt relativ nyttetap på grunn av den antatte varigheten. Legemiddelverket har ikke mulighet til å validere litteraturkildene, men vurderer overordnet at MSD var nødt til å bruke litteraturen for å kunne modellere nyttetapet knyttet til bivirkninger på en hensiktsmessig måte.

MSD har i utgangspunktet levert en enkel beregning av nyttevekter uten å ta hensyn til baseline - kovariater og gjentatte målinger per pasient. I tillegg indikerte mønsteret for manglende data at dataene er *missing at random* (MAR), dvs. at mangel på respons på EQ-5D-3L kan være avhengig av de observerte variablene eller baseline variablene. Enkle beregninger av nyttevekter ville gi et biased estimat.

Legemiddelverket ba om en mer kompleks modell for å beregne nyttevekter, i henhold i til Legemiddelverkets oppdaterte retningslinjer fra mai 2020 (23), som i teorien kan få mest mulig ut av innsamlet data. MSD leverte resultater fra en lineær *mixed* modell med 3 variabler: bivirkninger av grad 3+ AE (ja eller nei), helsetilstand (PFS eller PD) samt behandling mottatt (pembrolizumab vs kjemoterapi)..

Legemiddelverket vurderer at modelltypen er passende å bruke. Beskrivelsen av modellen var svært begrenset. MSD har ikke diskutert om forutsetningene bak modellen holder og hvorfor bare de tre variablene ble valgt. Modellen inkluderte ikke baseline nyttevekter eller påfølgende målinger per pasient som bør inkluderes da de sannsynligvis er relatert til manglende data. I stedet ser det ut til at bare to målinger over tid (ett ved progresjonsfritt og ett ved progresjon) per pasient er inkludert i modellen, noe som er tydelig underbruk av tilgjengelige data.

Samlet sett har den innsendte *mixed* modellen mange begrensninger, og det er klart at en mer avansert modell kan gi en bedre passform til dataene. Selv om den innsendte *mixed* modellen er langt fra ideell, er den i det minste bedre enn en enkel deskriptiv beregning av nyttevekter, da den gjør rede for gjentatte målinger (og korrelasjon) per pasient. Til tross for begrensningene, og på grunn av teoretiske fordeler, velger Legemiddelverket de *mixed* modellresultatene fremfor de enkle beregningene.

Legemiddelverket anerkjenner at behandling med pembrolizumab sammenlignet med dagens standard behandling har potensiale til å gi pasienten i gjennomsnitt økt nytte. Særlig gir pembrolizumab 2,1 flere udiskonterte leveår per pasient i Legemiddelverkets hovedanalyse. I tillegg får pasientene som får pembrolizumab gjennomsnittlig færre alvorlige bivirkninger (Grade 3-5 pembrolizumab: 21.6% vs. komparatorbehandling: 65.7%) og en mindre (tids-) krevende administrasjon sammenlignet med komparatorbehandlingen.

Gitt disse resultatene fra KN-177-studien er det overraskende at forskjellen i EQ-5D-3L nytteverdiene målt fra baseline til uke 18 (Tabell 14, Andre et al., 2021 (21)) ikke viser signifikante forskjeller mellom intervensjons- og komparatorbehandlingen. Siden KN-177-studien er en åpen studie, er det vanskelig å tolke forskjellene i nyttevekter som er knyttet til intervensjons- og komparatorarmen.

Legemiddelverket kan ikke godkjenne de behandlingsspesifikke nyttevektene som MSD opprinnelig sendte inn som var basert på en deskriptiv tilnærming (Tabell 15).

Hovedgrunnene til denne vurderingen er stort frafall som er større i komparatorarmen og et åpent studiedesign som diskuteres nedenfor:

- Stort og ulikt frafall

Legemiddelverket vurderer det som kritisk at det er et sterkt synkende antall pasienter, spesielt i komparatorarmen, som har besvart EQ-5D-3L i KN-177-studien. Av 142 pasienter i pembrolizumabarmen og 133 pasienter i komparatorarmen som svarte på EQ-5D-3L ved studiestart, er det bare 119 av 142 pasienter i pembrolizumabarmen og 58 av 133 pasienter i komparatorarmen som er igjen ved uke 9, og 72 av 142 pasienter i pembrolizumabarmen og 28 av 133 pasienter i komparatorarmen som er igjen ved uke 45. MSD begrunner frafallet med at det hovedsakelig skyldes at flere pasienter avslutter studien siden de har opplevd sykdomsprogresjon. Legemiddelverket er enig i at frafall som skyldes progresjon er naturlig i kliniske studier innen onkologi. Legemiddelverket mener at livskvalitetsdataene viser at frafallet i komparatorarmen skyldes flere grunner enn progresjon. For eksempel i uke 12 er det 22 pasienter (16 %) i komparatorarmen som mangler fra analysen fordi de har progrediert. Av de gjenværende pasientene var det 31 pasienter (22 %) som likevel ikke svarte på EQ-5D-3L (mot 7 % i pembrolizumabarmen).

Legemiddelverket vurderer det som en svakhet ved de innsendte livskvalitetsdata fra KN-177-studien at det er en betydelig andel manglende data fra uke 9 til uke 45 og at det er

- ulikt frafall i de to armene, med en større andel data som mangler i komparatorarmen
- at mange data som mangler i komparatorarmen skyldes feil gjort av sykehusansatte, andre årsaker eller at pasienten ikke har svart selv om hun møtte opp på sykehuset.

Dette fører til at livskvalitetsdata, spesielt i uke 9, er ubalanserte. Det er grunn til å anta at livskvalitetsdata fra pasientene i komparatorarmen er systematisk skeivfordelt siden de har færre oppfølgingsbesøk og flere feil ved datainnsamlingen førte til flere data som mangler i komparatorarmen enn i pembrolizumabarmen.

▪ Ikke-blindet-studiedesign

KN-177-studien var ikke-blindet og både helsepersonell og pasientene visste hvilken behandling pasienten fikk. Dette gjør tolkningen av forskjeller i nyttevektene mellom armene vanskeligere enn det er ved et blindet studiedesign. Legemiddelverket er klar over at administrasjonsmåten ikke egner seg til en blindet studiedesign.

Det er grunn til å tro at forskjellene i nyttevekter i KN-177-studien er sammensatt av blant annet faktiske forskjeller i behandlingseffekten og forskjeller som skyldes at pasienter i intervensjonsarmen har store forventninger til at den nye behandlingen er bedre enn komparatorbehandlingen. Med et åpent studiedesignet kan ikke disse to andelene kvantifiseres. Legemiddelverket mener derfor det er hensiktsmessig å være tilbakeholden med å tolke forskjeller i nyttevektene mellom armene som utelukkende relatert til behandlingseffekt.

Oppsummert taler følgende argumenter imot bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i både PFS og PD:

- KN-177-studien er en ikke-blindet studie, der pasientene var klar over hvilken behandling de fikk. Dermed kan forventningseffekter påvirke nyttevektene i de ulike armene.
- KN-177-studien ble det ikke observert en minimal klinisk relevant forskjell i nyttevektene for begge armer i uke 18 (21), noe som støtter bruk av samlede nyttevekter.
- Stort og skjevt fordelt frafall, som beskrevet over, tillater ikke å tolke forskjeller i nytte mellom armene utelukkende relatert til behandlingseffekt.
- Forskjellen i nytten som er knyttet til de ulike bivirkningsprofilene fanges opp i modellering av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Ville Legemiddelverket ha godkjent behandlingsspesifikke nyttevekter i PFS i tillegg til modellering av nyttetap knyttet til bivirkninger, regnes dette som en dobbelttelling av nyttetapet som er relatert til bivirkninger.

Legemiddelverket er uenig i MSDs bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i helsestadiene PFS og PD. Legemiddelverket har brukt samlede nyttevekter mellom armene i PFS og PD i sin hovedanalyse, som er beregnet basert på nyttevekter som kommer fra en *mixed* modell som har med variablene progresjonsstatus og bivirkninger. Legemiddelverket har videre lagt til grunn samlede nyttevekter i

beregningen av QALY-tap knyttet til bivirkninger. Legemiddelverket belyser innvirkningene av modellvalget i 4.2.3.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den helseøkonomiske hovedanalysen sammenlignes pembrolizumab med 1 av 6 mulige standard kjemoterapiregimer: mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab for pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft.

MSD har levert to helseøkonomiske modeller: En kohort-modell av typen *partitioned survival model* (PSM) som de bruker i sitt base case og en *semi-Markov state transition model* (STM) som MSD presenterer som en scenarioanalyse. Merverdien av semi-Markov state transition modellen er at den tillater å modellere sykdomsforløp som kombinerer medikamentell behandling med kirurgiske inngrep. Kliniske eksperter bekrefter at det kan være aktuelt å operere pasienter etter endt medikamentell behandling hvis en inoperabel svulst har blitt operabel som følge av behandlingen. Siden STM modellerer et sykdomsforløp som ikke er vanlig i norsk klinisk praksis og har færre parametere som er hentet direkte fra KN-177-studien, har Legemiddelverket valgt å ikke vurdere denne modellen nærmere. MSD har selv valgt PSM i sitt base case siden de i likhet med Legemiddelverket vurderte at kirurgiske inngrep under et behandlingsforløp for denne pasientpopulasjonen er sjeldent i norsk klinisk praksis. Resultater fra KN-177 studien bekrefter også at det kun ville vært aktuelt for et fåtall pasienter.

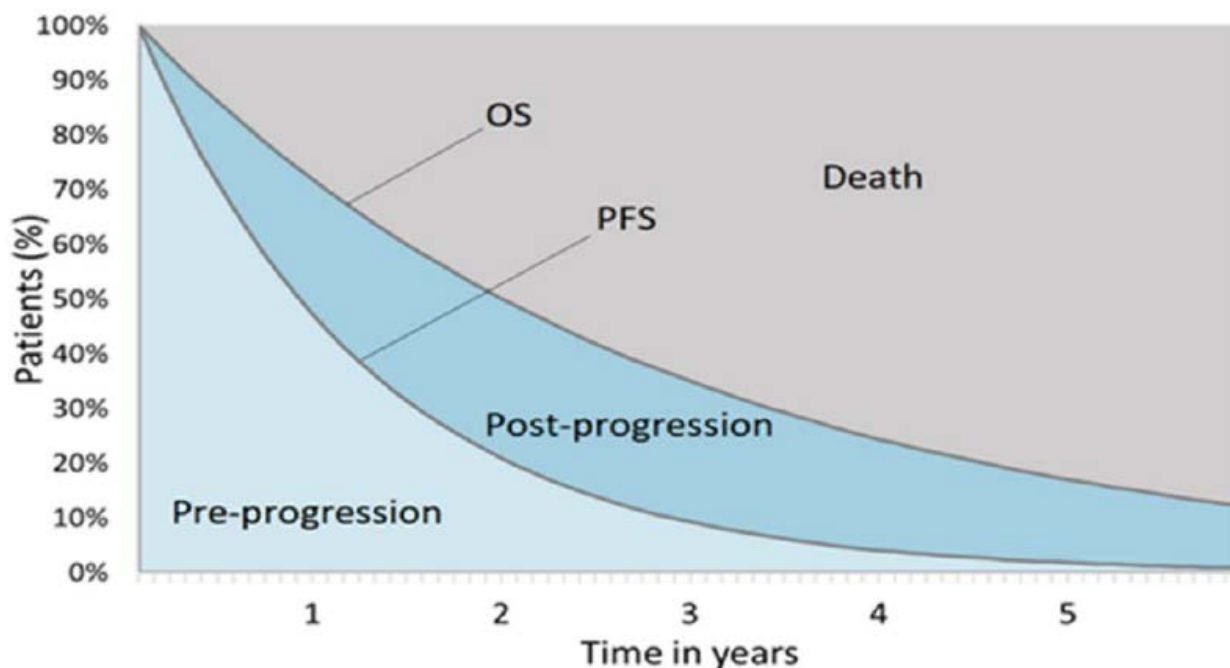
Følgende avsnitt beskriver derfor kun PSM som MSD bruker i sitt base case og Legemiddelverket bruker i sin hovedanalyse.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

MSD har levert en kostnadseffektivitetsmodell utviklet for studiedata fra KN-177-studien.

Modellen er tilpasset norske forhold. Den innleverte helseøkonomiske analysen er gjennomført ved hjelp av en tilhørende kohort-modell av typen *partitioned survival model* (PSM). PSM har tre helsetilstander: progresjonsfri overlevelse (PFS), progrediert sykdom (PD) og død. Figur 19 under gir en skjematisk presentasjon av modellen.



Figur 19: Partitioned Survival modell (kilde: MSD)

Den innsendte helseøkonomiske modellen er av typen PSM. Denne typen modell estimerer antall pasienter som til enhver tid oppholder seg i en av de tre helsestadiene (PFS, PPD eller død). Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorizonten. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse;

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

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

Parametriseringen av PFS og OS er oppsummert og vurdert i kapittel 3.4.1. Stadiespesifikke nyttevekter (3.4.3), legemiddelkostnader, administrasjons- og bivirkningskostnader (4.1.2) er tilknyttet alle helsetilstandene.

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

### Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. PSM benyttes normalt for modellering av onkologiske produkter. Strukturen og tilhørende metode er mye benyttet i tidligere metodevurderinger, er godt kjent fra litteraturen og Legemiddelverket har vurdert den som hensiktsmessig tidligere. Innsendt modell er fleksibel og transparent, og Legemiddelverket har muligheter til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår i analysen. Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

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

Modellen benytter en ukentlig sykluslengde med halvsykluskorrigering. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidshorizonten i modellen er satt til 25 år, med mulighet for å utforske kortere tidshorisonter.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar MSD sine valg angående analyseperspektivet, diskonteringsrate, syklusrate og tidshorizont.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

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

Legemiddelverket har ikke vurdert følgende kostnader i detalj

- Kostnader knyttet til oppfølging/monitorering av sykdommen
- Kostnader knyttet til kirurgi
- Testkostnader, siden de verken er brukt i MSDs base case eller i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har akseptert MSDs antakelser angående disse kostnadene siden pembrolizumab har blitt vurdert en rekke ganger før. Disse parametere kan imidlertid ikke brukes i framtidige metodevurderinger uten videre vurdering.

#### Direkte kostnader

##### Legemiddelkostnader

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

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

- **Komparator:** Kjemoterapi i seks ulike kombinasjonsbehandlinger (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab) gis avhengig av pasientens kroppsvekt og kroppsoverflate. MSD bruker «methods of moments» for å beregne dosering og svinn til cetuximab og bevacizumab, og antar vial sharing for de andre, billigere, legemidlene som er del av komparatorbehandlingen.

MSD har brukt fordeling av kombinasjonsbehandlinger i KN-177-studien for å beregne kostnader i komparatorarmen.



Legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er hentet fra Legemiddelverkets nettsider og er basert på maksimal AUP ekskludert merverdiavgift per 15.09.2021 (Tabell 16).

Tabell 16: Enhetskostnader inkludert i modellen. Maks. AUP uten mva per 15.09.2021. NOK.

Treatment	Size	Cost Per Pack (excl. VAT)
Pembrolizumab	1 vial x 100 mg/vial	Kr 30,375.36
Fluorouracil	20 ml x 50 mg/ml	Kr 75.92
	50 ml x 50 mg/ml	Kr 146.32
	10 ml x 50 mg/ml	Kr 52.48
	100 ml x 50 mg/ml	Kr 263.68
Calcium folinate	100 ml x 10 mg/ml	Kr 3,318.56
Oxaliplatin	10 ml x 5 mg/ml	Kr 1,798.72
	20 ml x 5 mg/ml	Kr 3,568.40
	40 ml x 5 mg/ml	Kr 7,107.76
Irinotecan	5 ml x 20 mg/ml	Kr 1,469.92
	15 ml x 20 mg/ml	Kr 4,351.76
	2 ml x 20 mg/ml	Kr 611.28
	25 ml x 20 mg/ml	Kr 7,233.68
Cetuximab	20 ml x 5 mg/ml	Kr 1,878.16
	100 ml x 5 mg/ml	Kr 9,274.72
Bevacizumab	4 ml x 25 mg/ml	Kr 2,865.12
	16 ml x 25 mg/ml	Kr 10,704.16
Panitumumab	5 ml x 20 mg/ml	Kr 3,787.68
	20 ml x 20 mg/ml	Kr 15,063.76
Capecitabine	60 tablets x 150 mg	Kr 289.92
	120 tablets x 500 mg	Kr 1,754.56
Nivolumab	1 vial x 240 mg/vial	Kr 25,716.64

I intervensjonsarmen er behandlingsvarigheten basert på KN-177-studien, der pasientene har fått behandling i opptil 35 sykluser eller inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet/bivirkninger. I tillegg til behandlingsvarighet, er det tatt høyde for etterlevelsen tilsvarende KN-177-studien ved beregning av legemiddelkostnadene. Det er mulig for Legemiddelverket å endre etterlevelsen i innsendt modell. I komparatorarmen, der pasientene behandles med ulike kombinasjoner av kjemoterapier, er behandlingsvarighet for alle legemidlene framskrevet etter observert ToT fra KN-177-studien. Etterlevelsen som registrert i KN-177-studien vises i Tabell 17.

Tabell 17: Etterlevelse (kilde: MSD)

Administered Versus Expected Doses	Mean	SD
Pembrolizumab	96.5%	8.1%
SoC	88.6%	12.0%

Key: KN-177, KEYNOTE-177; SD, standard deviation; SoC, standard of care.  
Source: KN-177.

### Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene utgjør en vesentlig del av de totale kostnadene, og endringer knyttet til legemiddelbruken har stor betydning for den helseøkonomiske analysen. De totale legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er avhengig av behandlingsvarighet og etterlevelse. Samtlige av legemidlene i analysen har også LIS-priser, og Legemiddelverket benytter disse i hovedanalysen med LIS-AUP. Legemiddelverket har altså to hovedanalyser – én med maks. AUP og én med LIS-AUP.

Legemiddelverket godtar MSDs modellering av legemiddelkostnader.

### Administrasjonskostnader

I tillegg til legemiddelkostnadene er kostnader forbundet med administrasjon inkludert i den helseøkonomiske modellen. I modellen er det angitt at både intervensjons- og komparatorbehandlingen administreres intravenøst. Administrasjonskostnadene er avhengig av kompleksiteten på gjennomføringen av IV-behandlingen. Intervensjonsbehandlingen krever bare kortvarig og enkel IV-administrasjon. Komparatorbehandlingen derimot er svært kompleks med tid- og ressurskrevende IV-administrasjon som består av kombinasjons IV-administrasjon på sykehuset og bruk av en bærbar infusjonspumpe som pasienten tar med hjem og som må fjernes på sykehuset etter behandlingen. Selv om intervensjonen er assosiert med en enkel IV-kostnad og komparator med en kompleks IV-kostnad, har MSD valgt å bruke samme kostnad på kr 3039 i begge studiearmene. MSD bruker denne kostnaden bare én gang per behandlingsdag, også i tilfeller der pasienten får flere IV-behandlinger på samme dag. Intervensjonen og komparatorbehandling har dermed samme administrasjonskostnad på kr 3039 i modellen. MSD vurderer dette som en sterk undervurdering av administrasjonskostnadene i komparatorarmen. De begrunner valget med at de mangler data på faktisk ressursbruk knyttet til komparatorbehandlingen.

### Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Legemiddelverket vurderer at administrasjonskostnadene mellom intervensjons- og komparatorbehandling er forskjellige i klinisk praksis. Komparatorbehandlingen krever mer ressurser enn intervensjonsbehandlingen, noe som ikke er modellert i modellen. MSD har valgt å forenkle ved å bruke samme administrasjonskostnad til enkel og kompleks IV-behandling. Administrasjonskostnaden er i tråd

med Legemiddelverkets enhetskostnadsbase (25). Legemiddelverket er enig med MSD i at dette medfører en undervurdering av administrasjonskostnadene i komparatorarmen.

Endringer i administrasjonskostnadene er ikke utslagsgivende for resultatet i modellen og Legemiddelverket har derfor valgt å benytte kostandene knyttet til administrasjon av intervensjons- og komparatorbehandling i MSD sitt base case, men understreker at disse ikke er validert til bruk i fremtidige metodevurderinger.

### Kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen avhenger av hvilken helsetilstand pasientene oppholder seg i den helseøkonomiske modellen. Frekvensen på ressursbruken er hentet fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (3). MSD antar at kostandene knyttet til oppfølging/monitorering er de samme uavhengig av hvilken behandling pasienten får.

Tabell 18 oppsummerer kostnader som er knyttet til oppfølging og monitorering i den aktuelle pasientgruppen og kildene de er hentet fra.

Tabell 18: Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av CHC som er inkludert i den helseøkonomiske modellen fra MSD.

Resource	Unit Costs	Reference	Description
Consultant outpatient appointment	Kr 1,970	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. (69)	DRG 906A
Tumour marker test	Kr 62	Lovdata. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling hos lege.(88)	HELFO takst 1E
Consultant primary care appointment	Kr 160		HELFO takst 2ad Consultance primary care
CT scan	Kr 3,490	Unilabs. Prisliste.(89)	CT scan colon
Colonoscopy	Kr 3,161	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. 2020 (69)	DRG 7100 Koloskopi

Key: CT, computerized tomography; DRG, Diagnosis-related group

Tabell 19 oppsummerer kostnader som er knyttet til oppfølging og monitorering per syklus i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 19: Ukentlige monitoreringskostnader (kilde: MSD)

Resource	Description	Partitioned Survival and State Transition Models
		Pre-Progression
		Weekly Costs for Intervention
Consultant outpatient appointment	One at month 1	Kr453.00
Tumour marker test	One at month 1	Kr14.26
	One every 6 months up to 5 years	Kr 2.38
Consultant primary care appointment	One every 1 month, from month 2	Kr36.80
CT scan	One every 6 months up to 5 years	Kr133.77

\* Note: For colonoscopy, the cost of kr3,161 is applied in the model after 5 years of surgery, as a one-time cost

### Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Det hadde vært å foretrekke at anslag gjort rundt ressursbruken ved å følge opp pasientene som gjennomgår behandling, hadde vært direkte estimert gjennom det som er observert i KN-177-studien. Den anvendte tilnærmingen er imidlertid utbredt for å estimere kostnader og ressursbruk. De respektive kostnadene i Tabell 18 og Tabell 19 modelleres på bakgrunn av helsetilstand (PFS og PD), og skiller ikke på behandlingsarm. Kostnader for oppfølging/monitorering har ikke blitt vurdert i detalj av Legemiddelverket og kan ikke uten videre brukes i framtidige metodevurderinger. Legemiddelverket valgte å bruke MSDs kostnadsposter og frekvenser i mangel på bedre estimater.

### Kostnader knyttet til kirurgi

Kostnader knyttet til kirurgi henter MSD fra Helsedirektoratets Regelverk for Innsatsstyrt Finansiering (26) og en studie fra Joranger og kollegaer (27). Andel pasienter som får kirurgi i intervensjons- og kontrollarmen i den helseøkonomiske modellen er hentet fra KN-177-studien (Tabell 20). Samtlige kostnader som knyttes til kirurgi anvendes 12 uker etter behandlingsstart i modellen. Dette er tidsrammer der de fleste pasienter får kirurgi i England ifølge NICE vurdering TA439 (28).

Tabell 20: Kostnader for kirurgi fra KN-177-studien

Treatment	Surgery Rate	Calculated Surgery Costs
Pembrolizumab	9.2%	Kr 33,097
SoC	8.4%	Kr 30,533

Key: SoC, standard of care.  
Note: \*Assumed same as SoC.

### Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til kirurgi

Kliniske eksperter bekreftet for Legemiddelverket at legemiddelbehandling ikke kombineres med kirurgi i norsk klinisk praksis i den aktuelle pasientpopulasjonen, men det kan være aktuelt å operere pasienter etter endt medikamentell behandling hvis en inoperabel svulst har blitt operabel som følge av behandlingen. Legemiddelverket velger likevel å inkludere kostnader for kirurgi siden den helseøkonomiske modellen tar med effekten av kirurgi. Dermed tar hovedanalysen til Legemiddelverket hensyn til både effekt og kostnad av kirurgi. Siden både andel pasienter og kostnader knyttet til kirurgi er ganske lik i de to armene (Tabell 20), skal dette valget ikke ha stor innflytelse på IKER. Kostnader knyttet til kirurgi har ikke blitt vurdert av Legemiddelverket og kan ikke benyttes i framtidige metodevurderinger.

### Bivirkningskostnader

Kostnader knyttet til bivirkninger er basert på forekomsten av bivirkninger av grad 3 eller høyere i KN-177-studien - alle bivirkninger med forekomst over  $\geq 5\%$  er inkludert. Kostnadene er beregnet på bakgrunn av frekvensen fra KN-177-studien Tabell 8. Tabell 21 viser tilhørende kostnadsvekting for de ulike DRG-vektene fra Helsedirektoratets Regelverk for Innsatsstyrt Finansiering (26).

Tabell 21: Bivirkningskostnader brukt i MSD sin modell

Adverse Event (Grade 3+)	Unit Cost(69)	Description [DRG]
Anaemia	Kr 42,647	DRG 395
Neutropenia	Kr 41,502	DRG 399
Diarrhoea	Kr 23,316	DRG 183
Abdominal pain	Kr 2,290	DRG 906C
Fatigue	Kr 28,309	DRG 464
Neutrophil count decreased	Kr 5,634	DRG 816P
Hyponatraemia	Kr 31,608	DRG 297
Hypokalaemia	Kr 31,608	DRG 297
Hypertension	Kr 25,836	DRG 134

De totale bivirkningskostnadene, fordelt på behandling, er presentert i Tabell 22. Disse kostnadene trekkes fra som en engangskostnad i modellen.

Tabell 22: Totale kostnader for bivirkninger, fordelt på behandlingen som i MSDs base case

Treatment	Median treatment duration (months)	One-off AE Cost
Pembrolizumab	13.3	Kr 8,951.83
SoC	8.0	Kr 26,370.25

Key: AE, adverse event; SoC, standard of care.  
\* Assumed same as SoC

### Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

I komparatorarmen påløper en mer enn tre ganger så høy kostnad knyttet til håndtering av bivirkninger sammenlignet med intervensjonsbehandlingen med pembrolizumab. Dette samsvarer med bivirkingsprofilen beskrevet i 3.4.2. Legemiddelverket godtar MSDs modellering av bivirkningskostnadene.

### Testkostnader

MSD har ikke tatt med testkostnader i sitt base case. MSI-testing og dMMR-testing er en del av rutinebehandling for alle pasienter med metastatisk kolorektal kreft som er aktuelle for behandling med immunterapi. Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket og MSD har vært i kontakt med. Det er mulig å utforske testkostnader ved å bruke en kostnadsproxy i modellen som er basert på svenske testkostnader (justert for SEK-NOK-rate).

### Legemiddelverkets vurdering av testkostnader

Legemiddelverket godkjenner at MSD ikke har tatt med testkostnader i denne metodevurderingen. Testkostnadene har ikke blitt vurdert av Legemiddelverket og kan ikke benyttes uten videre validering i framtidige metodevurderinger.

### Etterfølgende behandling ved progresjon:

Legemiddel- og administrasjonskostnader for etterfølgende behandlinger er inkludert i modellen. Antakelsene knyttet til dosering, administrasjonsmåte, enhetskostnader og etterlevelse fulgte samme prinsipp som ved beregning av legemiddelkostnadene presentert i Tabell 16 og Tabell 17.

Andel pasienter som fikk etterfølgende behandling er basert på studiedata fra KN-177. MSD har justert for overkrysning i komparatorarmen med *two-stage method* (Tabell 23).

Tabell 23: Andel pasienter som har progrediert og får etterfølgende behandling; two-stage crossover justering. (kilde:KN-177)

Subsequent treatment	% received by pembrolizumab patients	% received by SoC patients	Mean treatment duration (weeks)
No second-line treatment	46.3%	16.8%	NA
mFOLFOX6	13.2%	6.9%	20.16
FOLFIRI	10.0%	8.2%	20.16
mFOLFOX6 + cetuximab	1.6%	0.0%	20.16
FOLFIRI + cetuximab	1.3%	0.0%	20.16
mFOLFOX6 + bevacizumab	15.6%	30.9%	20.16
FOLFIRI + bevacizumab	11.9%	37.1%	20.16

Key: KN-177, KEYNOTE-177; NA, not applicable; SoC, standard of care.  
Source: KN-177.

Kostnader knyttet til etterfølgende behandling som MSD brukte i sitt base case vises i Tabell 24. Kostnadene ble tilført som en engangskostnad for alle pasienter som progredierte for første gang.

Siden pembrolizumab ikke er godkjent behandling i norsk klinisk praksis har MSD lagt inn kostnader til nivolumab for pasientene som har fått pembrolizumab etter de har progrediert i KN-177-studien (Tabell 24). Dette ble gjort på bakgrunn av at nivolumab blir benyttet på gruppeunntak i andrelinje.

Tabell 24: Kostnader til etterfølgende behandling brukt i MSD sitt base case

Second-line Treatment	Pembrolizumab		SoC	
	Acquisition	Administration	Acquisition	Administration
mFOLFOX6	kr9,570	kr3,574	kr4,996	kr1,866
FOLFIRI	kr6,615	kr2,723	kr5,439	kr2,239
mFOLFOX6 + cetuximab	kr4,018	kr893	kr0	kr0
FOLFIRI + cetuximab	kr2,977	kr681	Kr0	kr0
mFOLFOX6 + bevacizumab	kr26,839	kr4,244	kr53,092	kr8,395
FOLFIRI + bevacizumab	kr19,646	kr3,233	kr61,210	kr10,074
Nivolumab	kr0	kr0	kr0	kr0
<b>Total</b>	<b>kr85,013.39</b>		<b>kr147,310.79</b>	

Behandlingsvarighet for etterfølgende behandling er basert på KN-177-studien. MSD har valgt å slå sammen behandlingens lengden for begge armer for å kunne basere beregningen på nok pasienter. Samlet behandlingens lengde som brukes i MSD sitt base case er 311 dager for PD1/PD-L1 behandling og 141 dager for behandling med kjemoterapi.

### Legemiddelverkets vurdering av etterfølgende behandling

Legemiddelverket justerer ikke for *crossover* (dvs. behandlingsbytte fra kjemoterapiarmen til pembrolizumab) i sin hovedanalysen. Grunnen til det er at crossover i KN-177-studien vurderes å samsvare med forventet norsk klinisk praksis. Tabell 25 viser andel pasienter som får etterfølgende behandling i KN-177-studien uten justering for overkryssing.

Tabell 25: Andel pasienter som har progrediert og får etterfølgende behandling; uten crossover justering. (kilde:KN-177)

Subsequent treatment	% received by pembrolizumab patients	% received by SoC patients	Mean treatment duration (weeks)
No second-line treatment	46.3%	16.8%	NA
mFOLFOX6	11.1%	2.0%	20.16
FOLFIRI	8.4%	2.4%	20.16
mFOLFOX6 + cetuximab	1.4%	0.0%	20.16
FOLFIRI + cetuximab	1.1%	0.0%	20.16
mFOLFOX6 + bevacizumab	13.2%	8.9%	20.16
FOLFIRI + bevacizumab	10.0%	10.7%	20.16
Pembrolizumab	8.5%	59.3%	44.54

Key: KN177, KEYNOTE-177; NA, not applicable; SoC, standard of care.  
Source: KN177.



Legemiddelverket har endret kostnader og behandlingssyklus til etterfølgende behandling i intervensjonsarmen fra nivolumab til pembrolizumab i samsvar med KN-177-studien for å gjenspeile premissene for effektdataene fra KN-177-studien. Legemiddelverket forutsetter at pembrolizumab vil bli benyttet i eventuell påfølgende behandling hvis metoden blir besluttet tatt i bruk. I komparatorarmen bruker Legemiddelverket kostnader og behandlingssyklus til nivolumab siden pasienter som progredierer fra kjemoterapi i norsk klinisk praksis får nivolumab på gruppeunntak (3.3).

Legemiddelverket har vurdert forenklingene som MSD har antatt angående behandlingsslengde for etterfølgende behandling i modellen. Legemiddelverket aksepterer bruk av samlet behandlingsslengde for begge studiearmene. Bruk av samlet behandlingsslengde fører til en liten overestimering av kostnader for etterfølgende behandling i pembrolizumabarmen og en undervurdering av kostnader for etterfølgende behandling i komparatorarmen, men gir ikke noe betydelig utslag i IKER.

#### Kostnader i forbindelse med livets slutt

Det er benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsbase (25). Basert på antagelser om 14 dagers palliativ behandling i forbindelse med livets slutfase, er det beregnet en engangskostnad i den helseøkonomiske modellen på 59 001 NOK som er tilskrevet alle pasientene som dør.

#### Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Legemiddelverket godtar MSDs modellering og inputverdier forbundet med livets slutt.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

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

Tabell 26: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i NOK. Basert på maks. AUP per 15.09.2021 uten mva. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 350 326	619 003	731 323
Totale QALYs	4,412	1,968	2,445
Totale leveår	5,510	2,731	2,779
Merkostnad per vunnet QALY			299 166
Merkostnad per vunnet leveår			263 192

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har vurdert den innsendte helseøkonomiske modellen basert på IA2, og forutsetningene for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i MSDs base case analyse, bortsett fra følgende:

- Endret gjennomsnittlig alder i den aktuelle pasientpopulasjonen fra 61,2 år til 75 år
- Har ikke justert for crossover (dvs. behandlingsbytte fra kjemoterapi til pembrolizumab)
- Endret beregningsmetode til nyttevekter fra en enkel deskriptiv modell til en mixed modell som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient
- Benyttet samlede nyttevekter for begge armer i PFS og PD i stedet for behandlingsspesifikke nyttevekter per tilstand
- Endret kostnader til etterfølgende behandling fra nivolumab til kostnader for pembrolizumab i intervensjonsarmen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

*Tabell 27: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks. AUP per 15.09.2021 uten mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient, Diskonterte tall.*

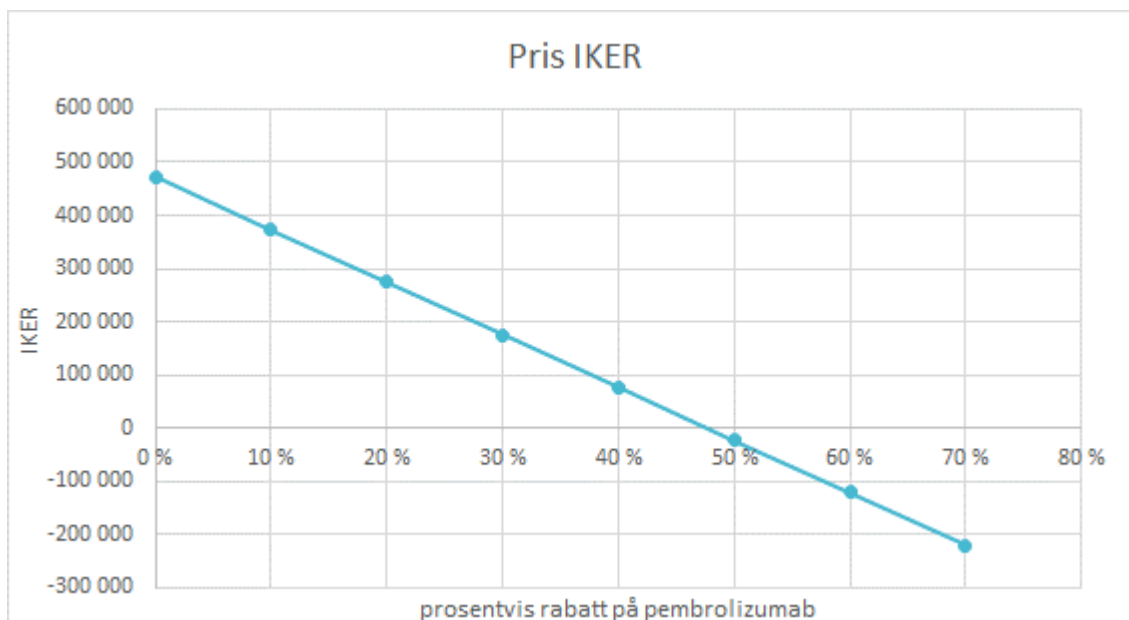
	Pembrolizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 409 818	869 121	540 698
Totale QALYs	4,006	2,857	1,149
Totale leveår	5,379	3,937	1,442
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			470 440
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			375 023

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

#### Sensitivitetsanalyser

MSD har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i MSD sitt base case analyse er nyttevektene knyttet til progrediert sykdom og kostnader til etterfølgende behandling i komparatorarmen.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer vises i Figur 20.



Figur 20: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på pembrolizumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP uten mva. per 15.09.2021 for alle legemidler som inngår i analysen).

### Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 28.

Tabell 28: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (maksimal AUP per 15.09.2021) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer (parameterne under er satt inn som eksempler her)	Se [4.2.2] for alle endringer	-	470 440	
1	Crossover adjustment		Two-stage method	370 692 (-99 748)	
2	Crossover adjustment		RPSFTM	482 639 (+12 199)	
3	Gjennomsnittsalder til pasientpopulasjonen		61,2 år	411 828 (-58 612)	
4	OS ekstrapolering		Piecewise exponential for Soc and piecewise Weibull for pembrolizumab	315 468 (-154 972)	
5	OS ekstrapolering		Piecewise weibull for both arms	453 297 (-17 143)	
6	OS ekstrapolering		One-piece exponential for SoC and piecewise exponential for pembrolizumab	391 770 (-78 670)	
7	Modellering av samlede nyttevekter: deskriptiv vs mixed modell		Deskriptiv modell	454 993 (-15 447)	
8	Etterfølgende behandling		Ingen rebehandling med pembrolizumab i pembrolizumabarmen	420 343 (-50 097)	

De fleste alternative plausible scenariene har liten innvirkning på IKER. Det er bare scenario 1 *crossover adjustment* og scenario 4 & 6 *parametrisering av OS* som har innvirkning på IKER som fører til en endring større enn +/- 60 000 NOK.

I scenario 1 der det justeres for crossover med two-stage metoden reduseres IKER med rundt 100 000 NOK basert på maks AUP per 15.09.2021.

I scenario 4 der ekstrapolering av OS endres til piecewise Weibull i pembrolizumabarmen reduseres IKER med rundt 155 000 NOK basert på maks AUP per 15.09.2021.

Og i scenario 6 der ekstrapolering av OS endres til one-piece exponential i komparatorarmen reduseres IKER med rund 80 000 NOK basert på maks AUP per 15.09.2021.

Andre sannsynlige antakelser evaluert i scenarioanalysene viser for det meste en lavere IKER.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab sammenlignet med SoC:

470 440 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med legemiddelpriser basert på maks AUP uten mva per 15.09.2021.

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

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet leveår (LY) for pembrolizumab sammenlignet med SoC:

375 023 NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser basert på maks AUP uten mva. per 15.09.2021.

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

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 62 mill NOK inkl mva i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er andre år etter innføringen. Med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP inkl. mva.) vil det være ca. NOK med ■ mill NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda (pembrolizumab) vil være om lag 60 mill NOK inkl mva i det året med størst budsjettvirkning, som er andre året etter innføring. Med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP inkl. mva.) vil det være ca. ■ mill NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er noe lavere siden innføring av Keytruda kan føre til lavere administrasjonskostnader og kostnader knyttet til behandling av bivirkninger sammenlignet med dagens standardbehandling.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

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

For utdypende redegjørelser vises det til Appendiks 2.

## 6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

Grunnlaget for studier av PD-1-hemmere som pembrolizumab i kreftformer med MSI-H/dMMR fenotype, er at disse karakteriseres av en høy mutasjonsbyrde og tumorspesifikke noeantigener som kan gjenkjennes av pasientens immunsystem. Denne spesifikke immunbiologien, med et tumormikromiljø som i tillegg er assosiert med oppregulering av immunsjekkpunkter (som PD-1) som hemmer immunresponsen, kan gi et gunstig utgangspunkt for behandling med immunsjekkpunktshemmere. Per i dag er PD-1 hemmere benyttet i den aktuelle kreftformen i andrelinjebehandling på gruppeunntak. Det er også utstrakt inklusjon av pasienter i aktuelle studier hvor de blant annet kan behandles med ipilimumab og nivolumab (to ulike immunsjekkpunktshemmere) i førstelinje. Norske klinikere uttrykker at deres kliniske erfaring tilsier at det går svært dårlig med denne gruppen pasienter hvis de ikke får tilbud om immunterapi, i tillegg henvises det til studieinkludering av disse pasientene i handlingsprogrammet. En utfordring med å ta i bruk dette behandlingsprinsippet har, frem til publisering av resultatene fra KN-177-studien, vært enarmende fase II studier som begrenser muligheten til å etablere relativ effekt av immunsjekkpunktshemmerne. PD-1 hemmere har heller ikke hatt markedsføringstillatelse i metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft i Europa før det forelå resultater fra KN-177-studien.

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse tatt utgangspunkt i dagens behandlingssituasjon hvor immunsjekkpunktshemmere kan benyttes til behandling i andrelinje, dette sammenfaller med behandlingen gitt i KN-177-studien. Pasientene i KN-177-studien som ble randomisert til komparatorarmen kunne behandles med pembrolizumab ved progresjon på kjemoterapi. 59 % av pasientene i komparatorarmen ble behandlet med en immunsjekkpunktshemmer ved progresjon (enten eller utenfor studien). Den helseøkonomiske modellen gir mulighet for å gjøre justeringer for *crossover* for å konstruere en komparatorarm som skal simulere en behandlingssituasjon hvor kjemoterapi er eneste tilgjengelig behandlingalternativ. En slik behandlingssituasjon ville gitt en lavere effekt og en lavere pris for komparator. Ved å korrigere for *crossover* medfører det en rekke justeringer som gir usikkerhet til de helseøkonomiske analysene. Siden komparatorarmen i KN-177-studien reflekterer dagens behandlingssituasjon, har Legemiddelverket lagt resultatene fra PFS og OS direkte fra ITT populasjonen fra studien til grunn i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket bemerker at en svakhet med denne tilnærmingen er at de helseøkonomiske analysene undersøker kostnadseffektivitet av å benytte pembrolizumab i førstelinje fremfor andrelinje. I norsk klinisk praksis får pasienter tilgang til en immunsjekkpunktshemmer (nivolumab) i andrelinjebehandling på gruppeunntak. Om denne behandlingen er kostnadseffektiv er ikke kjent, siden den ikke har blitt metodevurdert. Måten Legemiddelverket har håndtert dagens behandlingssituasjon i denne metodevurderingen må derfor anses som en forenkling.

Prognosen observert i komparatorarmen i KN-177-studien kan ikke antas å reflektere prognosen pasientene ville hatt hvis de ikke hadde muligheten til å bli behandlet med en immunsjekkpunktshemmer. Norske klinikere refererer til prognoser på overlevelse på under ett år (se kapittel 3.1), ved forespørsel om hva som ville vært antatt prognose for de aktuelle pasientene uten behandling med immunterapi. Legemiddelverket bemerker at en slik naiv sammenlikning medfører svært stor usikkerhet.

Legemiddelverket har gjort en forenklet scenarioanalyse med justering for crossover ved bruk av to ulike metoder. En slik analyse gjør det mulig å undersøke endringer i IKER i en situasjon der bare kjemoterapibehandling hadde vært tilgjengelig, det vil si et scenario av norsk klinisk praksis uten gruppeuntaket i andrelinje. Disse scenarioanalysene viser henholdsvis en minimal økning i IKER i det ene scenarioet og en kraftig reduksjon i IKER i det andre scenarioet med beregninger gjort med maksimal AUP per 15.09.2021 (4.2.3). Med LIS priser gir justeringer for crossover en økning i begge scenarier. Ved et scenario hvor det justeres for crossover, slik at analysen kun legger tilgjengelighet av kjemoterapibehandling til grunn, vil også APT og beregnet alvorlighet øke. Modelleringen for justering for crossover er ikke validert av Legemiddelverket og scenariene kan kun ansees som anslag på hvor en IKER kunne befinne seg. Legemiddelverket anser disse scenarioanalysene som svært usikre, men presenterer dem som supplerende informasjon til beslutningstakeren.

#### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Resultatene fra KN-177 studien viser at pembrolizumab har bedre effekt på PFS sammenliknet med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Effekten på totaloverlevelse er imidlertid usikker på grunn av umodne data, men er i favør av pembrolizumab. MSD har analysert det siste planlagte datakuttet i KN-177-studien.

Pembrolizumab gitt som førstelinjebehandling ga:

- økt livslengde i den helseøkonomiske modellen på 1,4 leveår (diskontert) for pasienter som får pembrolizumab framfor SoC og en QALY-gevinst på 1,1 QALYs (diskontert) ved behandling med pembrolizumab framfor SoC i førstelinje,
- og færre alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (Grad 3-5: pembro: 21.6% vs. SoC: 65.7%) og mye mindre (tids-) krevende administrasjon av pembrolizumab sammenlignet med komparatorbehandlingen.

#### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Pembrolizumab er et dyrt legemiddel sammenlignet med dagens standardbehandling til den aktuelle pasientgruppen. Samtidig viser pembrolizumab lovende effekt gjennom resultatene fra KN-177 studien og fører til besparelser når det gjelder administrasjonskostnader på sykehusene.

Legemiddelverket brukte en helseøkonomisk modell basert på resultater fra interimanalyse 2 (IA2) til vurdering av kostnadseffektivitet og effektdata fra *final analysis* (FA) for å validere resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket godtar en slik pragmatiske løsning fordi det å oppdatere modellen med data fra FA ikke ville endret vurderingen av prioriteringskriteriene for nytte, ressursbruk og alvorlighet.

Beregnet IKER er på 470 440 NOK basert på Legemiddelverkets hovedanalyse (IA2) og maksimal AUP. Basert på rabatterte legemiddelpriser (LIS-AUP) ligger IKER på [REDACTED] NOK.



#### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket brukte en kvantitativ tilnærming for å beregne alvorligheten til metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft som kalles absolutt prognosetap (APT). APT i denne metodevurderingen er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av å ha metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft med SoC i form av ulike kjemoterapier som eneste behandlingsalternativ i første linje og tilgang til immunterapi i andre linje.

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap (APT) på om lag 6 QALYs.

#### Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket trekker frem særlig to momenter som kan drøftes for å belyse usikkerhet i denne metodevurderingen; (1) overførbarheten av studiepopulasjonen til populasjonen i norsk klinisk praksis og (2) valg av datakutt for effektestimater.

Pasientene i KN-177-studien er yngre og friskere enn de som beskrives som den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis, dette gir en usikkerhet i overførbarheten av resultatene som er observert i studien til det som kan forventes i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har benyttet IA2 datakuttet i de helseøkonomiske analysene. De siste datakuttet, FA, bekrefter resultatene fra IA2 og indikerer en forsterket antagelse om effekt av pembrolizumab gjennom en reduksjon i HR for OS. Legemiddelverket har derfor etterfulgt MSDs anmodning om å kunne benytte resultater fra IA2 i de helseøkonomiske beregningene. En oppdatering til FA ville antagelig gi en bedre helseøkonomisk effekt enn det som er beregnet.

Utover dette har Legemiddelverket gjort flere forenklinger i denne vurderingen. Forenklingene som gjelder parametere knyttet til ressursbruk rettfærdiggjøres på bakgrunn av at pembrolizumab er vurdert av Legemiddelverket en rekke ganger tidligere. Konsekvensen av denne tilnærmingen er at en del input i den helseøkonomiske modellen ikke er validert av Legemiddelverket. Dette gir noe økt usikkerhet til analysen og medfører at Legemiddelverket ikke godtar de uvaliderte parameterne i senere metodevurderinger.

#### Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Budsjettkonsekvensene som Legemiddelverket har beregnet tar ikke hensyn til kostnadene som belaster spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett knyttet til gruppeunntaket for bruk av PD-1 hemmer ved metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft. Dette er en forenkling av dagens budsjettsituasjon for sykehusene og en innføring av pembrolizumab vil føre til en besparelse mht. utgifter i andrelinje.

Videre er budsjettkonsekvensene sterk påvirket av antatt pasientantall. Estimater til MSD og Legemiddelverket er forskjellige. Legemiddelverkets estimat støttes av kliniske eksperter og kohortstudier som tillater å estimere pasientantall basert på populasjonsbasert kohorter framfor en preselektert studiepopulasjon.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 62 millioner NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er andre år etter innføringen. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. NOK med ■ mill NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda (pembrolizumab) vil være om lag 60 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettvirkning, som er andre året etter innføring. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. ■ millioner NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er noe lavere siden innføring av Keytruda kan føre til lavere administrasjonskostnader og kostnader knyttet til behandling av bivirkninger sammenlignet med dagens standardbehandling.

Statens legemiddelverk, 29-11-2021

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ingrid Johanne Bettum  
Yvonne Anne Michel  
Ania Urbaniak  
saksutredere

## REFERANSER

---

1. Søknad om gruppeunntak for bruk av PD-1 hemmer ved avansert kreftsykdom med mikrosatelittinstabilitet (MSI-high) [Internet]. Nyemetoder. 2019. Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/S%C3%B8knad%20om%20gruppeunntak%20for%20bruk%20av%20PD-1%20hemmer%20ved%20avansert%20kreftsykdom%20med%20mikrosatelittinstabilitet%20\(MSI-high\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/S%C3%B8knad%20om%20gruppeunntak%20for%20bruk%20av%20PD-1%20hemmer%20ved%20avansert%20kreftsykdom%20med%20mikrosatelittinstabilitet%20(MSI-high).pdf).
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2019. 2020.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm [Internet]. 2021. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm%20-%20IS%202971.pdf/\\_attachment/inline/788ac06c-a310-469c-8acf-4bd1ec230e41:9438ca48a4c5bf9dbf5fa20b171dd7240ffa00db/Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm%20-%20IS%202971.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm%20-%20IS%202971.pdf/_attachment/inline/788ac06c-a310-469c-8acf-4bd1ec230e41:9438ca48a4c5bf9dbf5fa20b171dd7240ffa00db/Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm%20-%20IS%202971.pdf).
4. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3219-26.
5. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
6. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.
7. Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, Hechtman JF, Weiser MR, Smith JJ, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1433-42.
8. Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(1):11-32.
9. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322-30.
10. Aasebø KØ, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist P-H, Eide GE, et al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Medicine*. 2019;8(7):3623-35.
11. Preparatomtale Keytruda 2020 [
12. Van Cutsem Eea. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386 - 142.
13. Preparatomtale Avastin [Internet]. 2021.

14. Preparatomtale Erbitux [Internet]. 2021.
15. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207-18.
16. EMA. EPAR. In: Agency EM, editor. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf2020](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf2020).
17. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117(20):4623-32.
18. Tougeron D, Sueur B, Zaanen A, de la Fouchardi re C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *International Journal of Cancer*. 2020;147(1):285-96.
19. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *British Journal of Cancer*. 2021;124(2):399-406.
20. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;1095-108.
21. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):665-77.
22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5(1):1-8.
23. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler2020>.
24. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-18.
25. Legemiddelverk S. Enhetskostnadsbase. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
26. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. In: Helsedirektoratet, editor. 2020.
27. Joranger P, Nesbakken A, Sorbye H, Hoff G, Oshaug A, Aas E. Survival and costs of colorectal cancer treatment and effects of changing treatment strategies: a model approach. *The European Journal of Health Economics*. 2020;21(3):321-34.
28. NICE NIfHaCE. TA439: Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta4392017>.
29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kombinasjonsregimer av kjemoterapi (FOLFOX, FOLFIRI) gitt alene eller sammen med bevacizumab.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er klinikeruttalelser og en kohortstudie (10).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>3</sup>. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

*Beregnet alvorlighetsgrad*

Alder	A	75
-------	---	----

<sup>2</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

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

Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	9,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	3,4
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>6,4</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6,4 QALYs.

**Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.**

Tabell A 1 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>4</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>5</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>6</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>7</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>8</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (29), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>9</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>10</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>11</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>12</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>4</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>5</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>6</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

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

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

<sup>8</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>9</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>10</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>11</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>12</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

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

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



## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

---

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

1. Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
2. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
3. Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne de to første scenariene i denne metodevurderingen. Dette er fordi Legemiddelverket og MSD mener at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

1) Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen inneholder legemiddelkostnader i den aktuelle behandlingslinjen og legemiddelkostnader til etterfølgende behandling (det vil si også kostnader knyttet til crossover fra komparatorarmen).

2) Andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen tar hensyn til legemiddelkostnader, kostnader til etterfølgende behandling, men også administrasjonskostnader, kostnader knyttet til annet ressursbruk, bivirkningskostnader, kostnader knyttet til kirurgi og terminale kostnader i denne omgangen.

Budsjettkonsekvensene som vises her, tar ikke hensyn til utgifter som spesialisthelsetjenesten har per i dag grunnet gruppeunntaket for bruk av en PD-1 hemmer i andrelinje ved metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft (1). Per i dag er det nivolumab som benyttes i behandling på gruppeunntak.

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

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være ca. 871 pasienter årlig som vil få behandling for avansert eller metastatisk kolaraktkreft (mCRC). Dette antallet er hentet fra Kreftregisteret, samt en antagelse om at 4% av det totale antallet på 871 er pasienter med MSI-H/dMMR i avansert/metastatisk sykdomsfase. MSD antar at det finnes rundt 34 pasienter med MSI-H/dMMR årlig som forventes å få behandling med pembrolizumab.

Legemiddelverket har estimert et høyere pasientantall som er basert på innspill fra kliniske eksperter som med klinisk praksis i norske sykehus, samt en populasjonsbasert kohort (10) som viser en høyere andel pasienter med dMMR/MSI-H status enn det som har vært antatt i litteraturen tidligere. De kliniske ekspertene anslår at det er 75-100 pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor gjeldende indikasjon. Legemiddelverket støtter seg på innspill fra klinikere og bruker snitt for intervallet 75-100 som pasientantall i sine budsjettanalyser.

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

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Keytruda tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)	85	85	85	85	85
SoC (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab)	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Keytruda IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab)	0	0	0	0	0
SoC (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab)	85	85	85	85	85

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 3 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient i første linje og i etterfølgende linje (inkl. crossover), hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5. I henhold til studiedesign og nasjonale retningslinjer, er det antatt at legemiddelbehandling med pembrolizumab varer inntil 2 år, men i KN-177-studien åpnes det for rebehandling med pembrolizumab gitt visse kriterier (3.2).

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	967 379	511 993	11 196	9728	8452
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		967 379	511 993	11 196	9728
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			967 379	511 993	11 196
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				967 379	511 993
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					967 379
SoC (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab)	0	0	0	0	0

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Keytruda IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Keytruda (pembrolizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
SoC (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab FOLFIRI, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab)	574 429	176 125	64 653	25 105	10 154

#### A1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De følgende beregninger tar hensyn til legemiddelkostnader og kostnader til etterfølgende behandling. Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) får offentlig finansiering	82 227 199	125 746 596	126 698 289	127 525 146	128 243 541
Keytruda (pembrolizumab) ikke får offentlig finansiering	48 826 428	63 797 093	69 292 604	71 426 517	72 289 616
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>33 400 771</b>	<b>61 949 503</b>	<b>57 405 685</b>	<b>56 098 628</b>	<b>55 953 926</b>

Budsjettkonsekvensene er sterk påvirket av antatt pasientantall. MSD og Legemiddelverket antar forskjellige pasientantall. Legemiddelverkets estimat støttes av kliniske eksperter og publiserte studier

som tillater å estimere pasientantall basert på populasjonsbasert kohorter framfor en preselektert studiepopulasjon.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (Pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 62 millioner NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er andre år etter innføringen. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. NOK med ■ millioner NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## **A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten**

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten (legemiddelkostnader og kostnader til etterfølgende behandling), som er i denne metodevurderingen administrasjonskostnader, kostnader knyttet annet ressursbruk, bivirkningskostnader, kostnader knyttet til kirurgi og terminale kostnader.

### A.2.1 Estimat av utgifter per pasient

Tabell 6: Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 1	1 065 552	542 792	19 621	17 138	14 971
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 2		1 065 552	542 792	19 621	17 138
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 3			1 065 552	542 792	19 621
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 4				1 065 552	542 792
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 5					1 065 552
SoC	0	0	0	0	0

Tabell 7: Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
SoC, samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 1	701 893	197 203	74 771	31 447	14 814
SoC, samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 2		701 893	197 203	74 771	31 447
SoC, samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 3			701 893	197 203	74 771
SoC, samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 4				701 893	197 203
SoC, samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for kohorten som starter behandlingen i år 5					701 893
Keytruda (pembrolizumab), samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten for	0	0	0	0	0

kohorten som starter behandlingen i år 1					
--	--	--	--	--	--

## A.2.2 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Keytruda tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Keytruda tas i bruk:</b>	<i>90 571 884</i>	<i>136 709 211</i>	<i>138 377 004</i>	<i>139 833 759</i>	<i>141 106 301</i>
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	<i>82 227 199</i>	<i>125 746 596</i>	<i>126 698 289</i>	<i>127 525 146</i>	<i>128 243 541</i>
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	<i>8 344 685</i>	<i>10 962 615</i>	<i>11 678 714</i>	<i>12 308 613</i>	<i>12 862 760</i>
<b>Minus:</b>					
<b>Keytruda tas ikke i bruk</b>	<i>59 660 921</i>	<i>76 423 136</i>	<i>82 778 674</i>	<i>85 451 685</i>	<i>86 710 895</i>
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	<i>48 826 428</i>	<i>63 797 093</i>	<i>69 292 604</i>	<i>71 426 517</i>	<i>72 289 616</i>
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	<i>10 834 493</i>	<i>12 626 043</i>	<i>13 486 070</i>	<i>14 025 168</i>	<i>14 421 279</i>
<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<i>30 910 963</i>	<i>60 286 075</i>	<i>55 598 330</i>	<i>54 382 074</i>	<i>54 395 406</i>

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten ved innføring av Keytruda er noe lavere enn budsjettkonsekvensene relatert til bare legemiddelkostnader. Dette skyldes at komparatorbehandlingen krever mer ressurser på sykehusene utenom legemiddelkostnader enn intervensjonen som for eksempel høyere administrasjonskostnader og høyere kostnader knyttet til håndtering av alvorlige bivirkninger i komparatorarmen.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens rundt 60 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettvirkning, som er andre året etter innføring. Med LIS AUP inkludert mva. vil det være ca. NOK med ■ millioner NOK i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 2 etter innføringen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA MSD

---



Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 30. november 2021

MSD takker Legemiddelverket for konstruktiv dialog underveis av metodevurderingen av ID2020\_078, for Keytruda (pembrolizumab) til **førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.**

Data fra Kreftregisteret viser at 5-års relativ overlevelse for pasienter med kolorektal kreft med fjernspredning er kun på 22,1% i Norge i 2019.<sup>1</sup> Kjemoterapibehandling som består av tre til fire komponenter har inntil nylig vært disse pasientenes eneste alternativ. Per dags dato foreligger det et unntak for bruk under metodevurdering på pasientgruppenivå for behandling med PD-1 hemmer for pasienter med metastatisk MSI-H/dMMR kolorektal kreft i andre linje. Et slikt unntak understreker det store behovet denne pasientgruppen har for ny behandling.

MSD ønsker å løfte problemstillingen knyttet til alvorlighetsberegningene og dets sensitivitet for valg av alder i beregningen av APT.

For denne pasientgruppen har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 6 QALYs, noe som tilsier en mindre alvorlig sykdom, sammenlignet med tidligere metodevurderinger for pembrolizumab ved metastatisk kreft.

MSD sine alvorlighetsberegninger for metastatisk kolorektal kreft viser et APT på 11,4-15,5 QALYs.

Differansen i alvorlighetsgrad beregnet av Legemiddelverket og firmaet er hovedsakelig grunnet valg av kilde for median alder for pasientgruppen med metastatisk kolorektal kreft. Legemiddelet sitt valg av 75 år<sup>3</sup> gir alvorlighetsberegningen et APT på 6 QALYs. MSD har lagt frem to beregninger, et basert på den



kliniske studien (Keynote-177) og et basert på datautlevering fra Kreftregisteret. Ved valg av 69 år<sup>1</sup> og 63 år<sup>2</sup> i beregningene, gir beregningene henholdsvis et APT på 11,4 QALYs og 15,5 QALYs. Dette gir et APT intervall på 6-15,5 QALYs. Det er således stor variasjon avhengig av hvilken alder / kilde man velger å legge til grunn. MSD foreslår således et intervall som mer hensiktsmessig.

Vi håper på raskest mulig beslutning slik at disse pasientene får tilgang til førstelinjebehandling med immunterapi med Keytruda til behandling av metastatisk MSI-H/dMMR kolorektal kreft.

Med vennlig hilsen

MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg



Sylvi Nguyen

<sup>1</sup> Datautlevering fra Kreftregisteret desember 2020, median alder for metastatisk kolorektal kreft i 2019, 69 år

<sup>2</sup> Median alder i Keynote-177, 63 år

<sup>3</sup> Aasebø, K., et al. (2019). Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population - based cohort of metastatic colorectal cancer patients.