Direktoratet for
medisinske produkter

Pembrolizumab (Keytruda)

I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1

ID2023_090

09.10.2025

Forord

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sammendrag

Metode

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

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck Sharp & Dohme (MSD). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. En av de medisinske fagekspertene har bistått DMP, med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_090: En metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-vurdering gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi om førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.
Legemiddelfirma	Merck Sharp & Dohme
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 i første linje	
Om sykdommen	I Norge er kreft i spiserør og magesekk mindre vanlig og det ble i 2024 diagnostisert 539 nye tilfeller. Kreft i gastroøsofageal overgang (GEJ) og magesekk har en prognose for fem års overlevelse på omtrent 40 % for kvinner og 31 % for menn. I tillegg har HER-2 positive dårligere prognose sammenlignet med HER-2 negative.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår basert på litteratur og klinikerinnspill at mellom 44 og 50 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med pembrolizumab ved aktuell indikasjon.
Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonalt Handlingsprogram anbefaler førstelinjebehandling med trastuzumab og kjemoterapi. Behandlingen innebærer testing ved immunhistokjemisk undersøkelse av PD-L1/PD-1 og HER-2. Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi vil kunne erstatte trastuzumab og kjemoterapi alene i første behandlingslinje.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.
Intervensjon	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi
Komparator	Placebo i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KEYNOTE-811, randomisert, kontrollert, dobbel blindet, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 35 år

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

Tabell 1. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	**Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**2 161 757**	**872 521**	**1 290 236**
Totale QALYs Totale leveår	**2,071** **2,659**	**1,260** **1,635**	**0,81** **1,02**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 590 931** **1 260 666**

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi om førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 er dokumentert i den dobbelt blindede, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien KEYNOTE-811. Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, har DMP konkludert med at trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er relevant komparator for denne pasientgruppen. KEYNOTE-811 er stratifisert på blant annet geografiske regioner. Den ikke-asiatiske pasientpopulasjonen (Vest-Europa/Nord Amerika/Australia/ Israel og resten av verden) i studien er relevant for norsk klinisk praksis. DMP oppgir resultater fra den ikke-asiatiske populasjonen fra KEYNOTE-811.

Median oppfølgingstid var 87 uker i intervensjonsarm og 68 uker i komparatorarmen. Rapportert median totaloverlevelse (OS) var 18,6 måneder i intervensjonsgruppen, og 12,6 måneder i komparatorarmen. Hasard Ratio (HR) for OS var 0,68 (95 % KI: 0,55-0,84). Det ble registrert 163 (81 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 181 (91 %) dødsfall i komparatorarmen.

For totaloverlevelse var det variasjon i effekt av pembrolizumab sammenlignet med komparator i ulike subgrupper, og hasard ratio i subgruppene var mellom 0,45 og 0,85 med tilhørende konfidensintervall mellom 0,27-1,55. Subgruppene med mannlige pasienter, de med høy alder, og de med gastroøsofageal overgang adenokarsinom hadde lavere effekt av pembrolizumab sammenlignet med komparator.

Andelen av deltagerne som opplevde sykdomsprogresjon eller død var henholdsvis 78 % (intervensjon) og 81 % (komparator). Median progresjonsfri overlevelse (PFS) for intervensjonsgruppen var 9,9 måneder og for komparatorgruppen var den 6,4 måneder. Det ga en hasard ratio på 0,65 (95 % KI: 0,52-0,81). For PFS var det jevnere resultater mellom subgruppene hvorav flertallet var signifikante i favør pembrolizumab.

Pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble samlet inn i KEYNOTE-811 og ble benyttet for beregning av nyttevekter i grunnanalysen.

Basert på data for OS og PFS fra KEYNOTE-811 vurderer DMP at nytten av pembrolizumab er bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med pembrolizumab i gjennomsnitt får 0,8 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med trastuzumab. Effektforskjellen er hovedsakelig knyttet til at pasienter som får pembrolizumab forblir progresjonsfri lengre.

Sikkerhetsdata fra KEYNOTE-811 kan tyde på at pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi gir økt forekomst av uønskede medisinske hendelser sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Keytruda er om lag 83 000 NOK basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er ca. 2,1 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er rett under 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi sammenliknet med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,3 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at aktuell pasientpopulasjon med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom, behandlet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk pembrolizumab som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 vil være om lag 68 – 77 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 44 - 50 pasienter vil behandles med pembrolizumab (i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi) i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

KEYNOTE-811 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes modne data for totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse (PFS) fra studien. Modne data reduserer usikkerheten i ekstrapoleringen av OS og PFS.

Den ikke-asiatiske populasjonen består av 52 % pasienter fra regionen «resten av verden». Resten av verden skiller seg fra regionen «Vest-Europa/Nord Amerika/Australia/Israel. Resten av verden har lengre

median OS og PFS for både intervensjon og komparator, samt betraktelig bedre hasard ratio i favør intervensjonen. På bakgrunn av bedre effekt av intervensjonen, kan effekten være noe overestimert for en norsk pasientpopulasjon.

Gjennomsnittlig alder for pasientene i KEYNOTE-811 var 60,2 år. DMP har vurdert at alderen er for lav til å gjenspeile alder i norsk klinisk praksis, og har endret alder til 65 år basert på norske registerdata og innspill fra de medisinske fagekspertene. Effektresultatene i den helseøkonomiske modellen er basert på den gjennomsnittlige alderen 60,2 år (median 61,5 år) fra KEYNOTE-811. Subgruppen av pasienter ≥65 år har betraktelig dårligere effekt av intervensjonen sammenlignet med pasienter <65 år, men også hos pasienter ≥65 år var det en trend til bedre effekt sammenlignet med kontrollarmen. Den lave alderen benyttet i den helseøkonomiske modellen kan derfor overestimere effekten for en norsk pasientpopulasjon med høyere alder.

Data for helserelatert livskvalitet er innsamlet i KEYNOTE-811 og reduserer graden av usikkerhet tilknyttet nyttevekter.

Relativ effekt mellom pembrolizumab sammenlignet med dagens behandling i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt usikker. Valg av framskrivningskurve for OS og PFS har innvirkning på resultatet i modellen. Scenarioanalyse viser at valg av en alternativ troverdig framskrivningskurve for OS i komparatorarmen vil øke IKER ytterligere 150 000 sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **9**

Liste over tabeller **11**

Liste over figurer **13**

Logg **15**

Forkortelser **17**

1. Bakgrunn **18**

1.1 Oversikt over oppdraget 18

1.1.1 Intervensjon 18

1.1.2 Oppdragsramme 18

1.2 Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 19

1.3 Behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom i norsk klinisk praksis 20

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen 20

2. Klinisk evidensgrunnlag **21**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 21

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 21

3. Analysemetode og PICO **23**

3.1 Problemstilling 23

3.2 Helseøkonomisk modell 23

3.3 Pasientpopulasjon 25

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 25

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 26

3.3.3 Norsk klinisk praksis 27

3.3.4 DMPs vurdering 27

3.4 Intervensjon 28

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 28

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 29

3.4.3 DMPs vurdering 29

3.5 Komparator ... 30
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 30
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen ... 31
3.5.3 DMPs vurdering ... 32
3.6 Kliniske utfallsmål ... 32
3.6.1 Relativ effekt ... 33
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 47
3.6.3 Livskvalitet ... 49
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 51
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 51
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 53
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 55
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser ... 56
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 56
4. Analyseresultater ... 59
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 59
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 59
4.1.2 DMPs hovedanalyse ... 59
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 61
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 61
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 61
5. Budsjettberegninger ... 63
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med pembrolizumab ved lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 i Norge ... 63
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 63
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 64
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 64
Referanser ... 66
Appendiks 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab ... 67
Appendiks 2: Litteratursøk ... 69
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 72
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet ... 83
Appendiks 5: Kostnader ... 89
Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger ... 90
Appendiks 7: Detaljerte budsjettberegninger ... 93
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 94
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 95

Liste over tabeller

Tabell 1. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Diskonterte tall. 6
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. 18
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen. 19
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. 21
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. 24
Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 25
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. Ikke-asiatisk populasjon. 27
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: MSD og preparatomtale). 28
Tabell 9. Karakteristikker ved komparator (Kilde: MSD og preparatomtale). 30
Tabell 10. Data for totaloverlevelse ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 33
Tabell 11. Framskrivning av totaloverlevelse i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 34
Tabell 12. Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 38
Tabell 13. Framskrivning av PFS i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 39
Tabell 14. Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 43
Tabell 15.Totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse i ikke-asiatisk og global populasjon (kilde: MSD) 44
Tabell 16. Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 45
Tabell 17. Antall pasienter med utvalgte uønskede hendelser (kilde MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 47
Tabell 18. Antall pasienter med uønskede hendelser (kilde: MSD). Global populasjon. 48
Tabell 19. Kompletteringsandel og etterlevelse for EQ-5D-5L (global populasjon) (kilde: MSD). 49
Tabell 20. Descriptive utility values based on progression status, CPS ≥1 non-Asian region (kilde: MSD). 50
Tabell 21. Regresjonsbaserte stadiebaserte nyttevekter (kilde: MSD). 50
Tabell 22. Disutility and duration of adverse events, CPS ≥1 non-Asian region (Kilde: MSD). 50
Tabell 23. Nyttevekter justert i forhold til nyttevekter i normalpopulasjonen (DMPs hovedanalyse). 51
Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 52
Tabell 25.Legemiddelpriser som ligger til grunn for analysen (kilde: MSD endret med oppdaterte priser/relevante pakningsstørrelser av DMP). 54
Tabell 26. Påfølgende behandling i behandlingsarmene i MSD sin innsendte analyse (kilde: MSD). 55
Tabell 27. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: MSD). 56
Tabell 28. Kostnader relatert til helsestadiet progresjonsfri sykdom (Kilde: MSD). 57
Tabell 29. Kostnader relatert til helsestadiet progrediert sykdom (Kilde: MSD). 57
Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 59
Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 61
Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 63
Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi og trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert. 64

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 i Norge (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Angitt i millioner NOK. 65
Tabell 37. Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (MSD, innsendt dokumentasjon). 69
Tabell 38. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer. 72
Tabell 39. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD). 75
Tabell 40 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for komparatorarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD). 77
Tabell 41. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for intervensjonsarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD). 79
Tabell 42. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for komparatorarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD). 82
Tabell 43. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet. 83
Tabell 44. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell. 83
Tabell 45. Completion and Compliance percentages for EQ-5D-5L by Visit and by Treatment (CPS>=1 Participants) (Global Cohort) (Kilde MSD). 84
Tabell 46. Enhetskostnader for behandling av uønskede hendelser. 89
Tabell 47. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene og samlet budsjettvirkning (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år. Angitt i millioner NOK. 93

Liste over figurer

Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen. 23
Figur 2. Illustrasjon av andel pasienter i de ulike helsetilstandene ved tiden T i modellen. 24
Figur 3. KM for behandlingsvarighet for pembrolizumab i intervensjonsarmen, gitt i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Ikke-asiatisk populasjon. 29
Figur 4. KM for behandlingsvarighet for trastuzumab i komparatorarmen, gitt i kombinasjon med kjemoterapi. Ikke-asiatisk populasjon. 32
Figur 5. KM-kurver for OS ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 34
Figur 6. MSDs ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorgruppen. Ikke-asiatisk populasjon. 35
Figur 7. Alternativ framskrivning med standard parametrisk funksjon med loglogistisk i komparatorarmen. Ikke-asiatisk populasjon. 37
Figur 8. DMPs hovedanalyse for OS-ekstrapolering: 2-knuter-oddsmodellen for pembrolizumab, 1-knute-oddsmodellen for komparator. Ikke-asiatisk populasjon. 37
Figur 9. KM-kurver for PFS ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon. 39
Figur 10. MSDs ekstrapolering av PFS for intervensjons- og komparatorgruppen. Ikke-asiatisk populasjon. 40
Figur 11. Oppsummering av MSDs grunnanalyse. Ikke-asiatisk populasjon. 40
Figur 12. Alternativ framskrivning av PFS med 3-knuter-normalmodellen. Ikke-asiatisk populasjon. 41
Figur 13. Oppsummering av DMPs hovedanalyse. Ikke-asiatisk populasjon. PFS ekstrapolert med 2-knuter-hasardmodell i begge armer. OS ekstrapolert med 2-knuter-oddsmodellen for pembrolizumab, 1-knute-oddsmodellen for komparator. Ikke-asiatisk populasjon. 42
Figur 14. PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (MSD, innsendt dokumentasjon). 70
Figur 15. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott. 72
Figur 16. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse. 73
Figur 17. Ekstrapolering av OS med standard parametriske modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 73
Figur 18. Ekstrapolering av OS med spline modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 73
Figur 19. Ekstrapolering av OS for intervensjonsarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller). 74
Figur 20. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller. 74
Figur 21. Ekstrapolering av OS for intervensjonsarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD). 74
Figur 22. Ekstrapolering av OS med standard parametriske modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 75
Figur 23. Ekstrapolering av OS med spline modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 75
Figur 24 Ekstrapolering av OS for komparatorarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller) (kilde: MSD). 76
Figur 25. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller. 76
Figur 26. Ekstrapolering av OS for komparatorarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD). 76
Figur 27. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott. 77
Figur 28. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse. 78
Figur 29. Ekstrapolering av PFS med standard parametriske modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 78
Figur 30. Ekstrapolering av PFS med spline modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 78

Figur 31. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller). 79
Figur 32. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller. 79
Figur 33. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD). 79
Figur 34. Ekstrapolering av PFS med standard parametriske modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 80
Figur 35. Ekstrapolering av PFS med spline modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering. 80
Figur 36. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller) (kilde: MSD). 81
Figur 37. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller. 81
Figur 38. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD). 81

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-08-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11-12-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	14-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	21-03-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	28-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	23-06-2025
Rapport ferdigstilt	09-10-2025
Total tid hos DMP[1]	178 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	33 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**145 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	14 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Ghazwan Al-Haidari	Oslo universitetssykehus
Den medisinsk fageksperten har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Fageksperten har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Alexander Olaisen Tingulstad	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Eirin Guldsten Robinson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Camilla Hjelm	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
5-FU	5-Fluorouracil
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
CAPOX	Kapecitabin og oksaliplatin
CPS	Combined Positive Score
FOLFOX	Fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat
FP	5-fluorouracil og cisplatin
GEJ	Gastroøsofageal overgang
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
MSD	Merck Sharp & Dohme
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SOC	Standard of care / dagens behandling

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

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

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Pembrolizumab (Keytruda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab	Pembrolizumab er godkjent til en rekke ulike indikasjoner, for en utfyllende liste over indikasjoner og status i Nye metoder se Appendiks 1.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Anbefalt dose for trastuzumab er 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser. Kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m^2 i opptil 6 sykluser og 5-Fluorouracil (5-FU) 800 mg/m2/dag i 5 dager (FP). Kjemoterapi av oksaliplatin 130 mg/m^2 i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m2 to ganger daglig i 14 dager (CAPOX). Pembrolizumab ble administrert før trastuzumab og kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 23.08.2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2023_090: En metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-vurdering gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi om førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY analyse og budsjettanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	3.4
Komparator	Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	3.5
Utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), helserelatert livskvalitet	3.6

Metodevurderingen er basert på en blindet randomisert, kontrollert, fase 3 studie som sammenligner effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi med relevant komparator trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi.

1.2 Lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1

På verdensbasis er kreft i spiserør og magesekk er den 5. hyppigste kreftformen, med 1,7 millioner tilfeller årlig (1). I Norge har forekomsten av plateepitelkarsinom i spiserøret og adenokarsinom i nedre del av magesekk vært fallende i lengre tid, samtidig som det har vært en økning i forekomst av adenokarsinom i overgangen mellom spiserør og magesekk (2). I Norge er kreft i spiserør og magesekk mindre vanlig, og det ble i 2024 diagnostisert 539 nye tilfeller (3). Insidensen av spiserørskreft er tre ganger høyere hos menn enn hos kvinner, og magesekkreft har 1,8 ganger høyere insidens hos menn sammenlignet med kvinner (2). Prognosen for overlevelse er dårlig for pasienter med gastrisk og GEJ kreft, med fem års overlevelse på omtrent 40 % for kvinner og 31 % for menn (3). Andelen pasienter med gastrisk kreft som er HER-2 positive er ifølge funn fra en systematisk oversikt omtrent 18 % (4). Globalt er det en klar overvekt av plateepitelkarsinom, mens det i Norge er flest tilfeller av adenokarsinom (75–80 %) (2). Gastrisk kreft deles gjerne inn i kreft i ikke-kardia-området og kardia-området. Kardia er den øvre delen av magesekken som inkluderer den gastroøsofageale overgangen (området der spiserøret møter magesekken).

Behandlingen innebærer testing ved immunhistokjemisk undersøkelse av PD-L1/PD-1 og HER-2. Rutiner for testing av PD-L1/PD-1 og HER-2 er innarbeidet i Norge hos pasienter med metastatisk sykdom (2).

HER-2 er en kinase i epidermal growth factors (EGF)-gruppen og er et onkogen med en godt beskrevet driverrolle i flere krefttyper. HER-2 aktiveres ved at to monomerer danner en dimer og deretter initierer kinaseaktivitet uavhengig av ligandbinding. HER-2 lokuset er ofte amplifisert i flere kreftformer og gjennom

økt signalering vil dette fungere som en onkogenisk driver. Overekspresjon av HER-2 (HER-2 positiv) hos pasienter med gastrisk kreft er en prognostisk faktor som gir dårligere prognose sammenlignet med HER-2 negative pasienter (5).

PD-L1/PD-1 er en godt etablert biomarkør for egnethet for immunterapi med immunsjekkpunktshemmere. Uttrykk av PD-L1 er en godt kjent mekanisme tumorceller kan benytte for å unngå immunsystemet ved å inhibere T-celler og dermed hindrer disse i å drepe kreftcellen. Blokade av bindingen mellom ligand og reseptor kan aktivere T-cellene og dermed bidra til immunmediert destruksjon av kreftcellene. Det er vist at PD-L1 kan være en prediktiv biomarkør for PD-1/PD-L1 behandlingsrespons (6).

En testmetode som har blitt utviklet for å måle PD-L1 på vevssnitt fra kreftbiopsier er Combined Positive Score (CPS), som er et scoringssystem for utrykk av PD-L1. CPS er definert som antall PD-L1 positive celler (tumorceller, makrofager og lymfocytter) delt på antall levedyktige tumorceller, multiplisert med 100 (7).

1.3 Behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for medikamentell behandling av avansert eller metastatisk kreft i spiserør, GEJ og magesekk, sist faglig oppdatert i 2025 (2). Førstelinjebehandling varierer og er tilpasset på bakgrunn av om pasienten har plateepitelkarsinom eller adenokarsinom, HER2-status, og PD-L1 CPS-nivå. For pasienter som er aktuelle i denne metodevurderingen anbefales trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi og fluoropyrimidin (capecitabine eller 5-Fluorouracil (5-FU)).

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Hvis pembrolizumab innføres i norsk klinisk praksis til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom er det forventet at metoden vil legges til dagens behandling med trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi og fluoropyrimidin. En eventuell innføring av pembrolizumab vil ikke ha innvirkning på senere behandlingslinjer.

DMPs konklusjon om komparator
DMP mener trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi og fluoropyrimidin er den mest relevante komparator for metodevurderingen som omhandler voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

KEYNOTE-811	
Studie ID	NCT03615326
Design	Randomisert kontrollert, dobbel blindet fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter (≥ 18 år) med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom Randomisering ble stratifisert på: Geografisk region (Australia/Vest-Europa/ Nord-Amerika/Israel, Asia, og «resten av verden») PD-L1 status (CPS ≥ 1 eller <1) Kjemoterapiregime (FP eller CAPOX) Viktige inklusjonskriterier: ECOG-status 0 eller 1 Tilstrekkelig organfunksjon Forventet levetid >6 mnd. Viktige eksklusjonskriterier: Tidligere behandling lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom Nylig kirurgi, åpen biopsi, eller traumatisk skade Tidligere behandling for kreft siste 5 år
Intervensjon	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og FP eller CAPOX. Pembrolizumab: 1 dose med 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs (IV) infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. 3 ukers syklus. Trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser. 3 ukers syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. 3 ukers syklus. FP: cisplatin 80 mg/m^2 i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m^2/dag i 5 dager (FP). 3 ukers syklus. Maksimalt 6 sykluser. eller CAPOX: oksaliplatin 130 mg/m^2 i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager. 3 ukers syklus. Maksimalt 6 sykluser.

Komparator	Placebo i kombinasjon med trastuzumab og FP eller CAPOX. Trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser. 3 ukers syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. 3 ukers syklus. FP: cisplatin 80 mg/m^2 i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m^2/dag i 5 dager (FP). 3 ukers syklus. Maksimalt 6 sykluser. Eller CAPOX: oksaliplatin 130 mg/m^2 i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager. 3 ukers syklus. Maks 6 sykluser.
Primært endepunkt	OS PFS
Viktige sekundære endepunkter	Objektiv responsrate Responsvarighet Uønskede hendelser/sikkerhet Helserelatert livskvalitet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid var 87,2 uker i intervensjonsarm og 68,1 uker i komparatorarm.
Datakutt	20.03.2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Det er ikke funnet noen relevante pågående studier.

DMPs vurdering

KEYNOTE-811 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra KEYNOTE-811 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

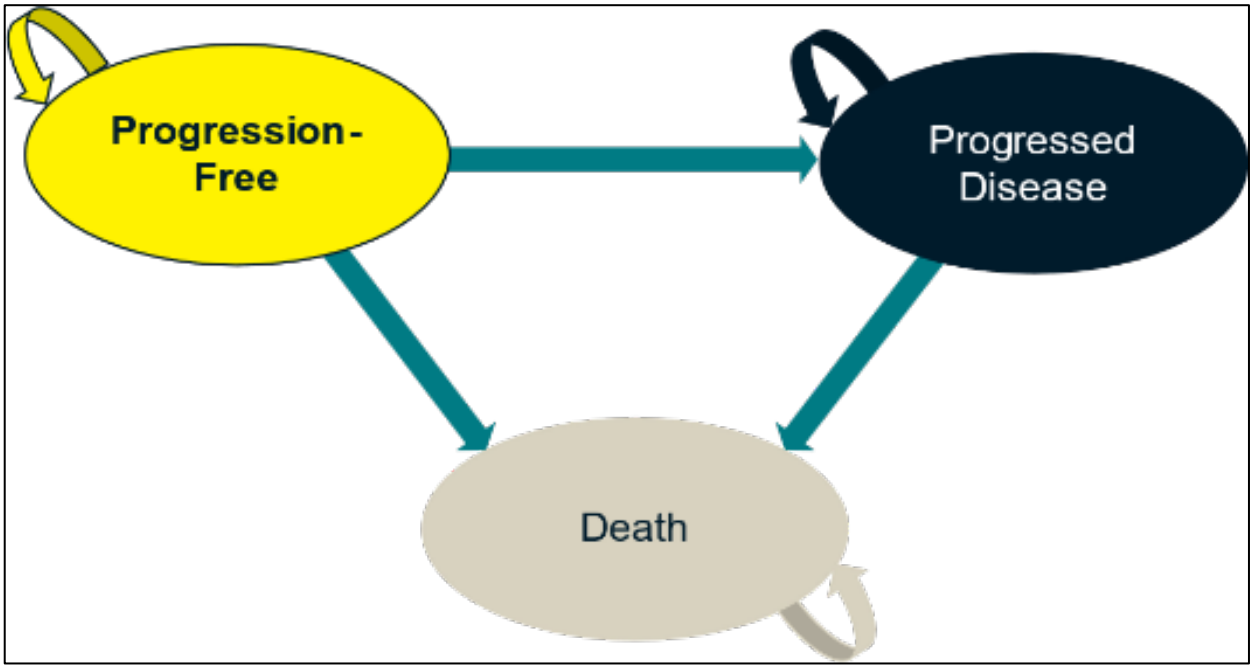
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pembrolizumab sammenlignes med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi for behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.

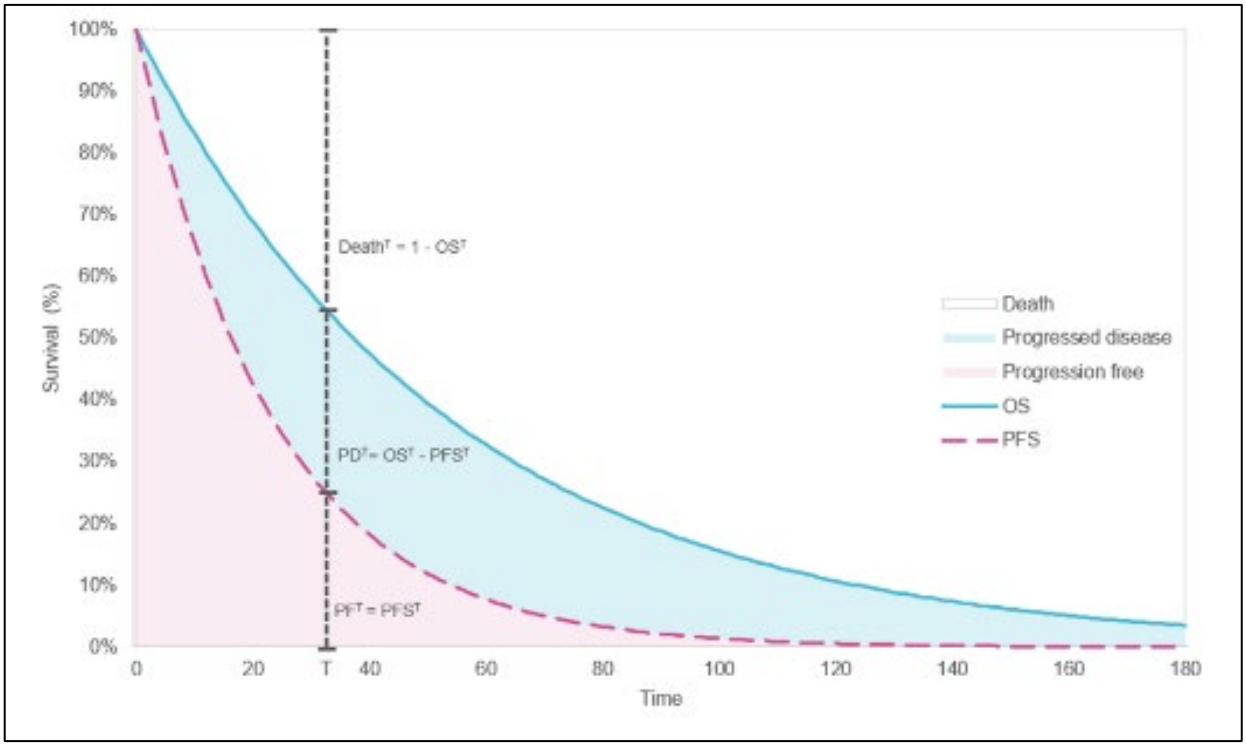
3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1:

- *Progresionsfri*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og FP eller CAPOX, eller placebo i kombinasjon med trastuzumab og FP eller CAPOX. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden. Helsestadiet er informert av andelen pasienter i PFS-kurven fra KEYNOTE-811-studien. Pasientene forblir i dette stadiet fram til progresjon eller død.
- *Progrediert sykdom*: Pasientene beveger seg til dette stadiet ved progresjon av sykdommen. Stadiet er informert av andelen pasienter som er i live minus andelen pasienter som er progresjonsfrie (Figur 2).
- *Død*: Dette stadiet er en absorberende tilstand, og er informert av andelen som er i live fra KEYNOTE-811-studien (1 – andel OS) (Figur 2).



Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen.



Figur 2. Illustrasjon av andel pasienter i de ulike helsetilstandene ved tiden T i modellen.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	En uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	39,8 år (livstid)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra KEYNOTE-811. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri sykdom, progrediert sykdom og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, Gompertz, gamma og generalisert gamma. Det er også mulig å tilpasse spline-modeller med inntil tre spline-knuter med hasard, odds eller normal skala.

MSD sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier (KM) dataene fra KEYNOTE-811, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3.

DMPs vurdering
PSM er en modelltype som er vanlig å bruke for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger ved kreftsykdom. Innsendt modell er transparent, og det er enkelt å endre relevante parametere.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og FP eller CAPOX, for pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.

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

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

KEYNOTE-811 er en dobbelt blindet, fase 3, randomisert, kontrollert studie som undersøker effekt og sikkerhet av pembrolizumab. Studien inkluderte tidligere ubehandlede voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 eller CPS<1. Pasienter med PD-L1 CPS<1 er ikke inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget til denne indikasjonen. KEYNOTE-811 er global og stratifisert etter geografisk region, med pasienter fra Europa, Nord-Amerika, Sør-Amerika, Israel, Australia, og Asia. Innsendt dokumentasjon omfatter pasienter fra ikke-asiatiske regioner, dvs. at de asiatiske studielokalisasjonene er ekskludert. Noen data blir presentert fra den globale populasjonen som inkluderer pasienter fra Asia, dette blir da spesifisert og blir heretter kalt den globale populasjonen.

Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Variable	**KEYNOTE-811**	
	Pembrolizumab (N=202)	Komparator (N=200)
Median age, years (range)	62 (19-85)	61 (32-82)
Mean age	60	61
<65 years, n (%)	121 (60)	117 (59)
≥65, n (%)	81 (40)	83 (42)
Sex, n (%) Male Female	 160 (79) 42 (21)	 158 (79) 42 (21)
Race or ethnic group n (%)		
Asian	1 (1)	1 (1)
Black	2 (1)	2 (1)
White	189 (94)	186 (93)

Multiple	5 (3)	4 (2)
Geographic Region of Enrolling Site n (%)		
Western Europe/ Israel/North America/Australia	97 (48)	96 (48)
Rest of the World	105 (52)	104 (52)
Asia	0	0
ECOG performance status, n (%)		
0	91 (45)	80 (40)
1	111 (55)	120 (60)
Primary location at diagnosis, n (%)		
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	81 (40)	79 (40)
Adenocarcinoma of the stomach	121 (60)	121 (61)
Disease status		
Locally advanced	8 (4)	5 (3)
Metastatic	194 (96)	195 (98)
Histological subtype (Lauren classification)		
Diffuse	43 (21)	35 (18)
Intestinal	113 (56)	106 (53)
Indeterminate	45 (22)	59 (30)
Tumour Burden		
< Median	87 (43)	88 (44)
>= Median	106 (53)	104 (52)
HER2 status		
ICH 1+	1 (0,5)	1 (0,5)
IHC2+ ISH Positive	31 (15)	37 (19)
IHC 3+	169 (84)	161 (81)
IHC2+ ISH Negative	1 (0,5)	1 (0,5)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på den ikke-asiatiske populasjonen i KEYNOTE-811. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. Ikke-asiatisk populasjon.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	60,2	gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-811
Andel kvinner (%)	20,90	fordeling i klinisk studie KEYNOTE-811
Kroppsvekt (kg)	72,00	gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-811
Kroppsareal (m^2)	1,80	gjennomsnitt i klinisk studie KEYNOTE-811

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår at populasjonen i KEYNOTE-811 stort sett reflekterer populasjonen i norsk klinisk praksis. Da med unntak av pasientene fra den asiatiske geografiske regionen. Den asiatiske populasjonen anses å være lite representativ for norske pasienter på bakgrunn av annen biologi, komorbiditeter, andre behandlingsvalg, annen histologi, og bedre toleranse for enkelte kjemoterapier. Median alder for ventrikkelkreft er 73 år i Norge, og alderen i studien anses å være lav. De medisinske fagekspertene angir basert på KEYNOTE-811 og klinisk erfaring at man kan forvente en noe lavere alder enn 73 år i norsk klinisk praksis for angitte pasientpopulasjon, det vil si mellom 60 og 70 år, med god individuell variasjon.
Fordelingen mellom GEJ og magesekkreft i Norge anslås å være omtrent 30-40 % og 60-70 %, noe som reflekterer fordelingen i KEYNOTE-811.

3.3.4 DMPs vurdering

I KEYNOTE-811 har pasientene som er med i studien fått behandling i ulike deler av verden, inndelt i geografiske regioner (se Tabell 6). Omtrent en tredjedel av ITT-populasjonen består av pasienter fra Asia, noe som er en atskillig høyere andel enn hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. Det er i tillegg vesentlige forskjeller blant den asiatiske populasjonen sammenlignet med den ikke-asiatiske populasjonen ved baseline, samt store effektforskjeller i studien. Sammenlignet med pasientene i regionen til Europa var pasientene i Asia gjennomsnittlig eldre, de hadde dårligere funksjon (færre med ECOG 0), det var en betraktelig større andel med magesekkreft, og ulik forekomst av histologiske undertyper. Resultatene for OS og PFS i den asiatiske populasjonen hadde også vesentlige forskjeller med resten av populasjonen, både for antall hendelser, tid til hendelse, og hasard ratio. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, lav generaliserbarhet, og forskjeller mellom de geografiske populasjonene, anser DMP data fra den asiatiske populasjonen som lite relevant, og godtar MSD sin valgte populasjon hvor pasienter fra asiatisk region er ekskludert.

Alder ved baseline i KEYNOTE-811 presenteres i Tabell 6. Median alder i studien er 62 år (intervensjon) og 61 år (komparator), og gjennomsnitt i de to armene er henholdsvis 60 og 61 år. I kreftregisterets rapport, Cancer in Norway 2024, er median alder 73 år for pasienter med kreft i magesekk og GEJ (3). Det inkluderer da alle typer HER og CPS, noe som skiller seg fra populasjonen i KEYNOTE-811. DMP vurderer at den gjennomsnittlige alderen fra KEYNOTE-811 på 60,2 år er for lav til å representere alder i norsk klinisk praksis. DMP endrer derfor alder til 65 år basert på norske registerdata og innspill fra de medisinske fagekspertene.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD i sin grunnanalyse, men endrer følgende:

- alder endres fra 60,2 år til 65 år.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-811, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

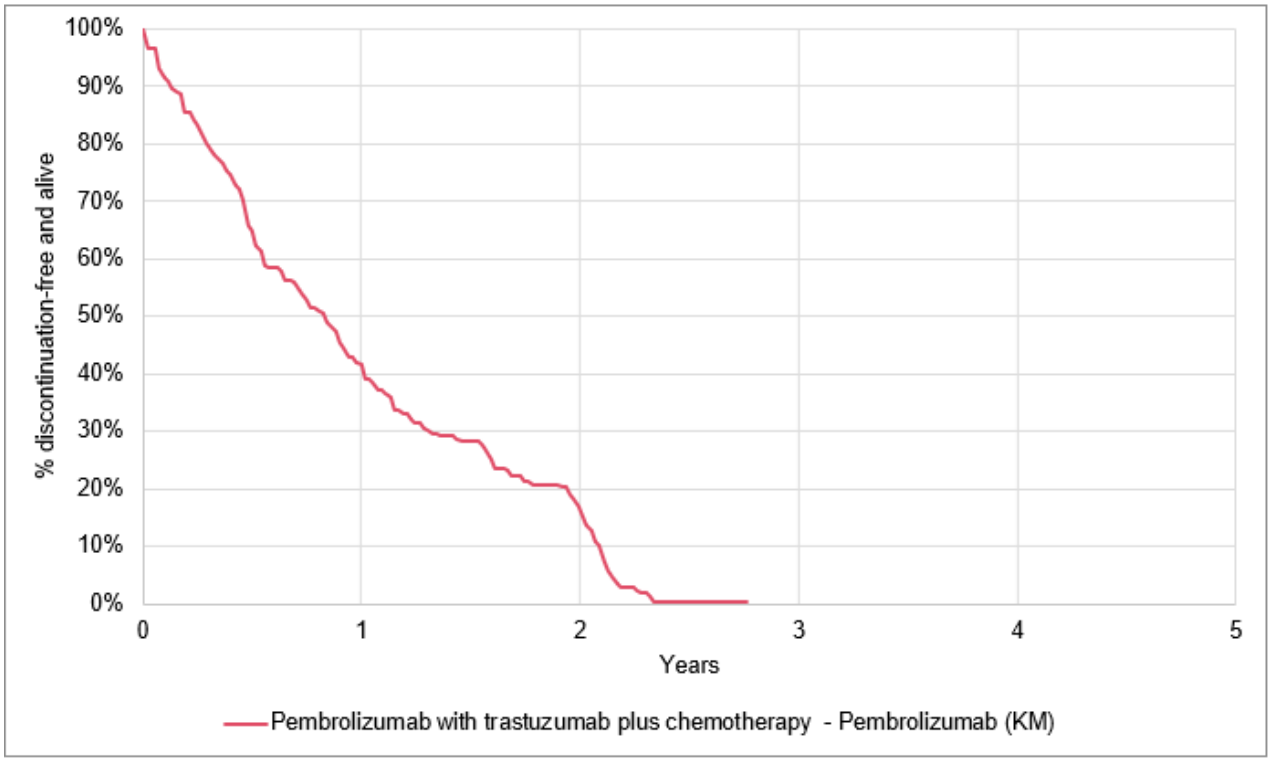
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: MSD og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Pembrolizumab: 1 dose med 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs (IV) infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser. 3 ukers syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. FP: cisplatin 80 mg/m^2 i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m^2/dag i 5 dager (FP). 3 ukers syklus. Maks 6 sykluser. CAPOX: oksaliplatin 130 mg/m^2 i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager. 3 ukers syklus. Maks 6 sykluser.	Pembrolizumab: 200 mg dag 1 i hver 3-ukers syklus Trastuzumab: 8 mg/kg dag 1, syklus 1, deretter 6 mg/kg dag 1 hver 3-ukers syklus. Pasienter som mottar CAPOX i tillegg (50%): oksaliplatin 130 mg/m^2 hver 3. uke +1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager Pasienter som mottar FOLFOX i tillegg (50%): leukovorin 200 mg/m^2 IV dag 1 hver andre uke. 5-FU 2600 mg/m^2 IV daglig. Oksaliplatin 85 mg/m^2 IV dag 1. 2 ukers syklus. Maks 6 sykluser.	Det antas at pembrolizumab, trastuzumab, FP, CAPOX, og FOLFOX vil doseres i henhold til preparatomtalen og KEYNOTE-811. Leukovorin er et utgått produkt med MT-status: Avregistrert. Kalsiumfolinat benyttes i dagens behandling ifølge medisinsk fagekspert. Kalsiumfolinat: 200 mg/m^2 IV dag 1 hver andre uke.
Administrasjonsform	IV Oral (kapecitabin)	IV Oral (kapecitabin)	IV Oral (kapecitabin)
Behandlingsvarighet	Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for intervensjonsgruppe: 159 dager.	Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for intervensjonsgruppe: 159 dager.	Pembrolizumab benyttes til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Maksimalt 24 mnd.
Relativ doseintensitet (%)	Pembrolizumab: 95,1 % Trastuzumab: 94,4 % Cisplatin: 96,8 % 5-FU: 94,7 % Kapecitabin: 89,8 % Oksaliplatin: 93,8 % Leukovorin: 95,1 %	Pembrolizumab: 95,1 % Trastuzumab: 94,4 % Cisplatin: 96,8 % 5-FU: 94,7 % Kapecitabin: 89,8 % Oksaliplatin: 93,8 % Leukovorin: 95,1 %	Det antas at relativ doseintensitet i KEYNOTE-811 er representativ.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke inkludert	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering eller samtidig behandling.

Påfølgende behandling	Paklitaksel Irinotecan Leukovorin+ Fluorouracil + Irinotecan Docetaksel Nivolumab Trastuzumab	Andel av pasienter med progresjon (76,88 %): Paklitaksel (35,59 %) Irinotecan (9,97 %) Leukovorin + Fluorouracil + Irinotecan (15,66 %) Docetaksel (7,12 %) Nivolumab (1,42 %) Trastuzumab (7,12 %)	Påfølgende behandling fra KEYNOTE-811 antas å være representativ. Medisinsk fagekspert angir at paklitaksel og irinotecan/FOLFIRI er de vanligste 2.linje-regimene i Norge. De oppgir også at Nivolumab ikke er godkjent i 2. linje for indikasjonen, og at bruk av trastuzumab etter progresjon ikke er rutinemessig praksis i Norge.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet er estimert basert på Kaplan-Meier-kurver fra KEYNOTE-811. Ved datakutt 20-03-2024 var 0 % av pasientene fortsatt på behandling med pembrolizumab. Da KM-dataene er modne ved datakuttet, er det ikke gjort framskriving av behandlingsvarighet. Stoppregler for behandlingen er satt til hhv. 35 sykluser (24 måneder) for pembrolizumab og trastuzumab og 6 sykluser for CAPOX og FOLFOX.



Figur 3. KM for behandlingsvarighet for pembrolizumab i intervensjonsarmen, gitt i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Ikke-asiatisk populasjon.

3.4.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser ut til å være i overensstemmelse med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge.

I KEYNOTE-811 mottok 78 % av pasientene CAPOX og 22 % FP. De medisinske fagekspertene angir imidlertid at FP brukes sjelden i Norge grunnet toksisitet og praktiske ulemper. I den helseøkonomiske modellen har MSD, i tillegg til pembrolizumab og trastuzumab, lagt til grunn at CAPOX benyttes i 50 % av behandlingene og FOLFOX i de resterende 50 %. De medisinske fagekspertene bekrefter at dette bedre reflekterer norsk klinisk praksis, og DMP godtar denne fordelingen i den helseøkonomiske modellen.

Leukovorin er et utgått produkt, og DMP erstatter leukovorin med kalsiumfolinat som benyttes i norsk klinisk praksis.

DMP beholder MSD sin modellering uten å ha vurdert det inngående. Stoppregelen på 35 sykluser, tilsvarende 24 måneders behandling, er i tråd med uttalelser fra de medisinske fagekspertene, og DMP beholder derfor MSD sin modellering.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med placebo i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-811, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

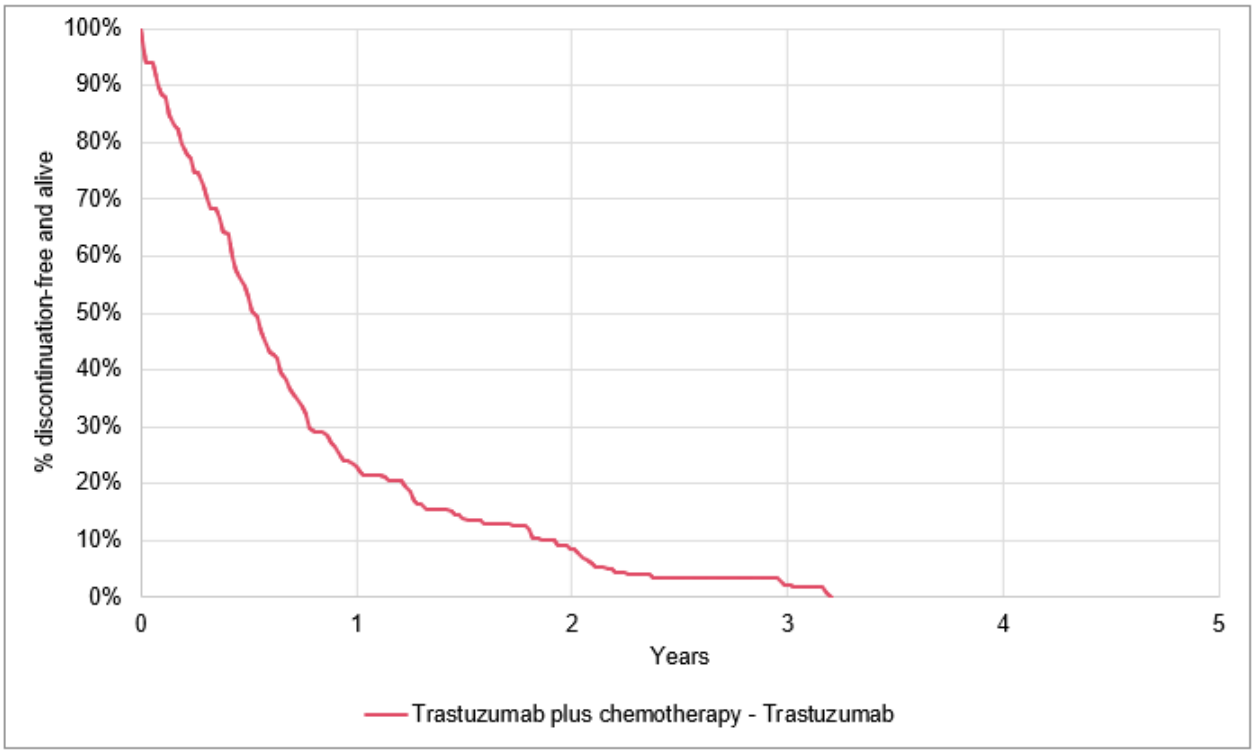
Tabell 9. Karakteristikker ved komparator (Kilde: MSD og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser. 3 ukers syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. FP: cisplatin 80 mg/m^2 i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m^2/dag i 5 dager (FP). 3 ukers syklus. Maks 6 sykluser. CAPOX: oksaliplatin 130 mg/m^2 i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager. 3 ukers syklus. Maks 6 sykluser.	Trastuzumab: 8 mg/kg dag 1, syklus 1, deretter 6 mg/kg dag 1 hver 3-ukers syklus. Pasienter som mottar CAPOX i tillegg (50%): oksaliplatin 130 mg/m^2 hver 3. uke +1 000 mg/m^2 oralt to ganger daglig i 14 dager Pasienter som mottar FOLFOX i tillegg (50 %): Leukovorin 200 mg/m^2 IV dag 1 hver andre uke. 5-FU 2600 mg/m^2 IV daglig. Oksaliplatin 85 mg/m^2 IV dag 1. 2 ukers syklus. Maks 6 sykluser.	Det antas at trastuzumab, FP, CAPOX, og FOLFOX vil doseres i henhold til preparatomtalen og KEYNOTE-811. Leukovorin er et utgått produkt med MT-status: Avregistrert. Kalsiumfolinat benyttes i dagens behandling ifølge medisinsk fagekspert. Kalsiumfolinat: 200 mg/m^2 IV dag 1 hver andre uke.
Administrasjonsform	IV Oral (kapecitabin)	IV Oral (kapecitabin)	IV Oral (kapecitabin)
Behandlingsvarighet	Gjennomsnittlig behandlingsvarighet *for* komparatorgruppe: 144 dager.	Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for komparatorgruppe: 144 dager.	Trastuzumab benyttes til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Varigheten er ikke

			begrenset til 24 mnd. hvis det er klinisk nytte og tolerabelt for pasienten.
Relativ doseintensitet (%)	Trastuzumab: 94,*1 %* Cisplatin: 97,1 % 5-FU: 95,*0 %* Kapecitabin: 90,*8 %* Oksaliplatin: 94,2 % Leukovorin: 95,0 %	Trastuzumab: 94,1 % Cisplatin: 97,1 % 5-FU: 95,0 % Kapecitabin: 90,8 % Oksaliplatin: 94,2 % Leukovorin: 95,0 %	Det antas at relativ doseintensitet i KEYNOTE-811 er representativ.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke inkludert	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering eller samtidig behandling.
Påfølgende behandling	Paklitaksel Irinotecan Leukovorin+ Fluorouracil + Irinotecan Docetaksel Nivolumab Trastuzumab	Andel av pasienter med progresjon (92,39%): Paklitaksel (42,89%) Irinotecan (19,80%) Leukovorin + Fluorouracil + Irinotecan (18,15%) Docetaksel (6,60%) Nivolumab (0,00%) Trastuzumab (4,95%)	Påfølgende behandling fra KEYNOTE-811 antas å være representativ. Medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget angir at paklitaksel og irinotecan/FOLFIRI er de vanligste 2.linje-regimene i Norge. De oppgir også at nivolumab ikke er godkjent i 2. linje for indikasjonen, og at bruk av trastuzumab etter progresjon ikke er rutinemessig praksis i Norge.

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet er estimert basert på Kaplan-Meier-kurver fra KEYNOTE-811. Ved datakutt 20-03-2024 var 0 % av pasientene fortsatt på behandling med trastuzumab. Da KM-dataene er modne ved datakuttet, er det ikke gjort framskriving av behandlingsvarighet. Stoppregler for behandlingen er satt til hhv. 35 sykluser for trastuzumab og 6 sykluser for CAPOX og FOLFOX.



Figur 4. KM for behandlingsvarighet for trastuzumab i komparatorarmen, gitt i kombinasjon med kjemoterapi. Ikke-asiatisk populasjon.

3.5.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser ut til å være i overensstemmelse med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge.

MSD har i den helseøkonomiske modellen lagt til grunn at det, i tillegg til placebo og trastuzumab, benyttes CAPOX i 50 % av behandlingene og FOLFOX i de resterende 50 %. DMP godtar denne fordelingen, da den er mer i tråd med norsk klinisk praksis.

DMP beholder MSD sin modellering uten å ha vurdert det inngående. Varigheten på behandling i norsk klinisk praksis er imidlertid ikke begrenset til studiens stoppregel på 35 sykluser, tilsvarende 24 måneders behandling. Behandling utover 24 måneder har liten innvirkning i den helseøkonomiske modellen, og DMP beholder MSD sin modellering.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er basert på resultater for pasienter fra ikke-asiatisk region fra KEYNOTE-811. Populasjonen skiller seg dermed fra publiserte data fra KEYNOTE-811, da disse inkluderer pasienter i Asia (8). Median oppfølgingstid var 87 uker i intervensjonsarm og 68 uker i komparatorarmen (mars 2024). Studien er presentert i kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under. Datakutt for analysen av effektdata var 20.03.2024. Som beskrevet i kap. 3.3 er populasjonen ikke-asiatisk og med CPS≥ 1.

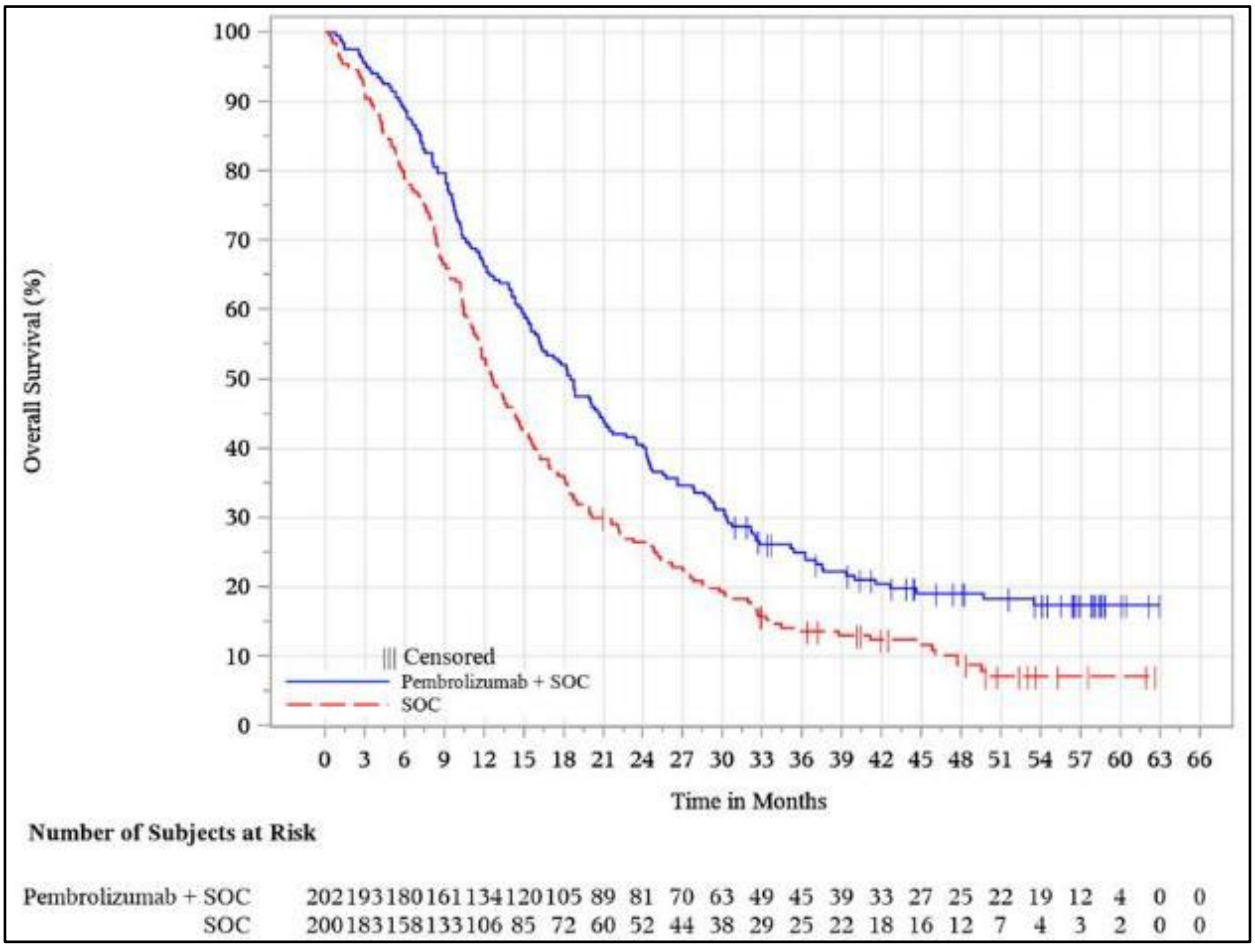
3.6.1.1 Totaloverlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i den innsendte dokumentasjonen var totaloverlevelse. Median overlevelse var 18,6 måneder i intervensjonsgruppen, og 12,6 måneder i komparatorarmen. HR for OS var 0,68 (95 % KI: 0,55-0,84). Det ble registrert 163 (81 %) dødsfall (hendelser) i intervensjonsarmen og 181 (91 %) dødsfall (hendelser) i komparatorarmen. Tabell 10 og Figur 5 viser data og KM-kurver for totaloverlevelse.

Tabell 10. Data for totaloverlevelse ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

OS	**Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (n=202)**	**Trastuzumab og kjemoterapi (n=200)**
Number of events, n (%)	163 (80,7)	181 (90,5)
Death	163 (80,7)	181 (90,5)
No. of months, median (95% CI)	18,6 (15,5-21,2)	12,6 (11,1-14,7)
OS rate, % (95% CI)		
At 6 months	89,1 (83,9-92,7)	79,0 (72,7-84,0)
At 12 months	66,3 (59,4-72,4)	53,0 (45,9-59,6)
At 18 months	52,0 (44,9-58,6)	36,0 (29,4-42,6)
At 24 months	40,1 (33,3-46,8)	26,4 (20,5-32,7)
At 36 months	25,0 (19.2-31,2)	13,6 (9,2-18,8)
At 48 months	19,1 (13,9-25,0)	8,7 (5,1-13,5)
p value	0,0002	
HR (95% CI)	0,68 (95 % KI 0,55-0,84)	



SOC = standard of care (komparator)
Figur 5. KM-kurver for OS ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var andelen døde 81 % og 91 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser MSD har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av totaloverlevelse utover den observerte studieperioden.

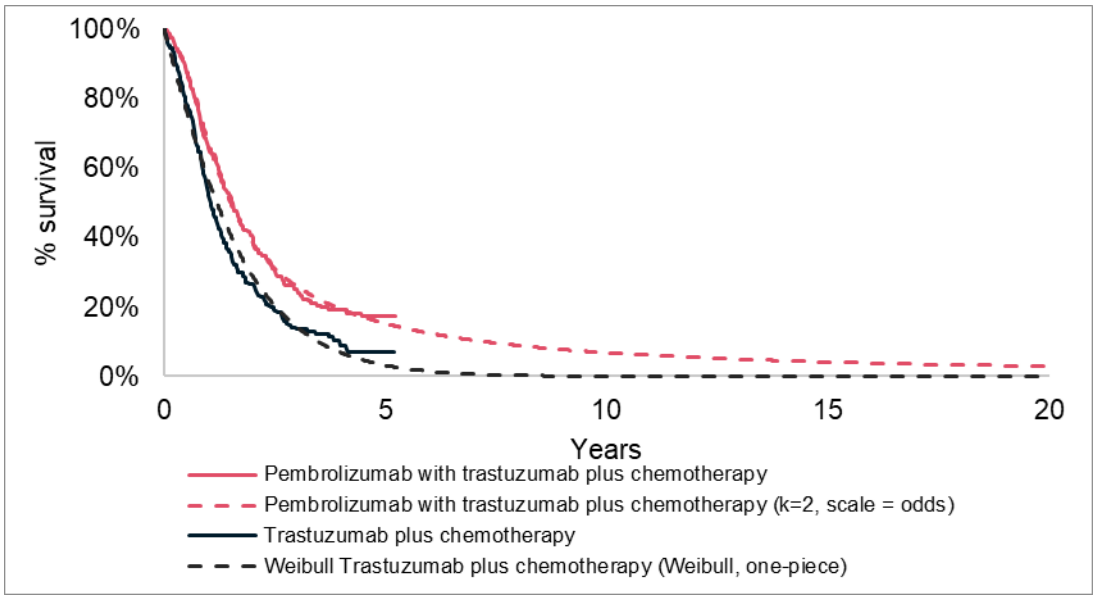
Tabell 11. Framskrivning av totaloverlevelse i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

MSD sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av 2-knuter-oddsmodell for intervensjonen og Weibull-modell for komparatoren.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot ble ikke lagt fram.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

Den økonomiske modellen tillater valg av standard parametriske overlevelsesmodeller samt spline-modeller med opptil tre knuter på hasard-, odds- og normalskalaene for OS og PFS. Uavhengig og felles modellering er mulig. I tillegg har modellen funksjonalitet til å utforske avtagende effekt på OS etter seponering av intervensjonen. For OS ble sannsynlighet for død begrenset til ikke å være lavere enn den alders- og kjønnsmatchede generelle befolkningsdødeligheten i Norge, innenfor hver modellsyklus. Livstabellene ble hentet fra Statistisk sentralbyrå 2024.

Tester for hasardproporsjonalitet kunne ikke forkaste antagelsen. Deretter utforsket MSD både individuelt og felles tilpassede parametriske funksjoner.

MSD vurderte separat tilpassede 1 knute odds og Weibull for komparatoren og separat tilpassede 1 knute og 2 knuter oddsmodeller for pembrolizumab-armen fordi disse hadde den beste matematiske tilpasningen. Etter konsultasjon med klinikere som uttalte at overlevelse etter 10 år med dagens standardbehandling anses usannsynlig, valgte MSD Weibull for komparatoren. For intervensjonen valgte MSD en 2-knuter-oddsmodell (Figur 6).



Figur 6. MSDs ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorgruppen. Ikke-asiatisk populasjon.

DMPs vurdering

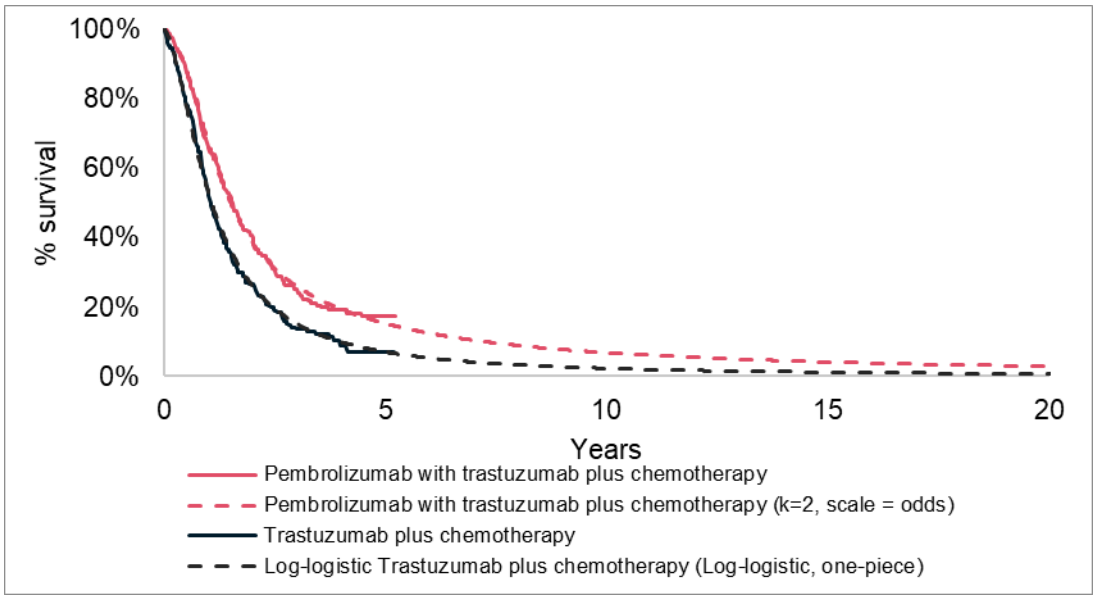
Ved siste datakutt var median oppfølgingstid 87 uker i intervensjonsarm og 68 uker i komparatorarm. OS-data er modne, noe som reduserer usikkerheten i resultatene. Ved 48 måneder er andelen overlevende 19 % (95 % KI 14-25) og 9 % (95 % KI 5-14) i henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen. Kaplan-Meier-kurven viser at intervensjonskurven skiller seg tidlig fra komparatorkurven og opprettholder avstanden gjennom oppfølgingsperioden.

Log-kumulativt hasardplott viser proporsjonalitet for mesteparten av oppfølgingstiden. I tillegg viser ikke Schoenfeld-residualplottet et klart brudd på antagelsen om proporsjonal hasard (PH) (p-verdi >0,4). Følgelig vurderte DMP innledningsvis tilpasningen av felles tilpassede standard parametriske funksjoner og splinefunksjoner, men er enig med MSD i at tilpasningen til pembrolizumab-armen er dårlig. DMP fokuserte i stedet videre på individuelt tilpassede funksjoner.

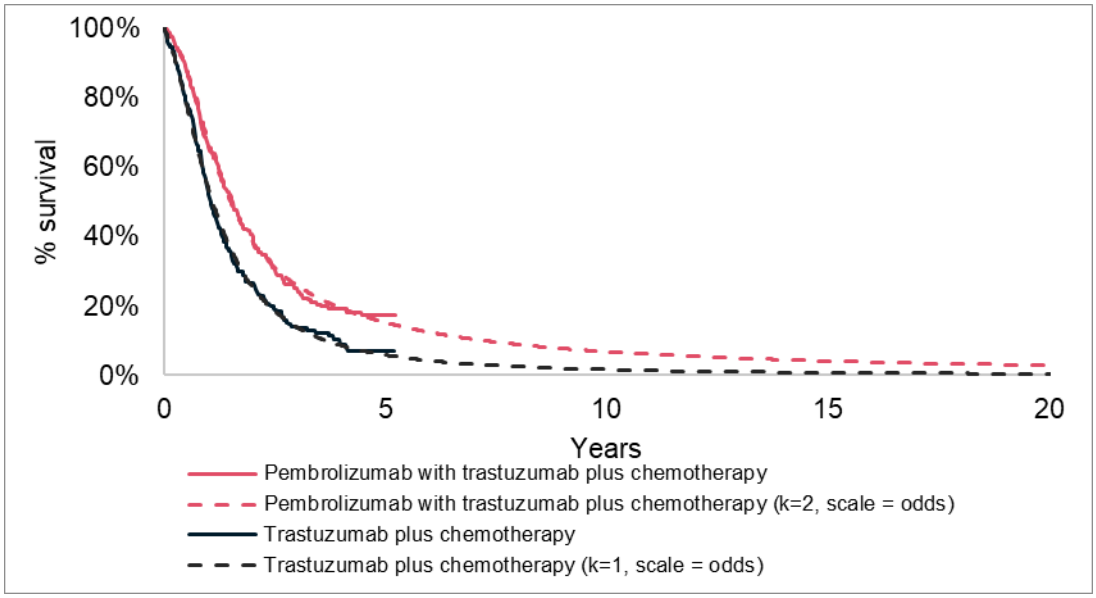
Smoothed hasardfunksjon viser en initialt økende og deretter avtagende dødsrisiko i pembrolizumab-armen. Med unntak av loglogistisk (laveste AIC indikerer best tilpasning), generalisert gamma (nest laveste AIC) og lognormal (tredje), kunne ingen av de standard parametriske funksjonene følge den generelle formen på hasarden. Likevel var den visuelle tilpasningen av disse tre funksjonene til KM-data dårlig. DMP har derfor vurdert splinefunksjoner i henhold til MSDs preferanse. Hasardratene for splinefunksjonene viser mye bedre samsvar med den empiriske hasarden. Den matematiske tilpasningen var lik mellom splinefunksjonene, der oddsmodellene med 1 eller 2 knuter hadde den laveste AIC-skåren, og oddsmodellen med 1 knute og hasardmodellen med 1 knute hadde de laveste BIC-skårene. Oddsfunksjonene med 1 eller 2 knuter passer godt til KM-dataene, mens hasardfunksjon med 1 knute har en dårligere visuell tilpasning. Blant de to oddsfunksjonene er den med 2 knuter (MSDs valg) litt mer optimistisk enn den med 1 knute. Mer spesifikt er 10- og 20-års overlevelse henholdsvis 7 % og 3 % for oddsmodellen med 2 knuter, og 6 % og 2 % for oddsmodellen med 1 knute. Disse anslagene er plausible ifølge de rekrutterte fagekspertene. På grunn av ubetydelig forskjell i langsiktig ekstrapolering, legger DMP til grunn det samme som MSD, og velger spline oddsfunksjonen med 2 knuter for ekstrapolering av totaloverlevelse i pembrolizumab-armen.

I komparatorarmen kan et lignende smoothed hasardmønster observeres, først økning etterfulgt av en litt mindre reduksjon i dødsrisiko enn i pembrolizumab-armen. Standard parametriske funksjoner passet dette mønsteret mye bedre, noe som også kan observeres fra den visuelle tilpasningen til KM-data. Loglogistisk har den klart beste matematiske og visuelle tilpasningen til KM-data. Weibull (MSDs grunnanalyse) gir den fjerde beste matematiske tilpasningen og dårlig visuell tilpasning. 5-års og 10-års overlevelse er henholdsvis 7 % og 2 % for loglogistisk og 3 % og 0 % for Weibull. De medisinske fagekspertene indikerte at selv 13 % etter 5 år og 4 % etter 10 år ville være mulig, men anså dette som ganske optimistisk. Med standard parametriske funksjoner virker derfor de langsiktige anslagene med loglogistisk som rimelige (Figur 7).

Blant splinefunksjoner var den matematiske og visuelle tilpasningen til komparatorarmen lik. Oddsmodellen med 1 knute hadde den beste matematiske tilpasningen, og utmerket visuell tilpasning som gir nesten identiske langsiktige anslag som loglogistisk. I 1-knute-oddsmodellen krysser komparators KM-hale på samme måte som 2-knuter-oddsmodellen krysset pembrolizumabs KM-hale. Det resulterer i en mer objektiv relativ effekt, og DMP velger en 1-knute-oddsmodell i sin hovedanalyse for komparatorarmen (Figur 8). Oddsmodellen med 1 knute for komparatorarmen er også konsistent med spline-tilnærmingen i pembrolizumab-armen. Loglogistisk for komparatorarmen er testet i en scenarioanalyse.



Figur 7. Alternativ framskrivning med standard parametrisk funksjon med loglogistisk i komparatorarmen. Ikke-asiatisk populasjon.



Figur 8. DMPs hovedanalyse for OS-ekstrapolering: 2-knuter-oddsmodellen for pembrolizumab, 1-knute-oddsmodellen for komparator. Ikke-asiatisk populasjon.

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse

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

- Framskrivning av OS for komparatorgruppen endres fra Weibull til en 1-knute-oddsmodell.

DMP beholder MSDs valg av framskrivning av OS for intervensjonsarmen.

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

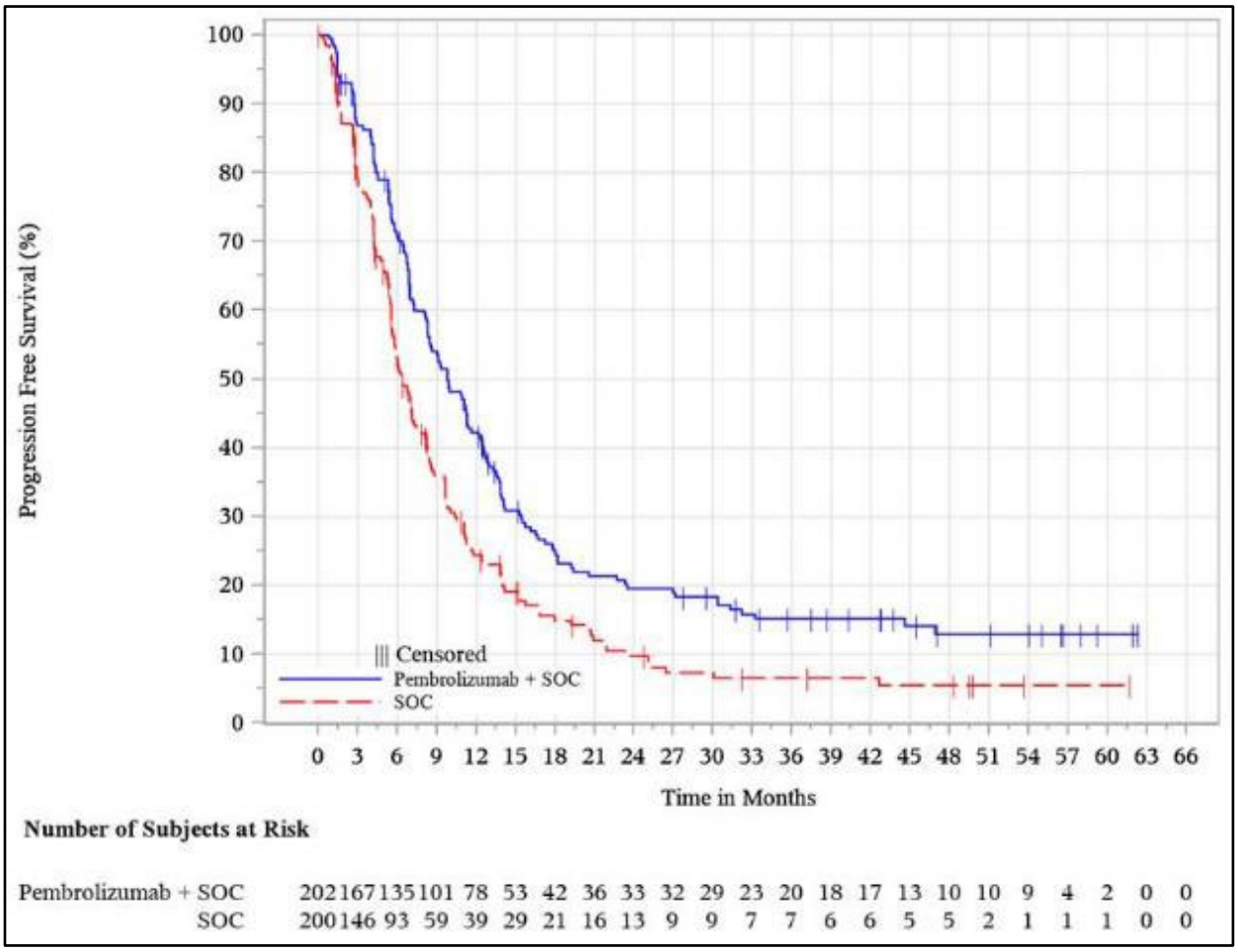
3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

PFS ble vurdert av en blindet uavhengig komité. Andelen av deltagerne som hadde hatt en PFS-hendelse var henholdsvis 78 % (intervensjon) og 81 % (komparator). Median PFS for intervensjonsgruppen var 9,9 måneder og for komparatorgruppen var den 6,4 måneder. Det ga en hasard ratio på 0,65 (95 % KI: 0,52-0,81). Tabell 12 viser data for progresjonsfri overlevelse og Figur 9 viser KM-kurvene for de to armene.

Tabell 12. Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

PFS	**Pembrolizumab combined with trastuzumab and chemotherapy (n=202)**	**Trastuzumab and chemotherapy (n=200)**
Number of events, n (%)	158 (78,2)	161 (80,5)
Death	27 (13,4)	27 (13,5)
Documented progression	131 (64,9)	134 (67,0)
No. of months, median (95% CI)	9,9 (8,3-11,4)	6,4 (5,6-7,4)
PFS rate, % (95% CI)		
At 6 months	71,1 (64,1-76,9)	53,1 (45,6-60,0)
At 12 months	42,3 (35,1-49,2)	24,3 (18,2-31,0)
At 18 months	24,9 (18,8-31,4)	14,9 (9,9-20,9)
At 24 months	19,6 (14,1-25,7)	9,7 (5,6-15,1)
At 30 months	18,4 (13,1-24,4)	7,3 (3,8-12,4)
At 36 months	15,1 (10,2-20,9)	6,5 (3,2-11,4)
p value	<0.0001	
HR (95% CI)	0,65 (95 % KI 0,52-0,81)	



Figur 9. KM-kurver for PFS ved datakutt 20.03.2024 (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Implementering av progresjonsfri overlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 78 % og 81 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Tabell 13 viser hvilke undersøkelser MSD har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av progresjonsfri overlevelse utover den observerte studieperioden.

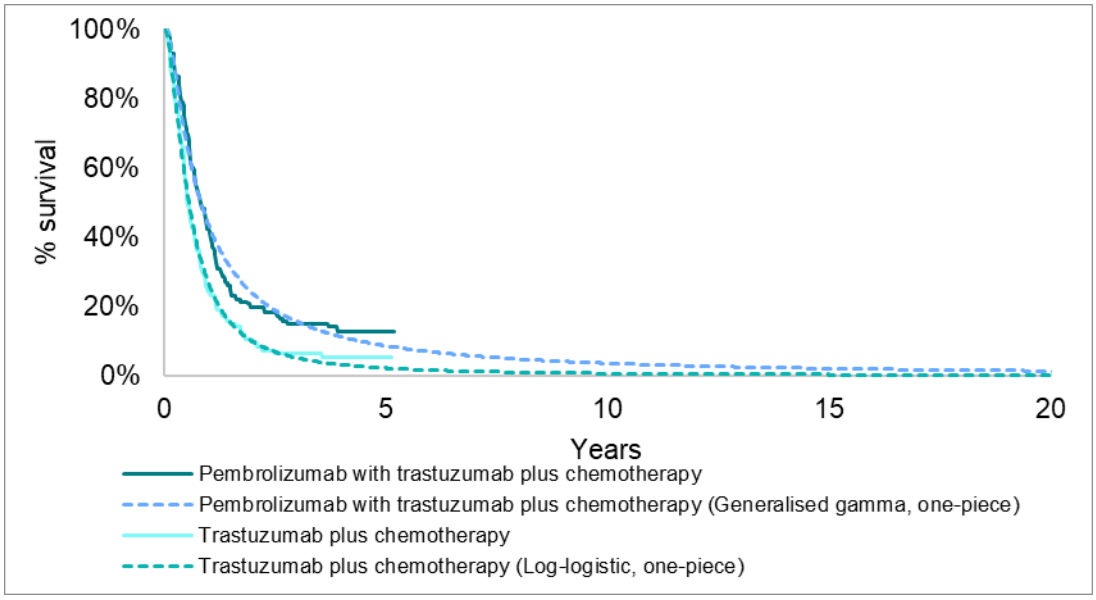
Tabell 13. Framskrivning av PFS i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

MSD sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma for intervensjonen og loglogistisk-modell for komparatoren.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot ble ikke lagt fram.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

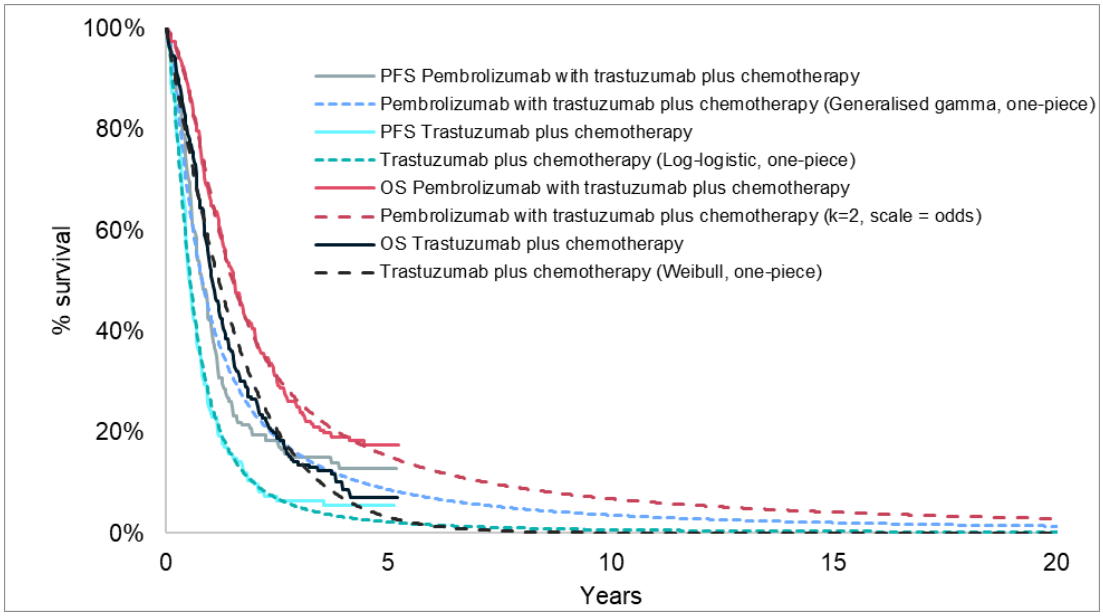
MSD konkluderte med at det ikke var grunnlag for å avvise PH-antagelsen. I den økonomiske modellen ble overlevelseskurver som var tilpasset begge armene og separat tilpasset hver arm, utforsket. I likhet med

OS, hadde de felles tilpassede funksjonene stort sett dårlig visuell tilpasning til PFS KM-kurven i pembrolizumab-armen, og MSD foretrakk å undersøke separat tilpassede modeller videre.

MSD foretrakk splinemodeller fremfor standard parametriske funksjoner på grunn av bedre visuell tilpasning til KM-data i begge armene. Basert på den matematiske og visuelle tilpasningen ble følgende funksjoner vurdert for grunnanalysen: separat tilpasset spline 2-knuter hasardmodell for intervensjonen; separat tilpassede 3-knuter hasard- eller normalmodeller for intervensjonen; separat tilpassede spline 2-knuter normalmodeller for komparatorarmen; separat tilpasset loglogistisk for komparatorarmen; felles tilpasset 2-knuter hasardmodell. Blant disse valgte MSD separat tilpasset loglogistisk for komparatoren og separat tilpasset generalisert gamma for intervensjonen for å minimere, der det er mulig, kryssing med OS og basert på tilbakemeldingen fra den tidligere NICE-innsendingen.



Figur 10. MSDs ekstrapolering av PFS for intervensjons- og komparatorgruppen. Ikke-asiatisk populasjon.



Figur 11. Oppsummering av MSDs grunnanalyse. Ikke-asiatisk populasjon.

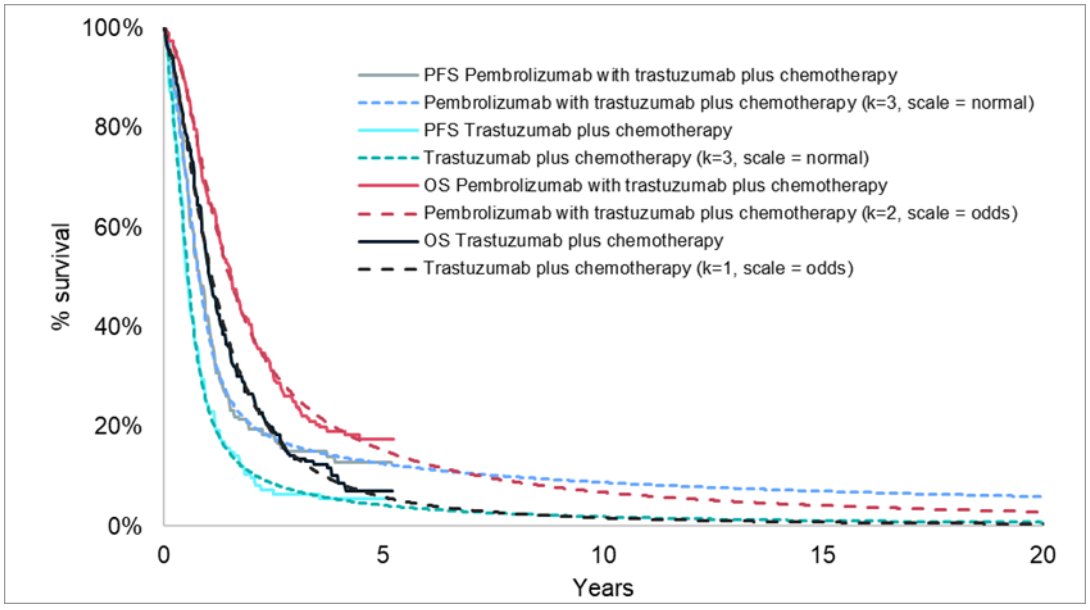
DMPs vurdering

Basert på standarddiagnostikken var det ikke grunnlag for å si at antakelsen om proporsjonal hasard brytes. MSD utforsket fellestilpassede modeller sammen med separat tilpassede modeller, og valgte til slutt separat tilpassede modeller på grunn av konsistens med OS-tilnærmingen.

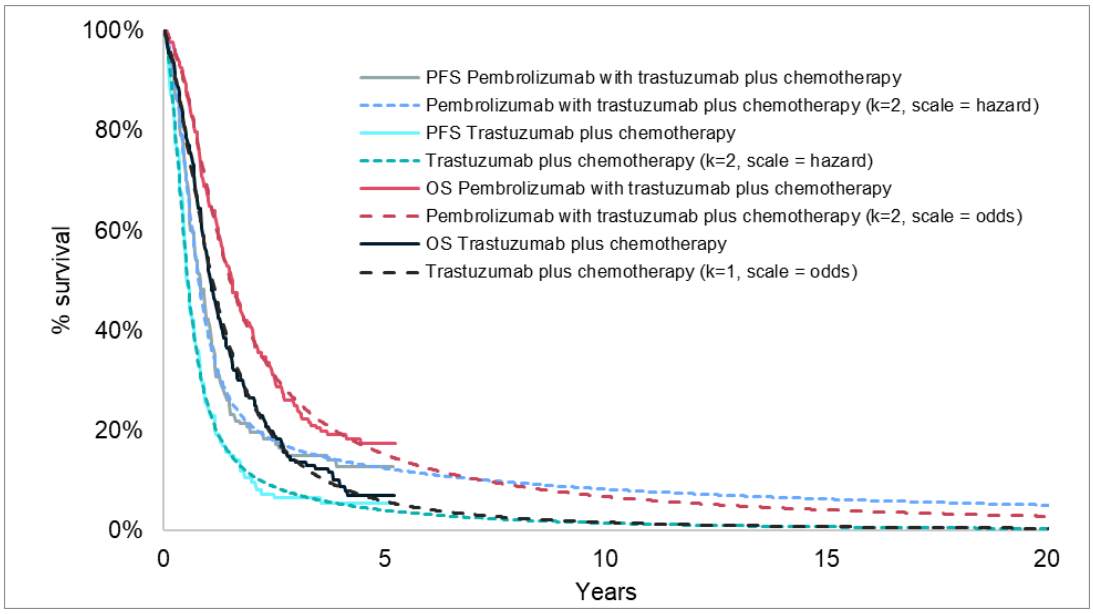
De separat tilpassede modellene som ble valgt av MSD (generalisert gamma for pembrolizumab og loglogistisk for komparator) har dårlig visuell tilpasning, da begge underestimerer KM-kurver. De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at risikoen for progresjon er størst mellom 12 og 18 måneder etter oppstart på behandling, etterfulgt av en mye redusert, men fortsatt tilstedeværende, risiko for progresjon. Ifølge de medisinske fagekspertene vil bare en liten andel av pasientene være progresjonsfrie etter 10 år med dagens behandling.

Fellestilpassede standard parametriske modeller hadde dårlig visuell tilpasning. Fellestilpassede 3-knuter normalmodellen hadde den laveste AIC, etterfulgt av 2-knuter-hasardmodellen. Begge hadde god visuell tilpasning, men 3-knuter-normalmodellen overestimerte PFS noe sammenlignet med KM-kurven for komparatoren, mens 2-knuter-hasardmodellen overestimerte PFS noe for intervensjonen.

Separat tilpassede standard parametriske funksjoner har dårlig visuell tilpasning. Dette er fordi ingen av standardfunksjonene reflekterer avtagende hasard for progresjon observert over tid i Keynote-811. Splinemodeller er naturlig mer fleksible og kan fange opp denne nedgangen. Separat tilpassede 3-knuter-normalmodell og 2-knuter hasardmodell (Figur 12) har best matematisk tilpasning til pembrolizumab- og kontrollarmen. Visuelt er det ikke mye forskjell mellom dem, og begge alternativene resulterer i objektiv ekstrapolering i begge armene. DMP velger separat tilpasset 2-knuter-hasardmodell for begge armene, ettersom den sammenfaller mer jevnt med OS enn 3-knuter-normalmodellen (Figur 12 og Figur 13). Forskjellen er imidlertid minimal.



Figur 12. Alternativ framskrivning av PFS med 3-knuter-normalmodellen. Ikke-asiatisk populasjon.



Figur 13. Oppsummering av DMPs hovedanalyse. Ikke-asiatisk populasjon. PFS ekstrapolert med 2-knuter-hasardmodell i begge armer. OS ekstrapolert med 2-knuter-oddsmodellen for pembrolizumab, 1-knute-oddsmodellen for komparator. Ikke-asiatisk populasjon.

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse

DMP endrer følgende:

- Framskrivning av PFS for intervensjonsgruppen endres fra separat tilpasset generalisert gamma til en 2-knuter-hasardmodell.
- Framskrivning av PFS for komparatorgruppen endres fra separat tilpasset loglogistisk til en 2-knuter-hasardmodell.

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Tabell 14 viser antall hendelser for utvalgte variabler i de to gruppene. Tabellen viser eventuelle forskjeller i OS-fordeler for intervensjons- eller komparatorgruppen i de ulike subgruppene. Forskjeller kan indentifiseres ved ulikt antall hendelser og ved ulike resultater for hasard ratio.

Tabell 14. Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Variable	**Pembrolizumab combined with trastuzumab and chemotherapy (n=202)**			**Trastuzumab and chemotherapy (n=200)**			**Hazard Ratio (95 % CI)**
	N	Events n (%)	Median no. of months	N	Events n (%)	Median no. of months	
Age							
<65 years	121	96 (79)	18,3	117	109 (93)	11,8	0,57 (0,43-0,75)
≥65 years	81	67 (83)	16,2	83	72 (87)	14,2	0,85 (0,61-1,18)
Sex							
Male	160	133 (83)	16,7	158	140 (89)	12,7	0,75 (0,59-0,95)
Female	42	30 (71)	22,3	42	41 (98)	11,8	0,45 (0,27-0,73)
Geographic region of enrolling site							
Western Europe/Israel/North America/Australia	97	80 (83)	16,7	96	87 (91)	12,1	0,77 (0,56-1,04)
Rest of the world	105	83 (79)	19,9	104	94 (90)	13,4	0,61 (0,45-0,82)
Baseline ECOG							
0	91	71 (78)	20,5	80	68 (85)	12,8	0,65 (0,46-0,90)
1	111	92 (83)	15,8	120	113 (94)	12,7	0,72 (0,55-0,95)
Primary location							
GEJ	81	66 (82)	17,5	79	70 (89)	11,8	0,74 (0,53-1,04)
Stomach	121	97 (80)	19,9	121	111 (92)	13,4	0,64 (0,49-0,85)
Histological subtype							
Diffuse	43	37 (86)	15,5	33	33 (94)	9,4	0,54 (0,33-0,87)
Intestinal	113	89 (79)	20,9	106	94 (89)	14,4	0,71 (0,53-0,96)
Indeterminate	45	36 (80)	16,1	59	54 (92)	12,3	0,69 (0,45-1,06)
Tumor burden							
<Median	87	72 (83)	18,8	88	77 (88)	13,7	0,78 (0,56-1,07)
≥Median	106	84 (79)	18,0	104	98 (94)	12,1	0,57 (0,43-0,77)
Number of metastatic sites							
≤2	106	82 (77)	18,8	113	100 (89)	12,3	0,65 (0,49-0,88)
≥3	96	81 (84)	18,0	87	81 (93)	13,7	0,71 (0,52-0,96)
Prior gastrectomy / Esophagectomy							
Yes	21	15 (71)	18,8	31	25 (81)	15,5	0,81 (0,43-1,55)

No	181	148 (82)	18,5	169	156 (92)	11,8	0,64 (0,51-0,80)

Det er i kapittel 3.3 beskrevet forskjeller i baseline og effekt mellom pasientene i Asia sammenlignet med den geografiske gruppen til Europa. Forskjeller i antall hendelser, totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse er fremstilt i tabellen under.

Tabell 15.Totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse i geografiske populasjoner (kilde: MSD).

Variable	**Pembrolizumab combined with trastuzumab and chemotherapy (n=202)**			**Trastuzumab and chemotherapy (n=200)**			**Hazard Ratio (95 % CI)**
OS	N	Events n (%)	Median no. of months	N	Events n (%)	Median no. of months	
Geographic region of enrolling site							
Asia	96	63 (66)	23,2	96	63 (66)	29,4	1,03 (0,73-1,47)
Western Europe/Israel/North America/Australia	97	80 (83)	16,7	96	87 (91)	12,1	0,77 (0,56-1,04)
Rest of the world	105	83 (79)	19,9	104	94 (90)	13,4	0,61 (0,45-0,82)
PFS	N	Events n (%)	Median no. of months	N	Events n (%)	Median no. of months	**Hazard Ratio (95 % CI)**
Geographic region of enrolling site							
Asia	96	63 (66)	13,9	96	65 (68)	12,5	0,83 (0,58-1,17)
Western Europe/Israel/NorthAmerica/Australia	97	74 (76)	9,0	96	76 (79)	6,3	0,70 (0,51-0,97)
Rest of the world	105	84 (80)	11,2	104	85 (82)	6,9	0,61 (0,45-0,83)

Tabell 16 viser antall hendelser for utvalgte variabler i de to gruppene. Tabellen viser eventuelle forskjeller i PFS-fordeler for intervensjons- eller komparatorgruppen i de ulike subgruppene.

Tabell 16. Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Variable	**Pembrolizumab combined with trastuzumab and chemotherapy (n=202)**			**Trastuzumab and chemotherapy (n=200)**			**Hazard Ratio (95 % CI)**
	N	Events n (%)	Median no. of months	N	Events n (%)	Median no. of months	
Age							
< 65 years	121	95 (79)	9,8	117	133 (81)	6,1	0,59 (0,44-0,78)
≥ 65 years	81	63 (78)	9,9	131	93 (71)	7,4	0,76 (0,53-1,08)
Sex							
Male	160	131 (82)	9,4	158	125 (79)	6,4	0,72 (0,56-0,92)
Female	42	27 (64)	12,4	42	36 (86)	6,9	0,46 (0,27-0,78)
Geographic region of enrolling site							
Western Europe/Israel/NorthAmerica/Australia	97	74 (76)	9,0	96	76 (79)	6,3	0,70 (0,51-0,97)
Rest of the world	105	84 (80)	11,2	104	85 (82)	6,9	0,61 (0,45-0,83)
Baseline ECOG							
0	91	68 (75)	12,5	80	64 (80)	6,4	0,56 (0,40-0,79)
1	111	90 (81)	8,3	120	97 (81)	6,4	0,76 (0,57-1,01)
Primary location							
GEJ	81	65 (80)	8,5	79	64 (81)	6,2	0,67 (0,47-0,95)
Stomach	121	93 (77)	11,1	121	97 (80)	6,4	0,64 (0,48-0,86)
Histological subtype							
Diffuse	43	32 (74)	8,2	35	34 (97)	5,6	0,57 (0,35-0,94)
Intestinal	113	86 (76)	9,9	106	83 (78)	6,9	0,64 (0,47-0,87)
Indeterminate	45	39 (87)	10,9	59	44 (75)	6,2	0,76 (0,49-1,17)
Tumor burden							
<Median	87	67 (77)	11,4	88	75 (85)	6,9	0,65 (0,46-0,90)
≥Median	106	84 (79)	8,6	104	83 (80)	5,8	0,61 (0,45-0,83)
Number of metastatic sites							
≤2	106	81 (76)	11,7	113	89 (79)	6,0	0,61 (0,45-0,83)
≥3	96	77 (80)	8,6	87	72 (83)	6,9	0,71 (0,52-0,99
Prior gastrectomy / Esophagectomy							
Yes	21	15 (71)	10,0	31	22 (71)	10,4	0,75 (0,39-1,46)

No	181	143 (79)	9,8	169	139 (82)	6,0	0,62 (0,49-0,79)

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av totaloverlevelse viser variasjon i effekt hos noen av de forhåndsdefinerte undergruppene av pasienter i KEYNOTE-811, se Tabell 14. DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen.

Som beskrevet tidligere i kapittel 3.6.1.1 var median overlevelse 18,6 måneder i intervensjonsgruppen og 12,6 måneder i komparatorarmen. HR for OS var 0,68 (95 % KI 0,55-0,84). Basert på resultatene i KEYNOTE-811 viser antall hendelser og resultatene for hasard ratio at det er forskjeller i noen av subgruppene. Resultatene fra studien viser at de forhåndsdefinerte subgruppene hadde en HR mellom 0,45 og 0,85 med påfølgende konfidensintervall mellom 0,27-1,55.

Det er stor spredning på effekt av pembrolizumab i de ulike inndelingene av geografiske regioner. Vest-Europa med tilhørende regioner har en kortere overlevelse sammenlignet med resten av verden. Det fremgår også fra KEYNOTE-811 at pasienter i Asia har vesentlig dårligere effekt sammenlignet med de to andre geografiske regionene (8). God effekt av behandling i komparatorarmen i den asiatiske populasjonen gir forskjeller i antall hendelser og median OS og median PFS. Følgelig er effekten av intervensjonen sammenlignet med komparator redusert, noe som gjenspeiles i hasard ratio for den asiatiske populasjonen. Ved å ekskludere pasienter fra den asiatiske regionen fra studiepopulasjonen blir effekten av pembrolizumab vesentlig bedre for både OS og PFS sammenlignet med komparatorarmen. Den geografiske regionen «resten av verden» skiller seg også fra Vest-Europa med tilhørende regioner. Resten av verden har lengre median OS og PFS for både intervensjon og komparator, samt betraktelig bedre hasard ratio i favør intervensjonen. Populasjonen vi vurderer består av 52 % pasienter fra resten av verden. På bakgrunn av den økte effekten i regionen resten av verden, kan effekten i ikke-asiatisk populasjon være noe overestimert for en norsk pasientpopulasjon.

Det er betraktelig bedre effekt av pembrolizumab hos pasienter <65 år sammenlignet med de ≥65 år, og hos kvinner sammenlignet med menn. Effekten av pembrolizumab er også bedre hos pasienter med gastrisk kreft, mens effekten er mer usikker hos de med GEJ kreft. Intervensjonsgruppen hadde lengre median overlevelse enn kontrollgruppen i samtlige subgrupper bortsett fra hos pasienter med tidligere gastrektomi/øsofagektomi.

Resultatene for PFS viser de samme trendene som for OS, hvor de samme subgruppene har bedre/dårligere effekt av intervensjonen sammenlignet med komparator (Tabell 16). Som beskrevet i kapittel 3.6.1.2 var median PFS for intervensjonsgruppen 9,9 måneder og 6,4 måneder for komparatorgruppen. HR var 0,65 (95 % KI: 0,52-0,81). Resultatene fra studien viser at de forhåndsdefinerte subgruppene hadde en HR mellom 0,46-0,76, med påfølgende konfidensintervall mellom 0,27-1,46. Resultatene var adskillig mer konsistente innad i subgruppene for PFS sammenlignet med OS. Tabell 17 viser økte antall hendelser i noen av subgruppene og ulik lengde på tid før en hendelse inntreffer.

De medisinske fagekspertene trekker frem noen subgrupper hvor det kan være forskjell i effekt på OS og PFS hos pasientene. Pasienter med ECOG 0 har gjerne bedre prognose og responsrate enn de med ECOG 1. Pasienter med tumorbyrde mindre enn median har ofte bedre respons og overlevelse. De med histologisk subtype intestinal kan gjerne ha mer stabil respons, og pasienter med IHC 3+ HER2 status kan ha sterkere respons på HER2-rettet behandling.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De observerte uønskede hendelsene i pembrolizumab-armen var generelt i samsvar med de kjente sikkerhetsprofilene for enten pembrolizumab eller trastuzumab kombinert med kjemoterapi. Forekomsten av bivirkninger i de to armene var generelt lik for de fleste uønskede hendelsene, men intervensjonsgruppen demonstrerer jevnt over hyppigere forekomst av uønskede hendelser sammenlignet med komparatorgruppen. Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser var også forholdsvis lik i de to armene, og det var henholdsvis 4 (intervensjon) og 3 (komparator) pasienter som døde grunnet legemiddelrelaterte hendelser. Tabell 17 og Tabell 18 viser oversikt over forekomst av uønskede hendelser.

Tabell 17. Antall pasienter med utvalgte uønskede hendelser (kilde MSD). Ikke-asiatisk populasjon.

Adverse event	Pembrolizumab with trastuzumab plus chemotherapy		Trastuzumab plus chemotherapy	
	n	%	n	%
Anemia	15	7,43 %	14	7,04 %
Neutropenia	19	9,41 %	11	5,53 %
Thrombocytopenia	6	2,97 %	3	1,51 %
Diarrhea	27	13,37 %	18	9,05 %
Nausea	11	5,45 %	9	4,52 %
Vomiting	10	4,95 %	7	3,52 %
Asthenia	5	2,48 %	9	4,52 %
Fatigue	11	5,45 %	6	3,02 %
Neutrophil count decreased	12	5,94 %	10	5,03 %
Platelet count decreased	8	3,96 %	6	3,02 %
Decreased appetite	4	1,98 %	5	2,51 %
Neuropathy peripheral	8	3,96 %	6	3,02 %
Hypokalemia	6	2,97 %	6	5,04 %
Peripheral sensory neuropathy	10	4,95 %	5	2,51 %

Tabell 18. Antall pasienter med uønskede hendelser (kilde: MSD). Global populasjon.

Patients in population	Pembrolizumab with trastuzumab plus chemotherapy (n=298)		Trastuzumab plus chemotherapy (n=295)	
	n	(%)	n	(%)
with toxicity grade 3-5 adverse events	221	(74,2)	194	(65,8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	183	(61,4)	149	(50,5)
with serious adverse events	145	(48,7)	141	(47,8)
with serious drug-related adverse events	85	(28,5)	70	(23,7)
who died	20	(6,7)	20	(6,8)
who died due to a drug-related adverse event	4	(1,3)	3	(1,0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	44	(14,8)	39	(13,2)
discontinued pembrolizumab or placebo	33	(11,1)	33	(11,2)
discontinued trastuzumab	30	(10,1)	30	(10,2)
discontinued any chemotherapy	35	(11,7)	36	(12,2)
discontinued all drugs	18	(6,0)	23	(7,8)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	29	(9,7)	18	(6,1)
discontinued pembrolizumab or placebo	21	(7,0)	14	(4,7)
discontinued trastuzumab	16	(5,4)	11	(3,7)
discontinued any chemotherapy	22	(7,4)	15	(5,1)
discontinued all drugs	9	(3,0)	9	(3,1)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer grad 3+ uønskede hendelser fra KEYNOTE-811. MSD har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. MSD har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.4.

DMPs vurdering

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

Intervensjonsgruppen demonstrerer jevnt over mer uønskede hendelser sammenlignet med komparator, både totalt sett og i hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD i sin hovedanalyse.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 4.

Helserelatert livskvalitet var inkludert som et eksplorativt endepunkt i KEYNOTE-811, og ble målt med pasientrapporterte utfallsmål (PRO). Disse inkluderte to sykdomsspesifikke instrument fra *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on Quality of Life* (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-STO22) og et generisk instrument (EQ-5D-5L). DMP har kun vurdert resultater for EQ-5D-5L.

EQ-5D-5L er målt i KEYNOTE-811 ved hver av de første 5 syklusene (hver 3. uke) og deretter annenhver syklus (hver 6. uke) inntil et år eller avsluttet behandling, ved avslutningsbesøk og ved et besøk 30-dager etter behandling. MSD sendte først inn en tabell som viser kompletteringsandel og etterlevelse for EQ-5D-5L ved inklusjon og uke 24 i studien. Etterlevelse er definert som andel pasienter som fullførte målingen/andel pasienter som var forventet å fullføre. Den innsendte tabellen er gjengitt nedenfor. Det var forhåndsspesifisert i analyseplanen at kompletteringsrate og etterlevelsesrate ved 24 uker skulle være rundt henholdsvis 60% og 80%.

Tabell 19. Kompletteringsandel og etterlevelse for EQ-5D-5L (global populasjon) (kilde: MSD).

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab with trastuzumab plus chemotherapy (n=291)	Trastuzumab plus chemotherapy (n=286)
Baseline, % (n)	Completion	95,2 (277)	96,5 (276)
	Compliance	95,2 (277)	96,5 (276)
Week 24, % (n)	Completion	67,4 (196)	53,1 (152)
	Compliance	87,9 (196)	79,2 (152)

På forespørsel leverte MSD en oversikt over kompletteringsandel og etterlevelse for hver av behandlingsarmene ved alle måletidspunktene i studien (gjengitt i Tabell 45, Appendiks 4). MSD har ikke levert analyser av etterlevelse utover dette. Etterlevelsesraten ligger mellom 78 % og 100 %, og det ser ikke ut til å være forskjeller av betydning mellom armene. Det er ikke gjort imputering av manglende data.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 4.
Modellen har 2 stadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene i modellen.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til tid til død

I MSD sin grunnanalyse er det i stedet for stadiebaserte nyttevekter benyttet nyttevekter som er basert på tid til død. I tillegg benytter MSD deskriptive gjennomsnittsverdier som ikke tar hensyn til gjentatte målinger i sin grunnanalyse (Tabell 20). På forespørsel har MSD levert regresjonsbaserte nyttevekter analysert med mixed effects regresjonsmodeller (Tabell 21). Mixed effects modeller er individspesifikke modeller som tar hensyn til gjentatte målinger, og analyserer både populasjonsbaserte gjennomsnitt og individuelle tilfeldige

effekter. Pasientene ble inkludert i analysene hvis det var målinger på EQ-5D-5L ved baseline og minst en etterfølgende måling. Manglende data ble håndtert ved sensurering, og ingen imputering ble gjort. Regresjonsmodellen inkluderte behandlingsarm, progresjonsstatus og forekomst av grad 3+ uønskede hendelser. Effekt av kjønn og alder ble undersøkt, men bidro ikke signifikant, og ble dermed utelatt av den endelige modellen. Modellen bruker individ som klustringsenhet, og har ingen forhåndsdefinert korrelasjonsstruktur.

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Stavem et al.

Modellen inkluderer også nyttetap knyttet til grad 3+ uønskede hendelser (Tabell 22).

Tabell 20. Descriptive utility values based on progression status, CPS ≥1 non-Asian region (kilde: MSD).

Health state	N	Mean	SE
Progression-free	372	0,820	0,003
Progressed disease	200	0,738	0,011

Abbreviations: CPS, combined positive score; N, number; SE, standard error.

Tabell 21. Regresjonsbaserte stadiebaserte nyttevekter (kilde: MSD).

Health state	N	Mean	SE
Progression-free	372	0,820	0,008
Progressed disease	200	0,733	0,010

Tabell 22. Disutility and duration of adverse events, CPS ≥1 non-Asian region (Kilde: MSD).

Grade 3+ adverse event	Disutility		Duration (days)	
	Mean	SE	Mean	SE
Anemia	-0.055	0.001	151.04	34.40
Neutropenia	-0.055	0.001	62.89	32.50
Thrombocytopenia	-0.055	0.001	58.00	18.50
Diarrhea	-0.055	0.001	31.96	7.40
Nausea	-0.055	0.001	138.77	56.70
Vomiting	-0.055	0.001	54.16	18.30
Asthenia	-0.055	0.001	275.53	128.30
Fatigue	-0.055	0.001	196.71	88.90
Neutrophil count decreased	-0.055	0.001	16.98	3.50
Platelet count decreased	-0.055	0.001	219.06	114.20
Decreased appetite	-0.055	0.001	175.00	86.30
Neuropathy peripheral	-0.055	0.001	752.43	149.60
Hypokalemia	-0.055	0.001	10.81	2.80
Peripheral sensory neuropathy	-0.055	0.001	515.47	104.10

DMPs vurdering

MSD har fulgt DMP sine retningslinjer for aldersjustering, konvertering fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L og verdsatt nyttevekter med anbefalte tariffer. Det er en styrke at det er brukt livskvalitetsdata direkte fra den kliniske studien med det foretrukne måleinstrumentet. Studien er dobbeltblind, og livskvalitetsmålingene var inkludert som et eksplorativt endepunkt. Etterlevelsen av livskvalitetsmålingene ser ikke ut til å skille seg vesentlig mellom studiearmene.

Nyttevektene i MSD sin grunnanalyse er basert på gjennomsnittsverdier for hele datasettet, som er en metode som verken tar hensyn til gjentatte målinger på hver pasient eller manglende observasjoner. Dette kan medføre at nytte målt hos en pasient som har besvart mange målinger kan få større betydning enn nytten målt hos en pasient som har besvart færre målinger. DMP vurderer at mixed model regresjonsanalysen som MSD leverte på forespørsel er i tråd med DMP sine retningslinjer. Bruk av mixed model regresjonsanalyse gir en mer riktig tilnærming til modellering av nyttevekter, og vil i større grad hensynta både gjentatte målinger og manglende data. DMP legger derfor regresjonsbaserte nyttevekter til grunn.

Videre er nyttevektene i MSD sin grunnanalyse basert på tid til død. I modellen er det mulig å velge helsestadiebaserte nyttevekter. Tid-til-død-nyttevekter baseres kun på OS, mens helsestadiebaserte nyttevekter er bygget på både PFS og OS. DMP mener at helsestadiebaserte nyttevekter er mer konsistent med den helseøkonomiske modellen, og legger derfor helsestadiebaserte nyttevekter til grunn.

Nytten ved progresjonsfritt stadium er høyere enn i den generelle befolkningen ved samme alder (0,811 QALY). DMP vurderer derfor at nytten i MSD sin grunnanalyse er noe høy, og justerer nytten med en faktor tilsvarende forholdet mellom nytte i studien og nytte i normalpopulasjonen (0,820/0,811) for både progresjonsfri og progrediert sykdom (Tabell 23).

Tabell 23. Nyttevekter justert i forhold til nyttevekter i normalpopulasjonen (DMPs hovedanalyse).

Health state	N	Mean	SE
Progression-free	372	0.811	0.008
Progressed disease	200	0.725	0.010

Endringer i nyttetap knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på resultatet i analysen, så DMP legger til grunn det samme som MSD uten å ha vurdert dette inngående.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke MSD sin grunnanalyse, og benytter stadiebaserte nyttevekter og mixed effects regresjonsmodell. Nyttevektene er justert for å ikke ligge høyere enn i normalpopulasjonen. Disse endringene reduserer QALY-gevinsten i analysen, som igjen øker IKER. Se Tabell 30 i kapittel 4.1.2 for endringers påvirkning på IKER.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

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

pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi.
DMP har oppdatert pakningspriser for pembrolizumab og fluorouracil til korrekt nivå. I tillegg er pakning og pris for kalsiumfolinat oppdatert.

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

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke	Hetteglass 1, konsentrat til infusjonsvæske	100	32 625,44	95,1 %	62 445,09
Trastuzumab					
Startdose (8 mg/kg)	Hetteglass, pulver til konsentrat til infusjonsvæske	420	11 688,40	94,7 %	22 992,45
Vedlikeholdsdose (6 mg/kg)					18 135,78
CAPOX					
Oksaliplatin (130 mg/m^2)	Hetteglass 1x40 ml, konsentrat til infusjonsvæske	200	7 107,76	93,8 %	13 659,80
Kapecitabin (1000 mg/m^2)	60 stk, kapsel	150	289,92	89,8 %	1 332,34
	120 stk, kapsel	500	1 754,56	89,8 %	
FOLFOX					
Oksaliplatin (85 mg/m^2)	Hetteglass 1x40 ml, konsentrat til infusjonsvæske	200	7 107,76	93,8 %	7 163,17
Fluorouracil (2600 mg/m^2)	Hetteglass1x100 ml, infusjonsvæske til oppløsning	5000	335,60	94,7 %	427,97
Kalsiumfolinat	Hetteglass 10x10 ml, injeksjonsvæske, oppløsning,	1000	3 318,56	95,1 %	3 318,56

DMPs vurdering

I MSD sin innsendte grunnanalyse er det tatt hensyn til svinn, det vil si at hele hetteglass benyttes per administrering. De har lagt til grunn pakninger med lavest kostnad per enhet legemiddel. Doseringen er basert på vekt eller kroppsoverflateareal med et gjennomsnitt på 72 kg (SD 16,3) og 1,8 m^2 (SD 0,20), og

tilpasset etter en log-normal fordeling. Dette er i tråd med andre saker med tilsvarende pasientpopulasjon. Det er tatt hensyn til relativ doseintensitet (RDI) basert på den kliniske studien.

Oppdaterte priser for pembrolizumab og fluorouracil, samt oppdatert pakningsstørrelse og pris for kalsiumfolinat hadde liten innvirkning på kostnadsforskjellen mellom intervensjon og komparator, og dermed liten betydning for IKER.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP legger til grunn det samme som MSD, men har oppdatert pakningspriser for pembrolizumab og fluorouracil, samt pakningsstørrelse og pris for kalsiumfolinat.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD tar i sin modell utgangspunkt i etterfølgende behandling gitt i KEYNOTE-811, og antar at 76,88 % i pembrolizumab-armen og 92,39 % i placebo-armen vil motta etterfølgende behandling. Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved progresjon, med behandlingstider og andel pasienter som mottar hvilken behandling fra KEYNOTE-811. I tillegg til legemiddelkostnader, er det antatt en enhetskostnad per intravenøs administrasjon.

Under presenteres legemiddelprisene i analysen i Tabell 25 og fordeling mellom behandlingsalternativene for påfølgende behandling Tabell 26.

Tabell 25.Legemiddelpriser som ligger til grunn for analysen (kilde: MSD endret med oppdaterte priser/relevante pakningsstørrelser av DMP).

Preparatnavn (virkestoff)	**Varenummer**	**Maksimal AUP inkl. mva.**	**Maksimal AUP uten mva**
Keytruda (pembrolizumab)	585359	40 781,8	32 625,44
Ogivri (trastuzumab)	405768	6 169,3	4 935,44
	387815	14 610,5	11 688,40
Ecansya (kapecitabin)	542291	362,4	289,92
	123487	2 193,2	1 754,56
Oksaliplatin	434128	8 884,7	7 107, 76
	073365	4 460,5	3 568,40
	073354	2 248,4	1 798,72
Fluorouracil	395106	419,5	335,6
	180675	227,9	182,32
	439049	112,9	90,32
Cisplatin	548680	421,3	337,04
	598049	246,6	197,28
Kalsiumfolinat (folinsyre)	134527	4 148,2	3 318,56
Paklitaksel	076395	12 752,9	10 202,32
	408343	6 394,6	5 115,68
	076384	4 283,6	3 426,88
	076373	1 307,9	1 046,32
Docetaksel	381016	1 471,4	1 177,12
	580144	10 413,6	8 330,88
Opdivo (nivolumab)	479954	38 359,2	30 687,4
Kalsiumfolinat	134527	4148,2	3318,6

Tabell 26. Påfølgende behandling i behandlingsarmene i MSD sin innsendte analyse (kilde: MSD).

Påfølgende behandling	Behandlingsarm i modell	
	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	Trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi
Paklitaksel	35,59 %	42,89 %
Irinotecan	9,97 %	19,80 %
Leukovorin+ Fluorouracil + Irinotecan	15,66 %	18,15 %
Docetaksel	7,12 %	6,60 %
Nivolumab	1,42 %	0,00 %
Trastuzumab	7,12 %	4,95 %
Total	**76,88 %**	**92,39 %**

DMPs vurdering

Legemidler til etterfølgende behandling og dosering av disse er vurdert som relevant i henhold til norsk klinisk praksis av medisinsk fagekspert. MSD har antatt ulik andel som mottar etterfølgende behandling mellom behandlingsarmene, basert på andel som progredierte i studien ved studiens slutt. I klinisk praksis vil de fleste pasientene før eller siden progrediere og kunne motta etterfølgende behandling. DMP endrer derfor etterfølgende behandling i intervensjonsarmen slik at andelen over tid blir lik som for kontrollarmen i studien (92,39%) siden dette vil gjenspeile klinisk praksis bedre. Endringen gir en redusert kostnadsforskjell mellom intervensjon og komparator, som gir en økning i IKER. DMP har også oppdatert enkelte legemiddelpriser til dagens gjeldende pris.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men oppdaterer enkelte priser og endrer andel som mottar etterfølgende behandling i behandlingsarmen til samme andel som i kontrollarmen. Se Tabell 30 i kapittel 4.1.2 for endringers påvirkning på IKER.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert som en engangskostnad per intravenøs administrering, som en samlet kostnad for alle legemidler administrert samtidig. Enhetskostnaden er på 3 658,38 NOK, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase og inflasjonsjustert til 2024.

En reisekostnad (reise til og fra) på 1 726,22 NOK per administrering er også lagt til administrasjonskostnaden. Reisekostnaden er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase og inflasjonsjustert til 2024.

Dette gir en samlet administrasjonskostnad på 5 384,60 NOK per administrasjon. Denne beregningen har ikke tatt høyde for at enkelte legemidler som gis som tilleggsbehandling har en infusjonsvarighet på over 30 minutter.

DMPs vurdering

DMP vurderer innsendt modellering av administrasjonskostnader i analysen til å være rimelige anslag. Administrasjonskostnader for tilleggsbehandling som gis med varighet over 30 minutter er ikke inkludert. DMP vurderer imidlertid at dette er en tilstrekkelig god løsning i denne saken, siden disse kostnadene vil være tilsvarende de to behandlingsarmene, og ikke ha betydning for beregningen av IKER.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn MSD sin modellering av administrasjonskostnader.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

MSD har benyttet seg av enhetskostnader fra DMPs enhetskostnadsdatabase, DRG og STG-koder. Innsendt oversikt over enhetskostnader er inkludert i Tabell 46 i Appendiks 5. Uønskede hendelser modelleres som en engangskostnad ved behandlingsstart per behandlingsarm. Engangskostnadene er presentert i tabellen under. En oversikt over uønskede hendelser i modellen er beskrevet i kapittel 3.6.2.

Tabell 27. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: MSD).

	Total kostnad (NOK)
Pembrolizumab + trastuzumab + kjemoterapi	17 689
Trastuzumab + kjemoterapi	11 154

DMPs vurdering

DMP godtar innsende estimat for kostnader til uønskede bivirkninger. Det er ikke gjort en inngående vurdering av disse, siden de har minimal innvirkning på analysens resultat.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP godtar innsendte estimat for kostnader til uønskede bivirkninger i innsendt analyse.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader til helsestadiene progresjonsfri og progrediert. Kilder, antagelser og kostnader er presentert i tabellen under.
MSD estimerer at kostnader per måned både for progresjonsfri og progrediert sykdom er 9 863,97 NOK.

MSD har også inkludert en engangskostnad på 71 684 NOK ved livets sluttfase, hentet fra DMPs enhetskostandsdatabase.

Tabell 28. Kostnader relatert til helsestadiet progresjonsfri sykdom (Kilde: MSD).

Resource	Frequency	Frequency source	Unit cost (NOK)	Cost details and source
Non-admitted face-to-face attendance, first	0,33	Assumption	2 403,41	DRG 906A system, Norwegian Directorate of Health (9)
Simple echocardiogram, 19+ years	0,08		2 500,00	Price list Evidia (10)
CT abdomen/thorax	0,08		2 900,00	Price list Evidia (10)
Consultation diet	0,02		2 403,41	DRG 906A system, Norwegian Directorate of Health (9)
Consultation gastroenterologist	0,08		2 403,41	DRG 906A system, Norwegian Directorate of Health (9)
Blood test	0,33		120,00	Unit cost database, Norwegian Directorate of Medicinal (11)
Urine sample	0,33		64,00	Pasient hos Fürst (12)
Cost of patient day at hospital	0,08		2 091,00	Unit cost database, Norwegian Directorate of Medicinal (11)
Trip (tour/retour) to hospital, reimbursable	0,33		1 452,00	Unit cost database, Norwegian Directorate of Medicinal (11)

Tabell 29. Kostnader relatert til helsestadiet progrediert sykdom (Kilde: MSD).

Resource	Frequency	Frequency Source	Unit cost (NOK)	Cost details and source
Non-admitted face-to-face attendance, first	0,00	NICE EAG feedback	2 403,41	DRG-906A system, Norwegian Directorate of Health (9)
Non-admitted face-to-face attendance, follow-up	0,17	NHS reference costs(13), NICE TA208(14)	2 403,41	
Cardiac monitoring	0,08		2 500,00	Price list Evidia (10)
Multigated acquisition (MUGA) scan	0,08		2 500,00	
Simple echocardiogram, 19+ years	0,08		2 500,00	

MSD har også inkludert en mulighet for å legge kostnadsdata hentet fra UK til grunn for kostnadene i helsestadiene. Kostnadene er da hhv. 4 459 NOK og 7 967 NOK for helsestadiene progresjonsfri og progrediert.

DMPs vurdering

Ingen av de to valgene i innsendt modell vurderes som optimale. Kostnadsestimatene som er basert på norske data forutsetter lik ressursbruk i de to helsestadiene, mens kostnadsestimatene basert på data fra UK ligger lavere enn de norske kostnadsestimatene (for begge stadiene).

DMP vurderer det ikke som sannsynlig at pasienter med progrediert sykdom ikke vil kreve mer ressurser enn pasienter i progresjonsfri tilstand, gitt at pasientene fortsatt er til behandling i helsevesenet. DMP har derfor undersøkt effekten av å øke kostnadsestimatet i helsestadiet progrediert sykdom. Dette ga ikke

nevneverdig effekt på resultatet i analysen, og DMP har derfor landet på å legge til grunn firmaets innsendte kostnadsestimat for helsestadiene basert på norske data. Disse kostnadsdataene er imidlertid ikke vurdert inngående.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger til grunn firmaets innsendte estimerte ressursbruk i helsestadiene og engangskostnaden for livets sluttfase.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	**Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**2 192 275**	**881 844**	**1 310 430**
Totale QALYs Totale leveår	**2,14** **2,68**	**1,18** **1,51**	**0,96** **1,17**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 362 182** **1 113 637**

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Alder er endret fra 60,2 år til 65 år for å bedre reflektere norsk pasientpopulasjon. Tidshorisont for modellen er endret i henhold til dette fra 39,8 år til 35 år.
- Parametrisering av PFS er endret fra generalisert gamma og logologistisk i hhv. Intervensjonsarm og komparatorarm til 2-knuter-hasardmodell i begge behandlingsarmer.
- Parametrisering av OS for komparatorgruppen er endret fra Weibull til en 1-knute-oddsmodell.
- Beregning av nyttevekter er endret fra gjennomsnittsverdier til mixed model regresjonsmodell, og det benyttes helsestadiebaserte nyttevekter i stedet for tid-til-død-nyttevekter.
- Legemiddelkostnader for pembrolizumab og fluorouracil er oppdatert.
- Etterfølgende behandling i intervensjonsarmen er endret til å være lik som i komparatorarmen.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i MSD sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, men basert på utgangspunktet i raden over.

Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	MSD sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i MSD sin grunnanalyse				1 362 182
Alder og tidshorisont	60,2 år og 39,8 år	65 år og 35 år	3.3.4	1 395 581 (+33 399)
Parametrisering PFS	Intervensjonsarm: generalisert gamma og komparatorarm: loglogistisk	Intervensjonsarm og komparatorarm: 2-knuter-hasardmodell	3.6.1	1 395 581 (0)
Parametrisering OS	Intervensjonsarm: 2-knuter-oddsmodell Komparatorarm: Weibull	Intervensjonsarm: 2-knuter-oddsmodell Komparatorarm: 1-knute-oddsmodell	3.6.1	1 552 876 (+157 295)
Nyttevekter	Modellert basert på tid til død og som deskriptivt gjennomsnitt, ikke justert i forhold til normdata	Stadiebaserte nyttevekter med mixed model og justert i forhold til normdata	3.6.3	1 593 990 (+41 114)
Legemiddelkostnader for pembrolizumab, fluorouracil og kalsiumfolinat	Gammel pris for pembrolizumab og fluorouracil Feil formulering, pakningsstørrelse og pris for kalsiumfolinat	Ny pris for pembrolizumab og fluorouracil Riktig formulering, pakningsstørrelse og pris for kalsiumfolinat	3.7.1	1 570 623 (-23 367)
Etterfølgende behandling	Ulik andel basert på KEYNOTE-811	Likt mellom behandlingsarmene (samme andel som i komparatorarmen for begge armer)	3.7.2	1 590 931 (+ 20 308)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 161 757**	**872 521**	**1 290 236**
Totale QALYs Totale leveår	**2,071** **2,659**	**1,260** **1,635**	**0,81** **1,02**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 590 931** **1 260 666**

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Det er særlig framskrivning av data for totaloverlevelse som har stor påvirkning på IKER i denne analysen. DMP har i tråd med vurderingen av framskrivingen av totaloverlevelse gjort i 3.6.1 gjort en scenarioanalyse der framskrivningen av OS for komparatorarm er basert på en log logistisk funksjon (fremfor en 1-knute-oddsmodell). Dette øker IKER til rett over 1,7 millioner NOK per QALY.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi. Nærmere omtale finnes i Appendiks 6.

Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**65**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**14,9**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på rett i underkant av 15 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,3 millioner NOK per vunnet leveår

Det er særlig framskrivingen av totaloverlevelse (OS) i modellen som har påvirkning av en viss størrelse på IKER i denne analysen. I kapittel 4.1.3 utfører DMP en scenarioanalyse av å framskrive OS for komparator med standard parametriske funksjoner. Loglogistisk hadde de mest rimelige langsiktige anslagene, og dette økte IKER til rett over 1,7 millioner NOK per QALY.

Det er noe usikkerhet knyttet til effekten i subgruppene fra de ulike geografiske regionene. Grunnet høy effekt av intervensjonen sammenlignet med komparator hos pasienter fra den geografiske regionen «resten av verden», kan effekten være noe overestimert for en norsk pasientpopulasjon. Dersom relativ effekt er dårligere hos pasientene som er aktuelle for behandling med pembrolizumab, vil dette trolig føre til

høyere IKER enn beregnet i DMPs hovedanalyse. Det er også noe usikkerhet knyttet til lav alder i KEYNOTE-811 (60,2 år) sammenlignet med forventet alder i norsk klinisk praksis (65 år). Siden effekten av pembrolizumab er dårligere for pasienter ≥65 år, vil den lave alderen i den helseøkonomiske modellen overestimere effekten for en norsk pasientpopulasjon med høyere alder.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med pembrolizumab ved lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 i Norge

Det ble i 2024 diagnostisert 539 nye tilfeller med kreft i magesekk og GEJ i Norge, dette er 12 tilfeller mer enn i 2023 (3). Andelen pasienter med gastrisk kreft som er HER-2 positive er ifølge funn fra en systematisk oversikt omtrent 18 % (4). I KEYNOTE-811 hadde 84 % av pasientene CPS≥1 (8).

MSD tar utgangspunkt i data fra Kreftregisteret fra 2023, hvor det ble diagnostisert 527 nye tilfeller magesekk og GEJ kreft. Deretter blir en andel pasienter med HER-2 positiv og CPS≥1 beregnet. En andel av disse pasientene forventes å kunne motta Keytruda hvis Keytruda blir innført.
DMP har konferert med de rekrutterte medisinske fagekspertene for å få innspill på antall pasienter aktuelle for metoden hvis denne innføres i norsk klinisk praksis. De bekrefter at dataene bak anslaget til MSD er rimelige, med mellom 63 og 71 nye pasienter per år. De medisinske fagekspertene forventer basert på alder og komorbiditeter, at 60-80 % av pasientene som oppfyller inklusjonskriteriene vil være aktuelle for behandling med Keytruda i første linje i Norge.

Basert på innhentet informasjon og dokumentasjon fra MSD, har DMP, i likhet med MSD, lagt til grunn at mellom 63 og 71 pasienter årlig vil passe inklusjonskriteriene for behandling. Omtrent 70 % (60-80 %) vil være egnet til å få behandling med Keytruda dersom Keytruda innføres, se Tabell 34. DMPs anslag på antall egnede pasienter til behandling med Keytruda på 70 % (44-50 pasienter), er noe høyere enn MSD sine estimat på 34-43 nye årlige pasienter.

Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Keytruda, dersom Keytruda blir innført	44 - 50	44 - 50	44 - 50	44 - 50	44 - 50
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi, dersom Keytruda blir innført	19 - 21	19 - 21	19 - 21	19 - 21	19 - 21
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi, dersom Keytruda IKKE blir innført	63 - 71	63 - 71	63 - 71	63 - 71	63 - 71

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

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

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

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

Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi og trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Keytruda i kombinasjon med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi (totalkostnad: 2 120 000 NOK)	1 560 000	560 000	-	-	-
Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi (totalkostnad: 620 000 NOK)	500 000	120 000	-	-	-

5.3 Budsjettkonsekvenser

DMP beregner kun legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Kostnader utover dette for spesialisthelsetjenesten eller for helse- og omsorgstjenesten samlet er derfor ikke inkludert i denne utredningen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 34, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 35.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1 i Norge (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Angitt i millioner NOK.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Keytruda i kombinasjon med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi blir innført	78 - 88	105 - 119	105 - 119	105 - 119	105 - 119
Keytruda i kombinasjon med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi blir ikke innført	31 - 35	39 – 44	39 - 44	39 - 44	39 - 44
Budsjettvirkning av anbefaling	**47 – 53**	**66 - 75**	**66 - 75**	**66 - 75**	**66 - 75**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til å ligge i intervallet 66 – 75 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149(4):778-89.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for kreft i spiserør og magesekk 2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-spiseror-og-magesekk--handlingsprogram.
3. NIPH. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2025.; 2025.
4. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. J Cancer. 2012;3:137-44.
5. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. World J Gastroenterol. 2016;22(19):4619-25.
6. Högner A, Thuss-Patience P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(2).
7. Legeforeningen. Nasjonale retningslinjer for PD-L1 testing av plateepitelkarsinom i hode-/hals området. 2021.
8. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2023;402(10418):2197-208.
9. Norwegian Director of Health. Performance-based financing (ISF) – regulations, 2024. Released: December 2023. Accessed: December 10, 2024. Available at: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverk%202024.pdf/_/attachment/inline/c3de316f-28d6-4d4f-b864-7dde1d5f1dcc:eccaff41cb2d18bf3ae726d6de17ad85fcedf59b/ISF-regelverk%202024.pdf.
10. Evidia. Price list Evidia, 2024. Accessed: December 10, 2024. Available at: https://www.evidia.no/pasienter/prisliste.
11. Norwegian Directorate of Medicinal Products (DMP). Unit cost database, 2024. Published: 09.08.2020. Updated: 28.02.2024. Accessed: December 10, 2024. Available at: https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase.
12. Fürst - Medisinsk Laboratorium. Patient at Fürst. Accessed: December 10, 2024. Available at: https://www.furst.no/for-pasienten/pasient-hos-furst/#:~:text=Betaling,og%20blir%20registrert%20hos%20Helfo.
13. National Health Service (NHS). National Cost Collection for the NHS. Accessed 3/6/2023. Available at: https://www.england.nhs.uk/national-cost-collection/.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction (mGC) SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL (STA) [TA208]. Submitted: 3/01/2010. Accessed 3/25/2022, 2022. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/documents/gastric-cancer-advanced-her2-positive-trastuzumab-herceptin-roche-pharmaceuticals2.
15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.

Appendiks 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab

Er innført ID2024_027 Kombinasjonsbehandling med vedotin til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

Er innført ID2023_091 Pembrolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til voksne med operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall.

Er innført ID2021_120 Pembrolizumab som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.

Er innført ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.

Er innført ID2021_079: Kombinasjonsbehandling (Kisplyx og Keytruda), førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.

Er innført ID2021_039: Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.

Er innført ID2021_030: Kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2- negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PDL1 med CPS ≥ 10.

Er innført ID2020_082: Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom.

Er innført ID2020_078: Førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne.

Er innført ID2019_045: Kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

Er innført ID2019_025: Monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1.

Er innført ID2018_125: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%.

Er innført ID2018_067: Legemiddel til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.

Er innført ID2018_043: Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.

Er innført ID2017_060: Behandling av lokalavansert eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) hos voksne som tidligere er behandlet med platinumbasert kjemoterapi.

Er innført ID2017_005: Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom.

Er innført ID2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.

Er innført ID2014_041: Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling.

Er innført ID2014_034: Behandling av avansert malignt melanom.

Er innført ID2022_022: Kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne. DMP venter på dokumentasjon fra MSD.

Er ikke innført ID2022_137: Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom ≥12 år etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.

Er ikke innført ID2021_080: Kombinasjonsbehandling (Keytruda og Lenvima) av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

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

Er ikke innført ID2022_120: Behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje.

Er ikke innført ID2018_097: Monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Er ikke innført ID2018_019: Behandling av tilbakevendende eller metastatisk hode og halsepitelkarsinom. Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi.

Er ikke innført ID2018_001: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og hvor tumor uttrykker PD-L1 med en kombinert positiv skår (CPS) ≥ 10.

Er ikke innført ID2017_061: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi.

Følgende saker har status til metodevurdering.
Til metodevurdering ID2025_011 Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom. DMP venter på dokumentasjon fra MSD.
Til metodevurdering ID2025_026 Pembrolizumab som monoterapi til neoadjuvant behandling av operabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med stråling og/eller uten platinabasert kjemoterapi, og deretter som monoterapi. DMP venter på dokumentasjon fra MSD.
Til metodevurdering ID2024_004: Kombinasjon med kjemoradioterapi til behandling av lokalavansert livmorhalskreft. Saken er til vurdering hos DMP.
Til metodevurdering ID2023_096: I kombinasjon med fluoropyrimidin og platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥1. Saken er til vurdering hos DMP.
Til metodevurdering ID2022_117: Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinumbasert kjemoterapi.

Appendiks 2: Litteratursøk

Innsendt
Bakgrunn/formål for søket
Formålet med litteratursøket var å identifisere tilgjengelig evidens om sammenlignbar effekt av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab og CAPOX/FP sammenlignet med andre behandlingsalternativer for pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS≥ 1.

Kilder
Relevante studier ble identifisert ved søk i følgende databaser via Ovid-plattformen: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica database (EMBASE) og CENTRAL. Søket ble utført 12. oktober 2023 med forhåndsdefinerte søkestrategier. Begrepene for RCT-er var basert på studiedesignfiltrene anbefalt av Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) for MEDLINE og EMBASE (https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/). For å sikre at alle relevante studier ble fanget opp, ble søkestrategien utvidet til å inkludere alle studier som inneholdt en relevant intervensjon.

US National Institutes of Health Clinical Trial Registry (http://www.clinicaltrials.gov) og World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) (https://trialsearch.who.int/) ble også brukt for å identifisere kliniske studier som ennå ikke er publisert, men som er kvalifisert for inkludering basert på forhåndsdefinerte kriterier for inkludering.
I tillegg ble manuelle søk utført for følgende konferanseprotokoller:

• American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020-2023
• ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2020-2023
• European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020-2023
• ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020-2023

Inklusjons- og eksklusjonskriterier
Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og sammendrag (nivå 1 screening), gjennomgått av to uavhengige personer.

Tabell 37. Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (MSD, innsendt dokumentasjon).

Criteria	Inclusion criteria
Population	Adult (≥18 years old) patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric/GEJ adenocarcinoma who have not received prior systemic therapy for treatment of advanced or metastatic disease
Interventions	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (Q3W) in combination with trastuzumab and SoC chemotherapy (fluoropyrimidine [5-FU or capecitabine] ± leucovorin + oxaliplatin or cisplatin)
Comparators	Trastuzumab plus SoC chemotherapy (fluoropyrimidine [5-FU or capecitabine] ± leucovorin + oxaliplatin or cisplatin)
Outcomes	Primary endpoints • PFS per RECIST v1.1 as assessed by BICR • OS Secondary endpoints • DOR per RECIST v1.1 as assessed by BICR

Criteria	Inclusion criteria

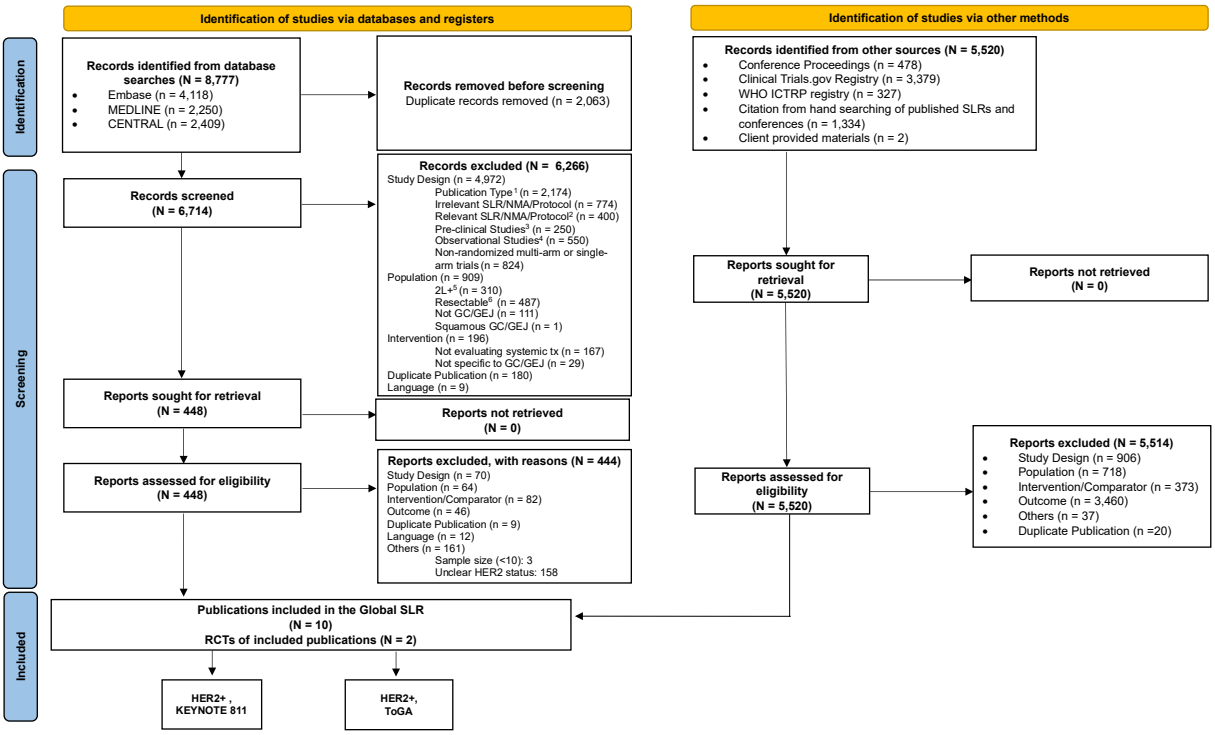
	• ORR per RECIST v1.1 as assessed by BICR
	• Safety and tolerability (Patients experiencing AEs, serious AEs, treatment- or immune-related AEs, patients discontinuing study treatment due to AEs, and death due to AEs)
	• Generic and disease-specific patient-reported outcome measures
	  ○ EORTC QLQ-C30
	  ○ EQ-5D
	  ○ FACT-G
	  ○ SF-36
	  ○ SF-12
	  ○ BPI
	  ○ EORTC QLQ-STO22
	  ○ FACT-Ga

Time	No restrictions
Study design	RCTs • Parallel group (triple-blind/double-blind) • RCT – cross over (triple-blind/double-blind) • RCT – post hoc and open-label extension
Language	Only studies published in English

Seleksjon av studier

Ved nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartiklene gjort av to uavhengige personer ble eksklusjon basert på samme kriterier som på nivå 1 screeningen, og gitt en eksklusjonskode som vist i figuren under (Records excluded). Ved begge nivåer av screening ble eventuelle avvik mellom de to reviewerne løst av en tredje person.

I PRISMA flytskjema vist under er studieseleksjonsprosessen for det kliniske søket illustrert.



Figur 14. PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (MSD, innsendt dokumentasjon).

Inkluderte studier

Totalt 9 publikasjoner som rapporterte data fra 2 studier ble inkludert. KEYNOTE-811 og ToGA trial (15). ToGA trial rapporterte ingen resultater vedrørende pembrolizumab.

Konklusjon:

MSD har konkludert med at det var lite evidens for å besvare forskningsspørsmålene. Kun KEYNOTE-811 ble ansett som relevant.

DMPs vurdering:

Litteratursøket var omfattende, og inklusjonskriteriene var relevante. Søket var eldre enn seks måneder. DMP vurderer at litteratursøket kunne vært oppdatert, men aksepterer innsendt søk.

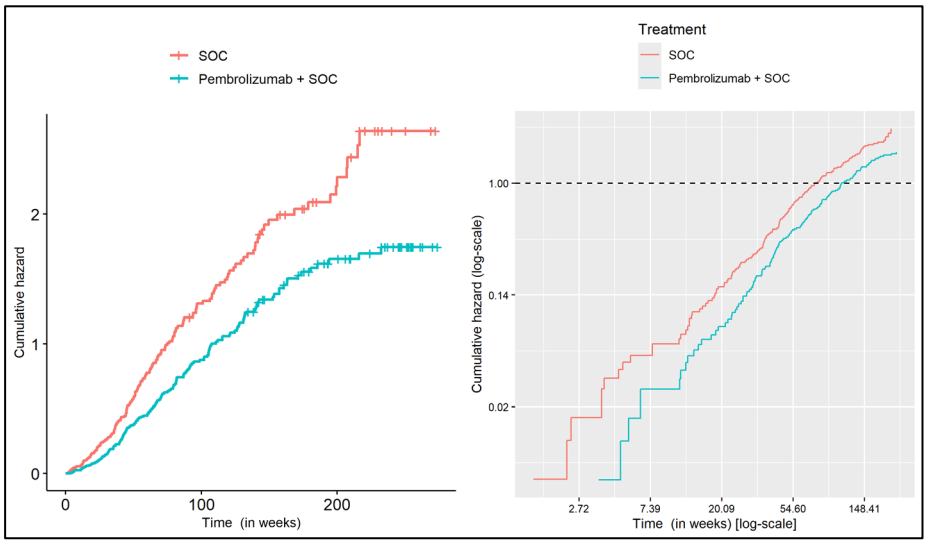
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

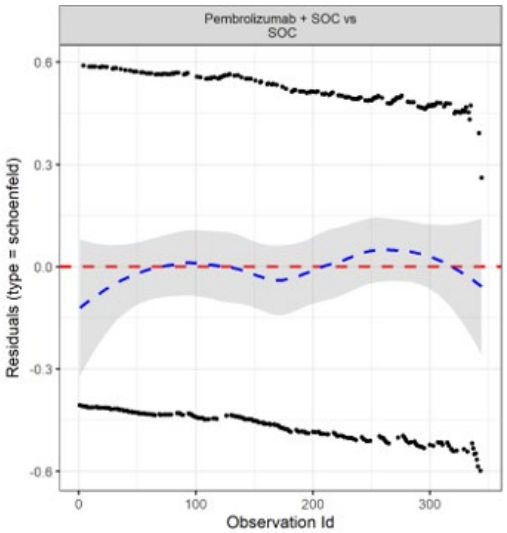
Tabell 38. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av MSD
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plott*	Ja for Log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott Nei for Quantile-Quantile-plott
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra Keynote-811 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra Keynote-811 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja, levert på forespørsel.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av:	Ja

Totaloverlevelse (OS)

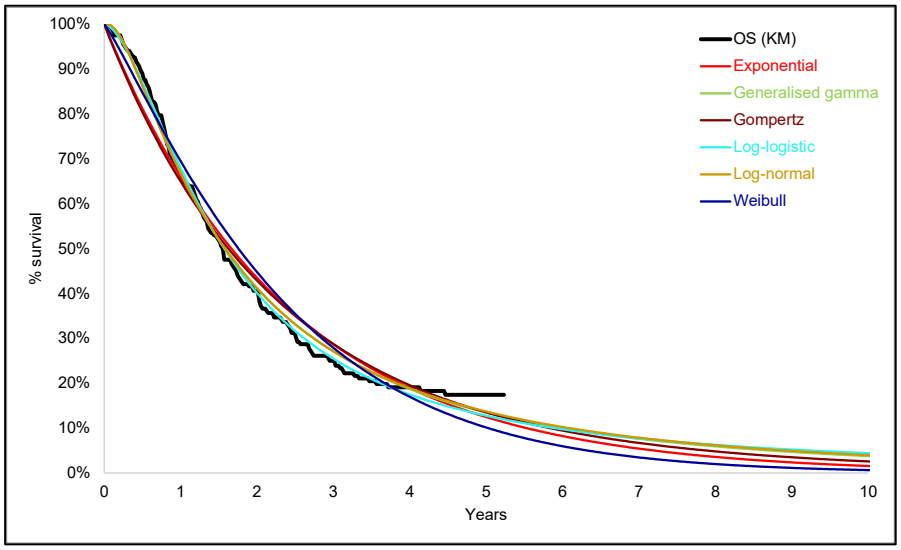


Figur 15. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott.

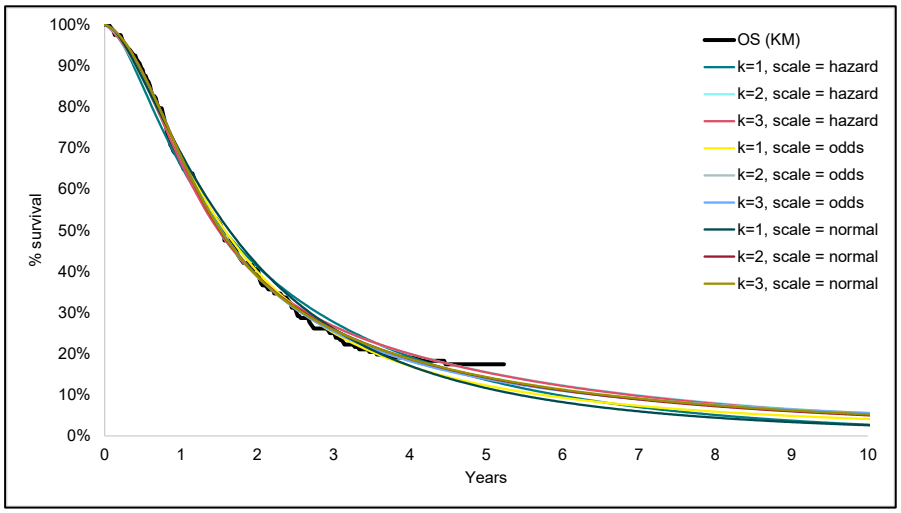


Figur 16. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse.

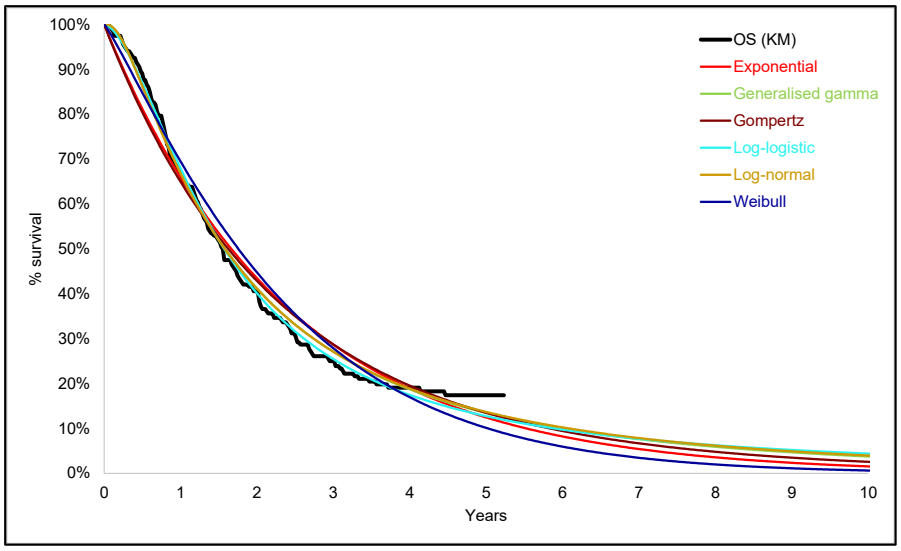
Ekstrapolering av OS i intervensjonsarmen



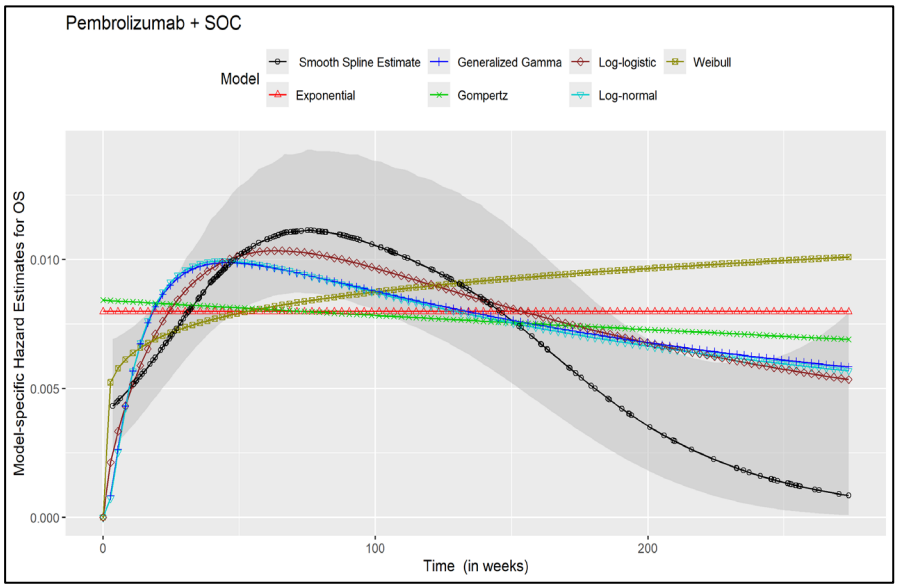
Figur 17. Ekstrapolering av OS med standard parametriske modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



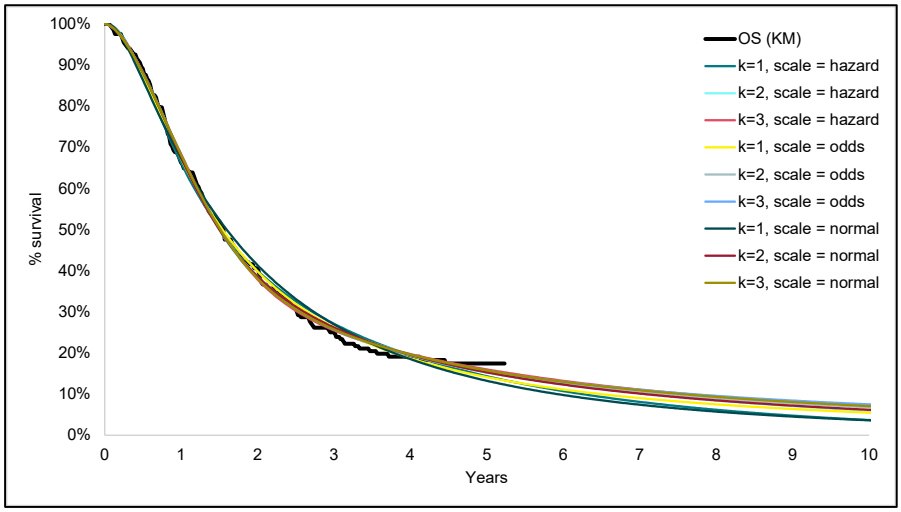
Figur 18. Ekstrapolering av OS med spline modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



Figur 19. Ekstrapolering av OS for intervensjonsarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller).



Figur 20. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller.

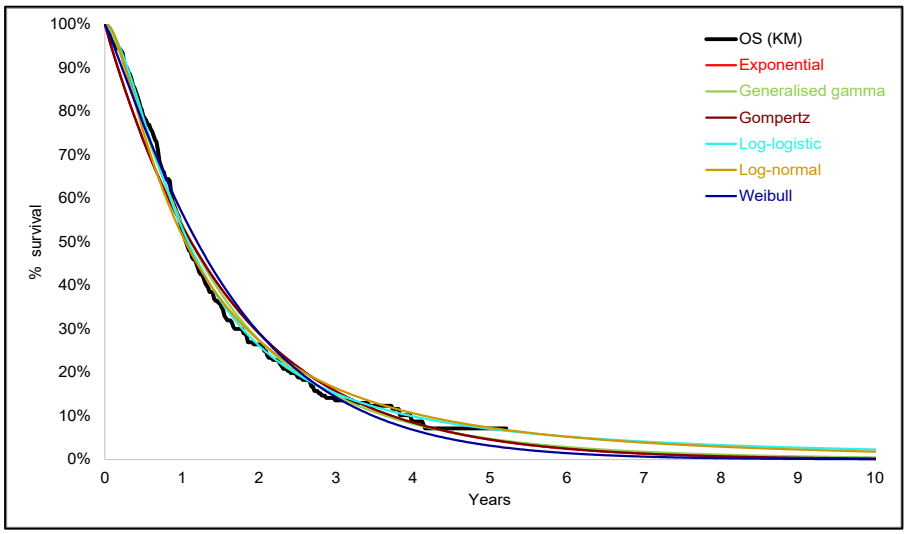


Figur 21. Ekstrapolering av OS for intervensjonsarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD).

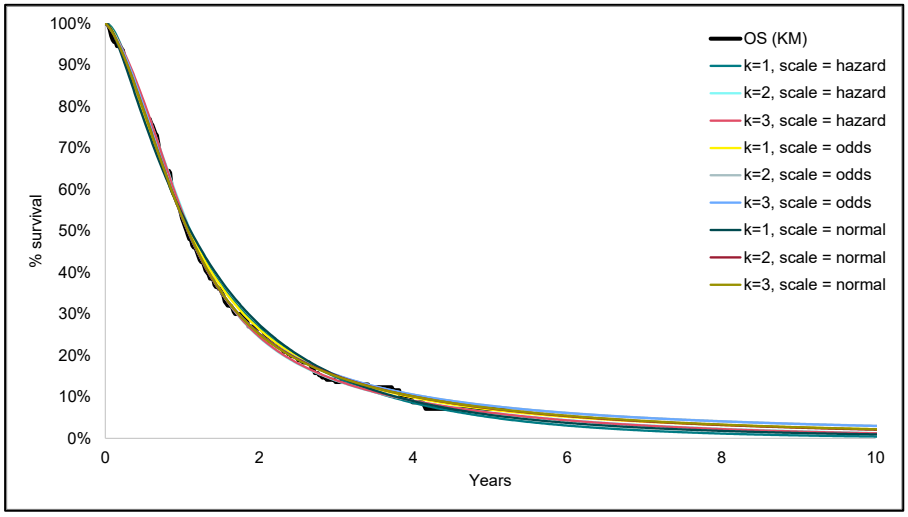
Tabell 39. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD).

Distribution	AIC	AIC rank	BIC	BIC rank
Hazards, 1 knot	1884.9	7	1894.8	2
Hazards, 2 knots	1883.6	4	1896.9	6
Hazards, 3 knots	1884.9	7	1901.4	9
Odds, 1 knot	1882.4	1	1892.3	1
Odds, 2 knots	1883.1	2	1896.4	4
Odds, 3 knots	1884.7	5	1901.3	8
Normal, 1 knot	1886.0	9	1896.0	3
Normal, 2 knots	1883.4	3	1896.6	5
Normal, 3 knots	1884.7	5	1901.2	7

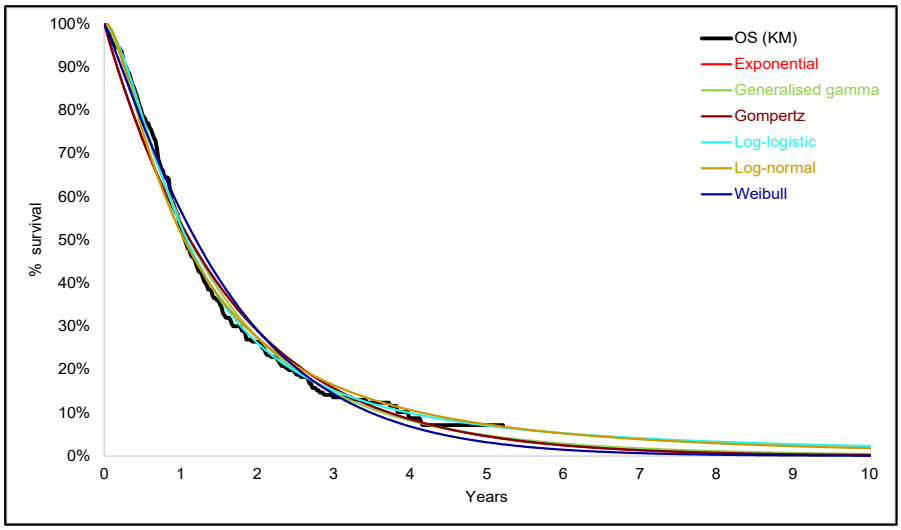
Ekstrapolering av OS i komparatorarmen



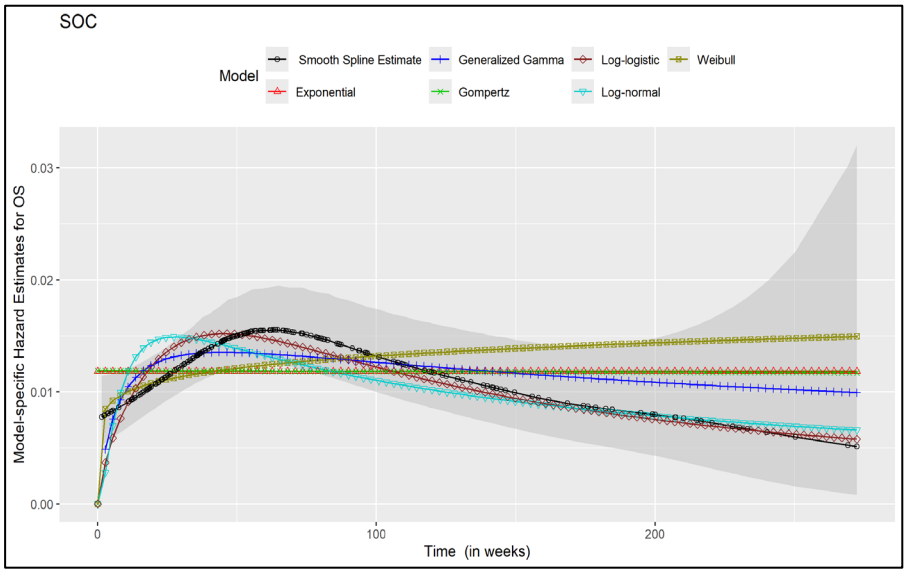
Figur 22. Ekstrapolering av OS med standard parametriske modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



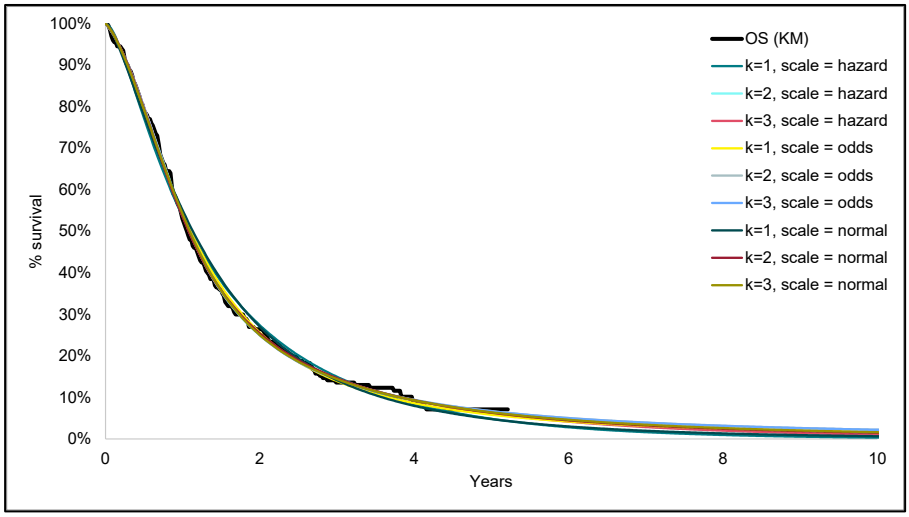
Figur 23. Ekstrapolering av OS med spline modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



Figur 24 Ekstrapolering av OS for komparatorarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller) (kilde: MSD).



Figur 25. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller.

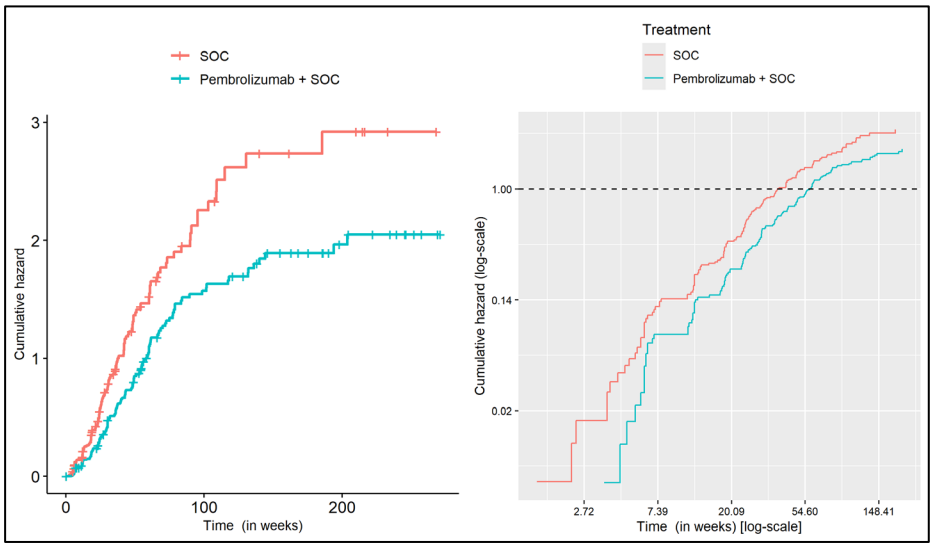


Figur 26. Ekstrapolering av OS for komparatorarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD).

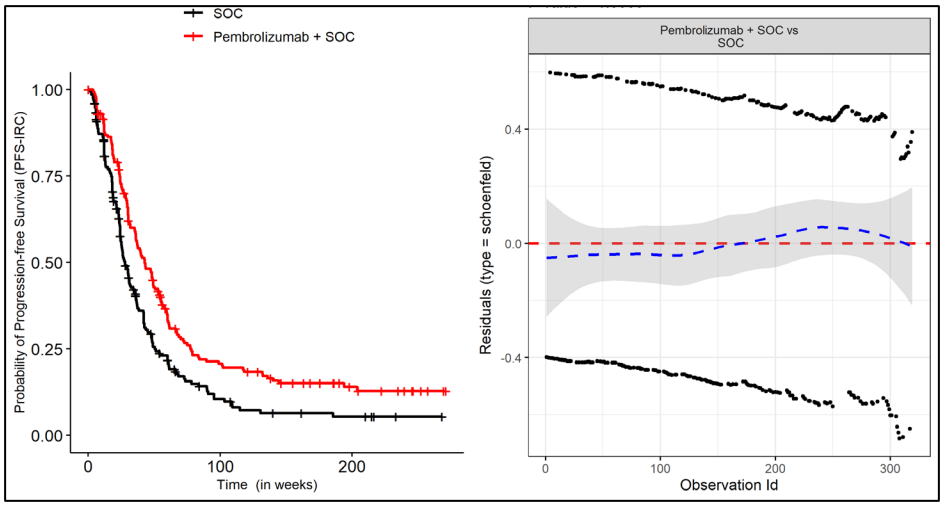
Tabell 40 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for komparatorarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD).

Distribution	AIC	AIC rank	BIC	BIC rank
Hazards, 1 knot	1962.7	9	1972.6	5
Hazards, 2 knots	1958.9	2	1972.1	3
Hazards, 3 knots	1961.2	6	1977.7	7
Odds, 1 knot	1958.6	1	1968.5	1
Odds, 2 knots	1959.6	4	1972.8	6
Odds, 3 knots	1961.8	8	1978.3	9
Normal, 1 knot	1961.1	5	1971.0	2
Normal, 2 knots	1959.4	3	1972.5	4
Normal, 3 knots	1961.6	7	1978.0	8

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

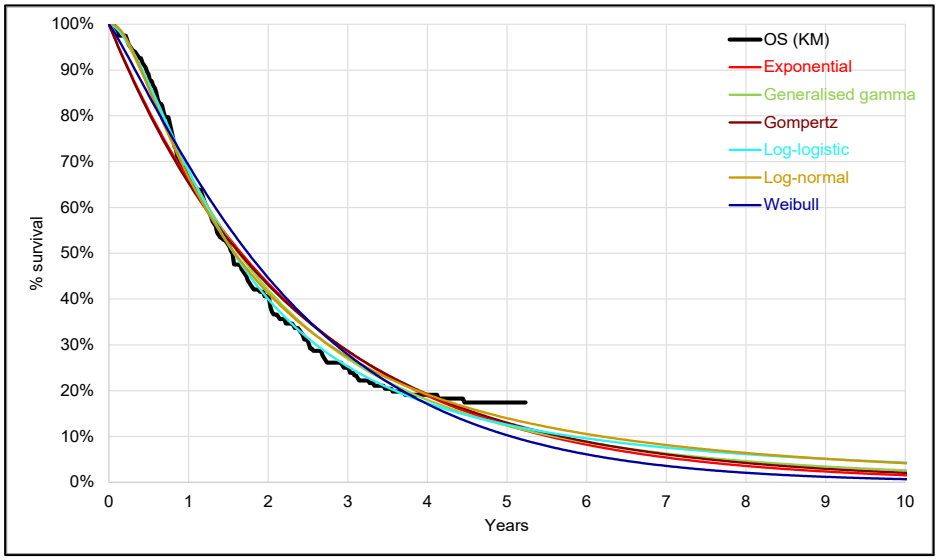


Figur 27. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott.

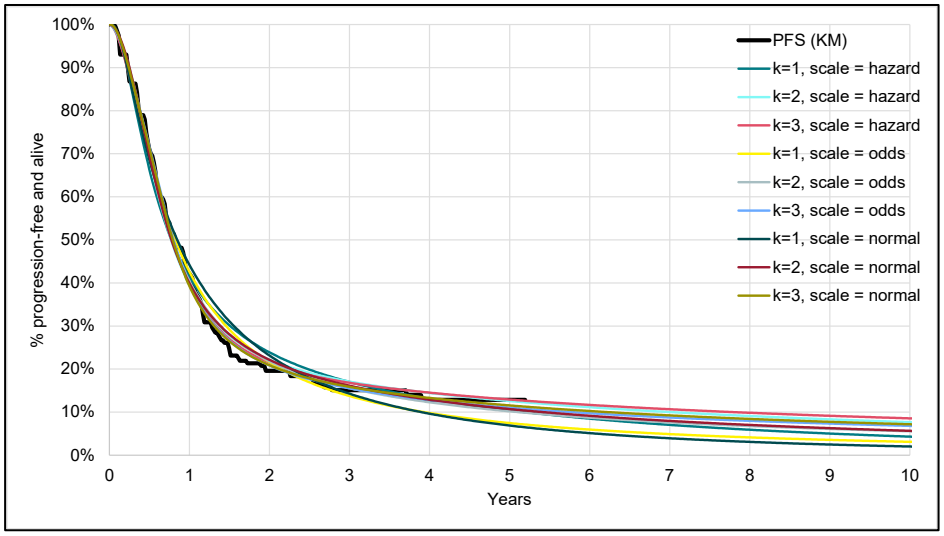


Figur 28. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse.

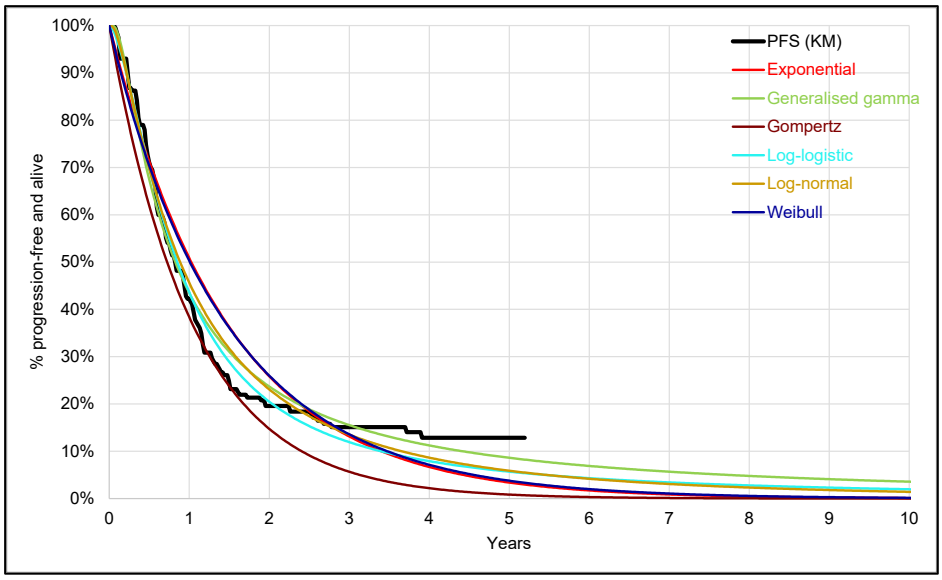
Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen



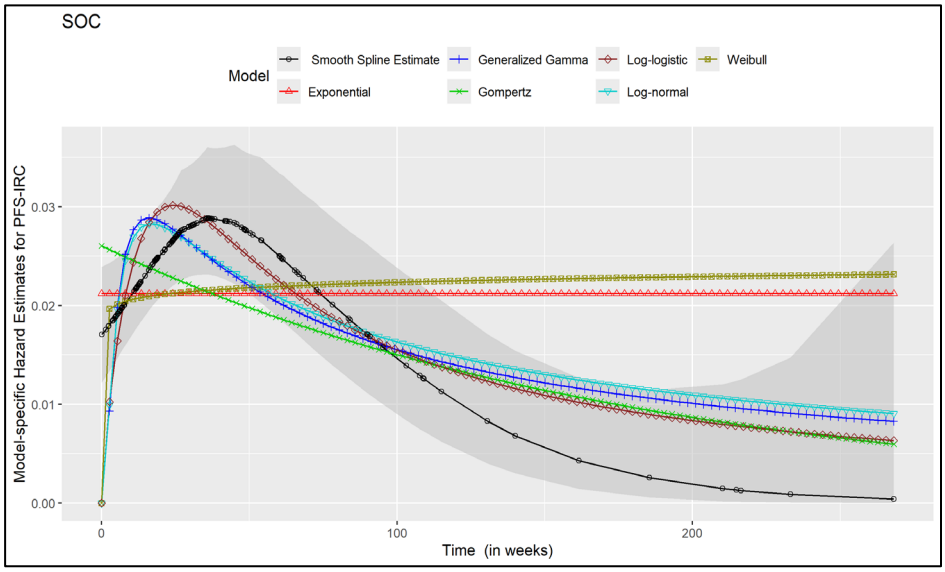
Figur 29. Ekstrapolering av PFS med standard parametriske modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



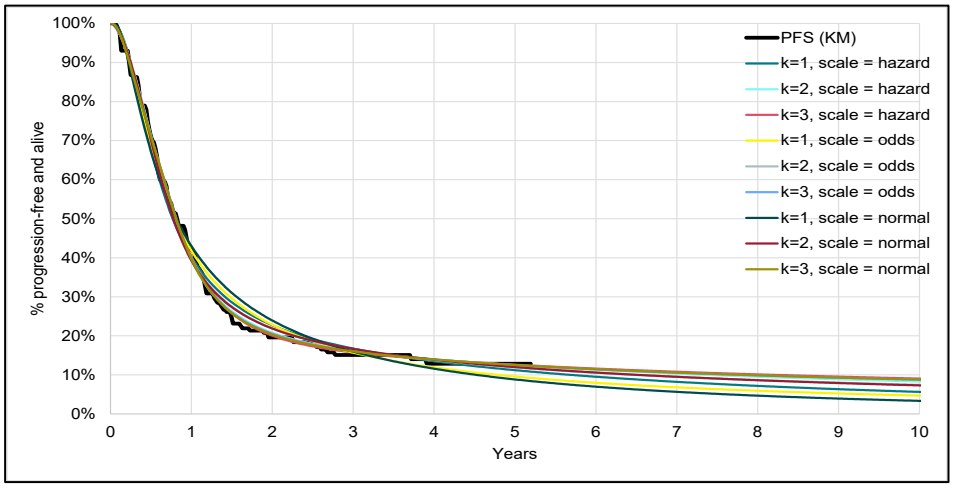
Figur 30. Ekstrapolering av PFS med spline modeller i intervensjonsarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



Figur 31. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller).



Figur 32. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller.

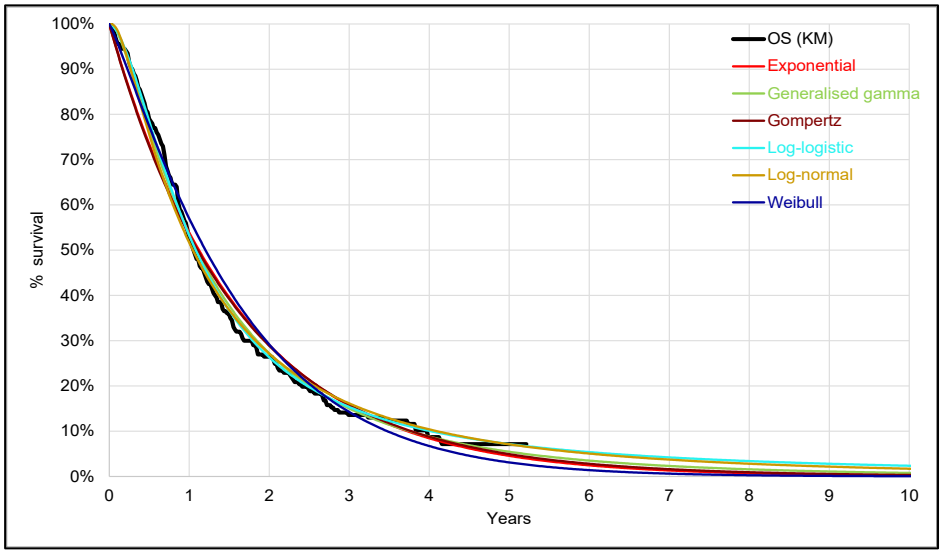


Figur 33. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD).

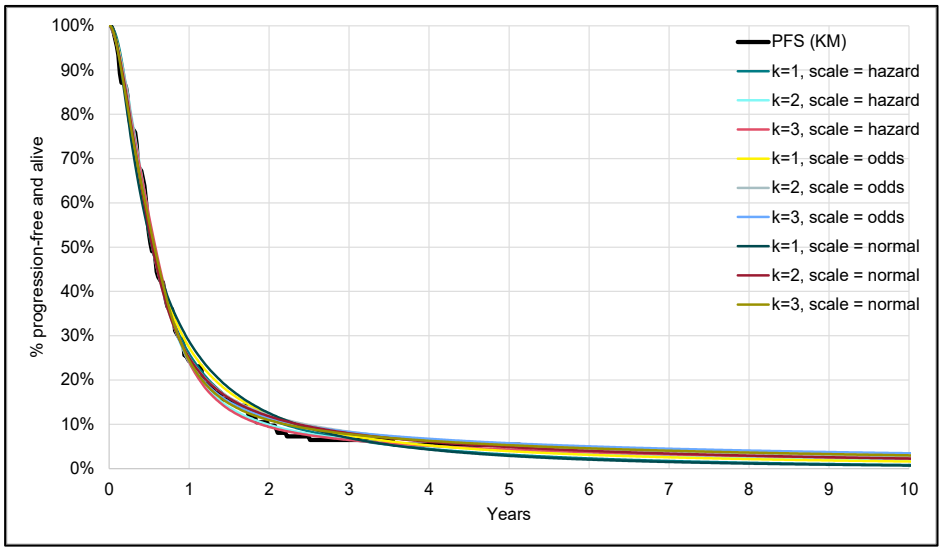
Tabell 41. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for intervensjonsarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD).

Distribution	AIC	AIC rank	BIC	BIC rank
Hazards, 1 knot	1645.4	7	1655.4	2
Hazards, 2 knots	1641.5	2	1654.7	1
Hazards, 3 knots	1642.0	3	1658.5	7
Odds, 1 knot	1646.9	8	1656.8	4
Odds, 2 knots	1643.7	6	1656.9	5
Odds, 3 knots	1642.7	4	1659.2	8
Normal, 1 knot	1651.5	9	1661.5	9
Normal, 2 knots	1642.7	4	1655.9	3
Normal, 3 knots	1641.2	1	1657.7	6

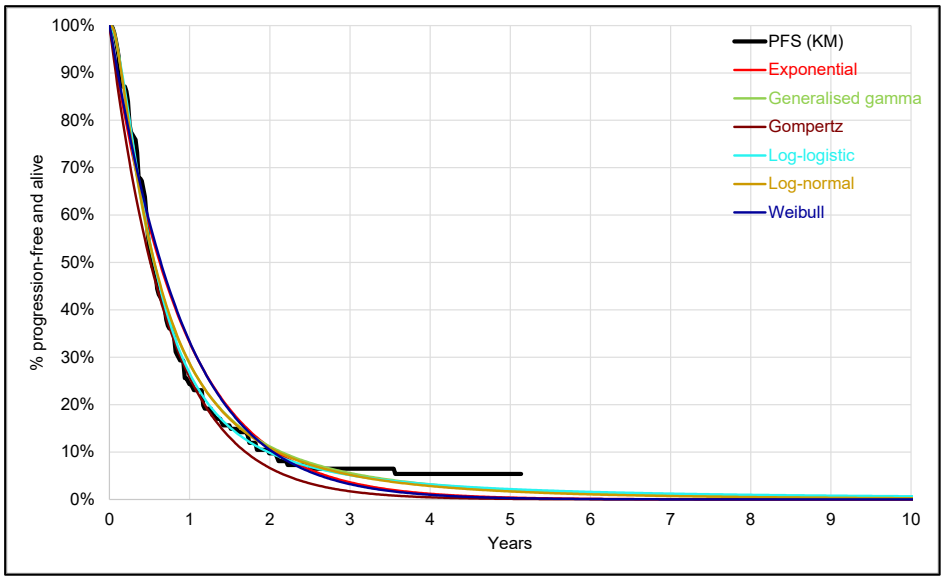
Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen



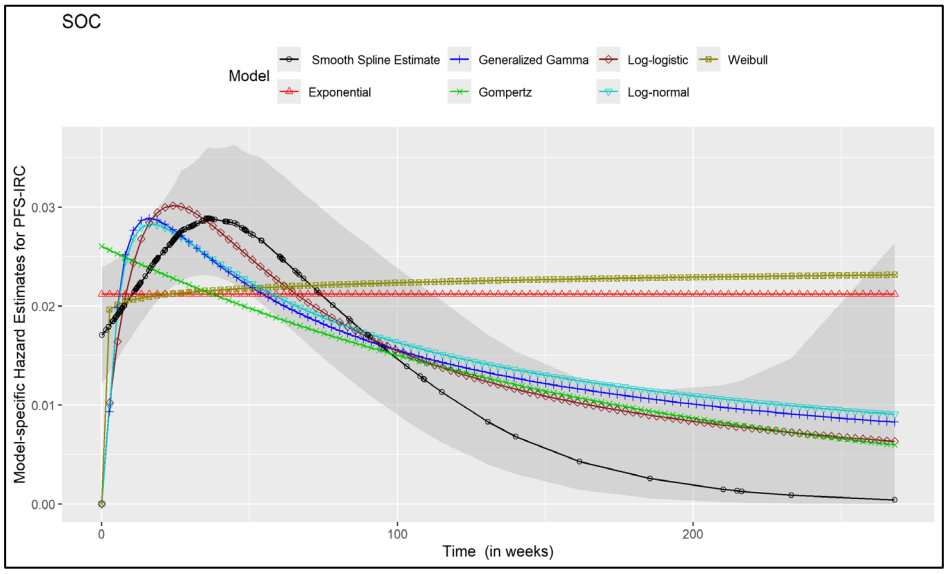
Figur 34. Ekstrapolering av PFS med standard parametriske modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



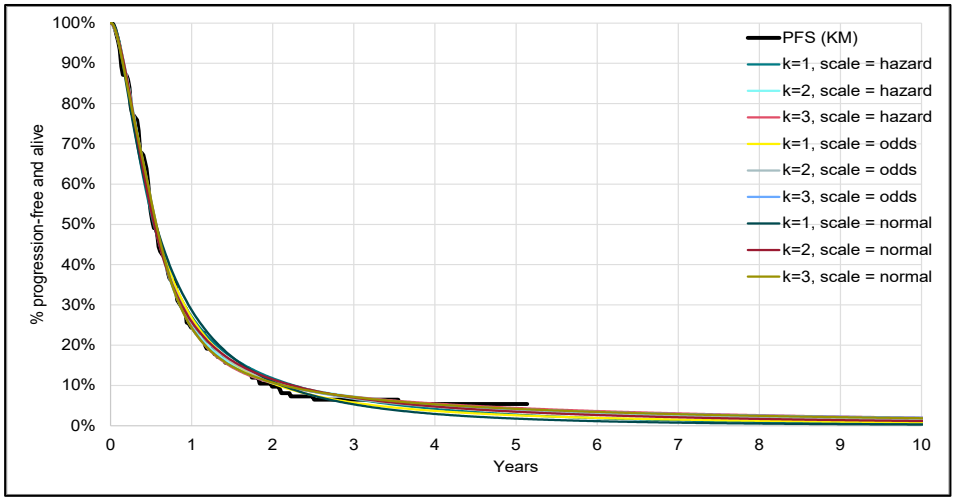
Figur 35. Ekstrapolering av PFS med spline modeller i komparatorarmen (kilde: MSD). Fellesmodellering.



Figur 36. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen (separat tilpassede standard parametriske modeller) (kilde: MSD).



Figur 37. Smoothed hasardplott av separat tilpassende standard parametriske modeller.



Figur 38. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen (separat tilpassede spline modeller) (kilde: MSD).

Tabell 42. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for komparatorarmen (separat tilpasset spline modeller) (kilde: MSD).

Distribution	AIC	AIC rank	BIC	BIC rank
Hazards, 1 knot	1536.8	8	1546.7	2
Hazards, 2 knots	1533.9	1	1547.1	3
Hazards, 3 knots	1535.1	7	1551.6	9
Odds, 1 knot	1534.2	3	1544.1	1
Odds, 2 knots	1534.8	6	1548.0	5
Odds, 3 knots	1534.7	5	1551.2	8
Normal, 1 knot	1538.6	9	1548.5	6
Normal, 2 knots	1534.6	4	1547.8	4
Normal, 3 knots	1534.0	2	1550.5	7

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 43. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av <firma>?**
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja Levert på forespørsel, da MSD initialt leverte kun for baseline og 24 uker.
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 44. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av <firma>?**
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja Levert på forespørsel, da MSD initialt bare leverte analyser med såkalt deskriptivt gjennomsnitt
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av resuidaler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja Levert på forespørsel

Tabell 45. Completion and Compliance percentages for EQ-5D-5L by Visit and by Treatment (CPS>=1 Participants) (Global Cohort) (Kilde MSD).

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
BASELINE	**Expected to Complete Questionnaires**	**291**	**(100.0)**	**286**	**(100.0)**
	Completed	277	(95.2)	276	(96.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	277	(95.2)	276	(96.5)
	Not completed	14	(4.8)	10	(3.5)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	2	(0.7)	6	(2.1)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.7)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	0	(0.0)
	Other	6	(2.1)	2	(0.7)
	With visit, no record	2	(0.7)	2	(0.7)
	Missing by Design	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 3	**Expected to Complete Questionnaires**	**273**	**(93.8)**	**266**	**(93.0)**
	Completed	261	(89.7)	249	(87.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	261	(95.6)	249	(93.6)
	Not completed	12	(4.1)	17	(5.9)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.3)	1	(0.3)
	Not completed due to site staff error	1	(0.3)	5	(1.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.7)	4	(1.4)
	Other	6	(2.1)	5	(1.7)
	With visit, no record	1	(0.3)	1	(0.3)
	Missing by Design	**18**	**(6.2)**	**20**	**(7.0)**

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 3	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(1.0)	4	(1.4)
	Visit not scheduled	15	(5.2)	16	(5.6)
WEEK 6	**Expected to Complete Questionnaires**	**261**	**(89.7)**	**255**	**(89.2)**
	Completed	249	(85.6)	235	(82.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	249	(95.4)	235	(92.2)
	Not completed	12	(4.1)	20	(7.0)

	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	6	(2.1)	5	(1.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 6	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	2	(0.7)
	Other	4	(1.4)	10	(3.5)
	With visit, no record	0	(0.0)	3	(1.0)
	Missing by Design	**30**	**(10.3)**	**31**	**(10.8)**
	Discontinued due to adverse event	4	(1.4)	7	(2.4)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	1	(0.3)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.7)	2	(0.7)
	Visit not scheduled	24	(8.2)	21	(7.3)
WEEK 9	**Expected to Complete Questionnaires**	**259**	**(89.0)**	**240**	**(83.9)**
	Completed	245	(84.2)	217	(75.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	245	(94.6)	217	(90.4)
	Not completed	14	(4.8)	23	(8.0)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	1	(0.3)
		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 9	Not completed due to site staff error	4	(1.4)	4	(1.4)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	5	(1.7)
	Other	3	(1.0)	7	(2.4)
	With visit, no record	5	(1.7)	5	(1.7)
	Missing by Design	**32**	**(11.0)**	**46**	**(16.1)**
	Discontinued due to adverse event	6	(2.1)	10	(3.5)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	2	(0.7)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	2	(0.7)	2	(0.7)
	Discontinued due to withdrawal by participant	1	(0.3)	1	(0.3)
	Participant died	0	(0.0)	1	(0.3)
	Visit not scheduled	23	(7.9)	30	(10.5)
WEEK 12	**Expected to Complete Questionnaires**	**263**	**(90.4)**	**243**	**(85.0)**
		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 12	Completed	250	(85.9)	225	(78.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	250	(95.1)	225	(92.6)
	Not completed	13	(4.5)	18	(6.3)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	2	(0.7)
	Not completed due to site staff error	4	(1.4)	5	(1.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	3	(1.0)	1	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)

	Participant refused for other reasons	2	(0.7)	3	(1.0)
	Other	2	(0.7)	5	(1.7)
	With visit, no record	2	(0.7)	1	(0.3)
	Missing by Design	**28**	**(9.6)**	**43**	**(15.0)**
	Discontinued due to adverse event	8	(2.7)	12	(4.2)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	3	(1.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	7	(2.4)	9	(3.1)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 12	Discontinued due to withdrawal by participant	2	(0.7)	1	(0.3)
	Participant died	0	(0.0)	3	(1.0)
	Visit not scheduled	11	(3.8)	15	(5.2)
WEEK 18	**Expected to Complete Questionnaires**	**249**	**(85.6)**	**231**	**(80.8)**
	Completed	212	(72.9)	190	(66.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	212	(85.1)	190	(82.3)
	Not completed	37	(12.7)	41	(14.3)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	1	(0.3)
	Not completed due to site staff error	6	(2.1)	4	(1.4)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	3	(1.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.7)	6	(2.1)
	Other	4	(1.4)	10	(3.5)
	With visit, no record	23	(7.9)	17	(5.9)
	Missing by Design	**42**	**(14.4)**	**55**	**(19.2)**
	Discontinued due to adverse event	10	(3.4)	19	(6.6)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 18	Discontinued due to clinical progression	3	(1.0)	5	(1.7)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	2	(0.7)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	17	(5.8)	19	(6.6)
	Discontinued due to withdrawal by participant	3	(1.0)	3	(1.0)
	Participant died	3	(1.0)	2	(0.7)
	Visit not scheduled	4	(1.4)	7	(2.4)
WEEK 24	**Expected to Complete Questionnaires**	**223**	**(76.6)**	**192**	**(67.1)**
	Completed	196	(67.4)	152	(53.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	196	(87.9)	152	(79.2)
	Not completed	27	(9.3)	40	(14.0)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.3)	2	(0.7)
	Not completed due to site staff error	5	(1.7)	4	(1.4)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	2	(0.7)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	4	(1.4)	3	(1.0)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 24	Other	2	(0.7)	9	(3.1)
	With visit, no record	14	(4.8)	20	(7.0)
	Missing by Design	**68**	**(23.4)**	**94**	**(32.9)**
	Discontinued due to adverse event	14	(4.8)	21	(7.3)

	Discontinued due to clinical progression	6	(2.1)	11	(3.8)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(1.0)	3	(1.0)
	Discontinued due to physician decision	1	(0.3)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	29	(10.0)	41	(14.3)
	Discontinued due to withdrawal by participant	5	(1.7)	5	(1.7)
	Participant died	3	(1.0)	3	(1.0)
	Visit not scheduled	7	(2.4)	10	(3.5)
WEEK 30	**Expected to Complete Questionnaires**	**208**	**(71.5)**	**175**	**(61.2)**
	Completed	178	(61.2)	136	(47.6)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	178	(85.6)	136	(77.7)
	Not completed	30	(10.3)	39	(13.6)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.7)	3	(1.0)
	Not completed due to site staff error	5	(1.7)	1	(0.3)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 30	Participant in hospital or hospice	1	(0.3)	1	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	2	(0.7)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.3)
	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	2	(0.7)
	Other	4	(1.4)	6	(2.1)
	With visit, no record	17	(5.8)	23	(8.0)
	Missing by Design	**83**	**(28.5)**	**111**	**(38.8)**
	Discontinued due to adverse event	16	(5.5)	21	(7.3)
	Discontinued due to clinical progression	8	(2.7)	13	(4.5)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(1.0)	3	(1.0)
	Discontinued due to physician decision	1	(0.3)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	40	(13.7)	64	(22.4)
	Discontinued due to withdrawal by participant	5	(1.7)	4	(1.4)
	Participant died	5	(1.7)	2	(0.7)
	Visit not scheduled	5	(1.7)	4	(1.4)
WEEK 36	**Expected to Complete Questionnaires**	**179**	**(61.5)**	**143**	**(50.0)**
	Completed	153	(52.6)	115	(40.2)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 36	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	153	(85.5)	115	(80.4)
	Not completed	26	(8.9)	28	(9.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.3)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	4	(1.4)	4	(1.4)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.3)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	1	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	3	(1.0)
	Other	8	(2.7)	6	(2.1)
	With visit, no record	11	(3.8)	14	(4.9)
	Missing by Design	**112**	**(38.5)**	**143**	**(50.0)**
	Discontinued due to adverse event	19	(6.5)	22	(7.7)
	Discontinued due to clinical progression	9	(3.1)	14	(4.9)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(1.4)	3	(1.0)
	Discontinued due to physician decision	2	(0.7)	1	(0.3)
	Discontinued due to progressive disease	68	(23.4)	90	(31.5)
	Discontinued due to withdrawal by participant	5	(1.7)	5	(1.7)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)

WEEK 36	Participant died	0	(0.0)	2	(0.7)
	Visit not scheduled	5	(1.7)	6	(2.1)
WEEK 42	**Expected to Complete Questionnaires**	**172**	**(59.1)**	**124**	**(43.4)**
	Completed	152	(52.2)	102	(35.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	152	(88.4)	102	(82.3)
	Not completed	20	(6.9)	22	(7.7)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.7)	1	(0.3)
	Not completed due to site staff error	3	(1.0)	3	(1.0)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.3)	1	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.3)	2	(0.7)
	Other	3	(1.0)	7	(2.4)
	With visit, no record	10	(3.4)	8	(2.8)
	Missing by Design	**119**	**(40.9)**	**162**	**(56.6)**
	Discontinued due to adverse event	19	(6.5)	24	(8.4)
	Discontinued due to clinical progression	9	(3.1)	15	(5.2)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 42	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(1.4)	3	(1.0)
	Discontinued due to physician decision	2	(0.7)	2	(0.7)
	Discontinued due to progressive disease	74	(25.4)	112	(39.2)
	Discontinued due to withdrawal by participant	6	(2.1)	5	(1.7)
	Participant died	2	(0.7)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(1.0)	1	(0.3)
WEEK 48	**Expected to Complete Questionnaires**	**157**	**(54.0)**	**109**	**(38.1)**
	Completed	150	(51.5)	106	(37.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	150	(95.5)	106	(97.2)
	Not completed	7	(2.4)	3	(1.0)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.3)	1	(0.3)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(1.0)	0	(0.0)
	Other	3	(1.0)	1	(0.3)

		Pembrolizumab + SOC N=291		SOC N=286	
Treatment Visit	Category	n	(%)	n	(%)
WEEK 48	With visit, no record	0	(0.0)	1	(0.3)
	Missing by Design	**134**	**(46.0)**	**177**	**(61.9)**
	Discontinued due to adverse event	20	(6.9)	24	(8.4)
	Discontinued due to clinical progression	10	(3.4)	15	(5.2)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	5	(1.7)	4	(1.4)
	Discontinued due to physician decision	2	(0.7)	2	(0.7)
	Discontinued due to progressive disease	91	(31.3)	126	(44.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	6	(2.1)	6	(2.1)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.
Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).
Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.
Database Cutoff Date: 20MAR2024

Appendiks 5: Kostnader

Tabell 46. Enhetskostnader for behandling av uønskede hendelser.

Adverse event	Unit cost (2024 NOK)	Price year	Notes
Anaemia	9,822.62	2024	STG RS04 Pasientadministrert legemiddelbehandling med
Neutropenia	47,127.70	2024	DRG 399 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk
Thrombocytopenia	6,008.52	2024	DRG 816p Transfusjon av andre blodkomponenter
Diarrhoea	35,476.39	2024	DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk
Nausea	2,037.67	2024	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Vomiting	2,037.67	2024	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Asthenia	34,483.68	2024	DRG 464 Symptomer og funn u/bk
Fatigue	34,483.68	2024	DRG 464 Symptomer og funn u/bk
Neutrophil count decreased	3,761.86	2024	DRG 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Platelet count decreased	6,008.52	2024	DRG 816p Transfusjon av andre blodkomponenter
Decreased appetite	2,037.67	2024	DRG 906O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Hypokalemia	3,658.38	2024	IV with potassium solution assumed as treatment
Neuropathy peripheral	3,186.14	2024	Assume can be treated with corticosteroids, assume inpatient stay of 2 days length for severe cases, alternatively an outpatient visit for localized pain
Peripheral sensory neuropathy	3,186.14	2024	Assume can be treated with corticosteroids, assume inpatient stay of 2 days length for severe cases, alternatively an outpatient visit for localized pain

Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger

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

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. I denne saken har DMP lagt til grunn innspill fra kliniske eksperter som basert på KEYNOTE-811 og klinisk erfaring angir en forventet gjennomsnittsalder på 60 – 70 år, med individuell variasjon. Basert på dette har DMP lagt til grunn en gjennomsnittlig alder på 65 år for beregningen av APT.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. 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)[5] . 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) $APT = QALYs_A – P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.
DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[6] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [7]. 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*, delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[8] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[9] av rådata fra Stavem et al[10]. 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

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[5] 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.
[6] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[7] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[8] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.
[9] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[10] Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[11]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[11] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

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

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730
22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730
28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Appendiks 7: Detaljerte budsjettberegninger

Tabell 47. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene og samlet budsjettvirkning (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år. Angitt i millioner NOK.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Keytruda i kombinasjon med trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi, dersom denne intervensjonen innføres	95,5 – 108,5	95,5 – 108,5	95,5 – 108,5	95,5 – 108,5	95,5 – 108,5
Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi dersom intervensjonen blir innført	11,8 - 13,1	11,8 - 13,1	11,8 - 13,1	11,8 - 13,1	11,8 - 13,1
Trastuzumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi dersom intervensjonen ikke blir innført	39,2 – 44,2	39,2 – 44,2	39,2 – 44,2	39,2 – 44,2	39,2 – 44,2
Budsjettvirkning	**68,1 – 77,4**	**68,1 – 77,4**	**68,1 – 77,4**	**68,1 – 77,4**	**68,1 – 77,4**

Fordelingen av pasienter mellom de ulike behandlingsalternativene er angitt i Tabell 34. Intervallet er basert på angitte intervall for antall pasienter (totalt mellom 63 til 71 pasienter i den aktuelle pasientgruppen).

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De medisinske fagekspertene skal ved gjennomlesing av rapporten få muligheten til å levere et eget innspill til metodevurderingen på max 2 sider.

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. En av de medisinske fagekspertene har bistått DMP, med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

MSD har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. MSD har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.