

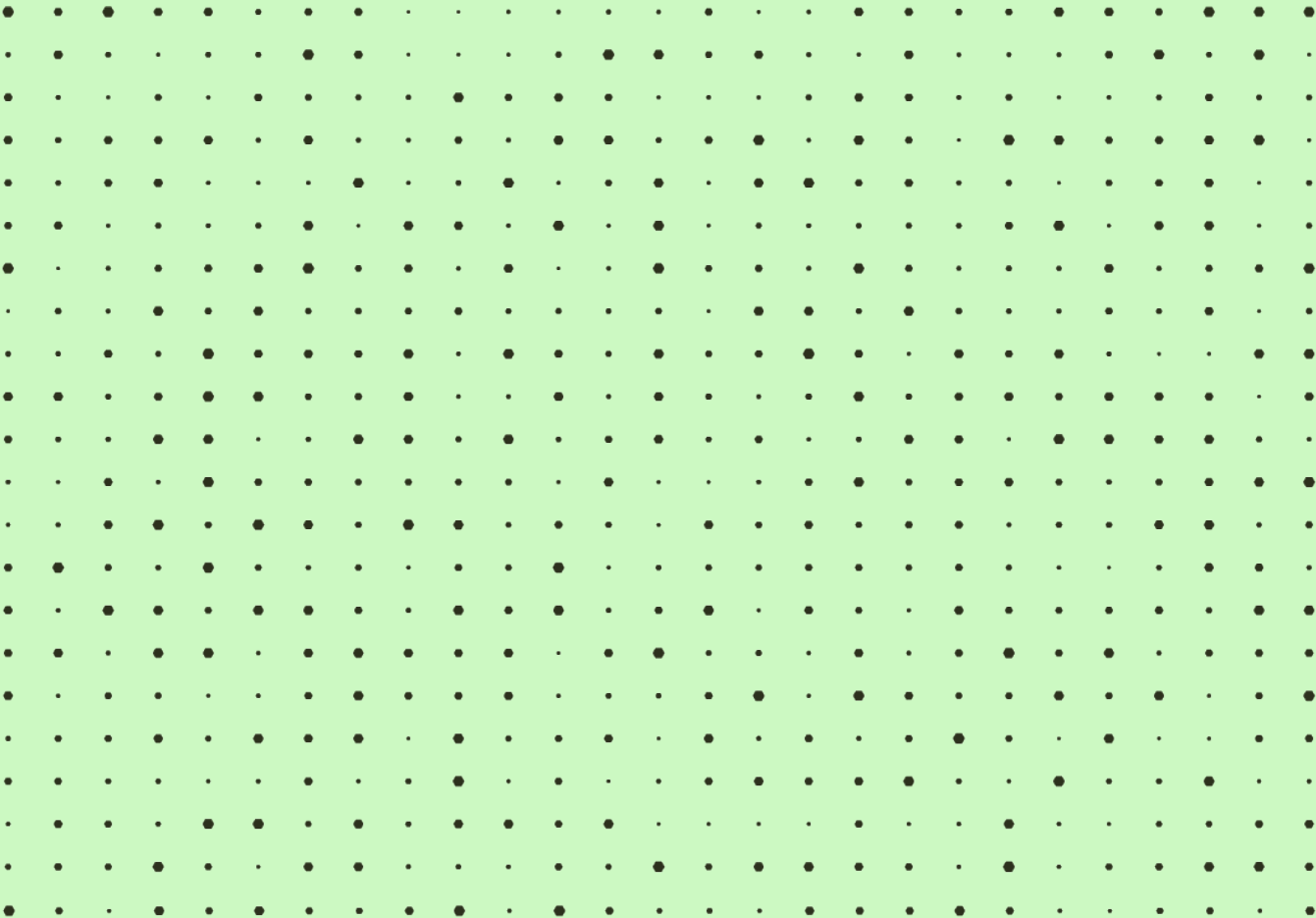
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

I kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling

ID2024_004

09.12.2025



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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

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

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

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

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

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

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

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i

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

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

Sammendrag

Metode

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

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

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_004: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling. Leverandør har mulighet til å registrere legemiddelet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» for en raskere saksbehandling. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff, et protein som er designet for å gjenkjenne og blokkere en reseptor (et "mål") kalt programmert celledød-1 (PD-1). Enkelte krefttyper kan produsere et protein (PD-L1) som kombinerer seg med PD-1 for å slå av aktiviteten til visse celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar), og hindrer dem dermed i å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreften i å slå av disse immuncellene, og øker dermed immunsystemets evne til å drepe kreftcellene.

Dosering	Pasientene bør behandles med pembrolizumab og konkomitant kjemoradioterapi, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi. Anbefalt dosering er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som intravenøs infusjon, inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 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 livmorhalskreft (FIGO 2014 stadium III – IVA) som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling	
Om sykdommen	Livmorhalskreft utgår fra slimhinnen i endo- eller ektocervix, hyppigst plateepitelkarsinom (80-90 %) eller adenokarsinom. Ved lokalavansert sykdom er det spredning til inntilliggende organer i bekkenet. Årsaken til livmorhalskreft er i over 90 % av tilfellene langvarig infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Median alder ved diagnose i Norge er 48 år.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår at om lag 50 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi per år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling er radikal radiokjemoterapi gitt som en kombinasjon av ekstern strålebehandling med konkomitant kjemoterapi, etterfulgt av brakyterapi. Ved en eventuell innføring vil pembrolizumab gis i kombinasjon med kjemoradioterapi, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling
Intervensjon	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi)
Komparator	Kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KN-A18, fase III, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 50 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 DMPs hovedanalyse er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Pembrolizumab + kjemoradioterapi	Kjemoradioterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 218 351	826 787	1 391 563
Totale QALYs	9,71	8,59	1,12
Totale leveår	12,06	10,78	1,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 237 547
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 083 004

I sluttfasen av saksbehandlingen ble antakelser angående påfølgende behandling i komparatorarmen justert til å være mer i tråd med antatt behandling i norsk klinisk praksis. De justerte antakelsene er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, men presenteres i en scenarioanalyse.

Antakelser om påfølgende behandling har stor påvirkning på IKER, som øker til 1,5 millioner NOK per QALY med det oppdaterte anslaget. Tilsvarende synker inkrementell nytte målt i gode leveår (QALY) til 0,85. DMP påpeker at det er betydelig usikkerhet knyttet til antakelsene (se under), men anbefaler at IKER basert på oppdaterte antakelser hensyntas ved beslutning.

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling er undersøkt i Keynote-A18 (KN-A18)-studien. Dette er en fase 3, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie som inkluderte 601 pasienter med FIGO 2014 stadium III-IVA randomisert til enten pembrolizumab + kjemoradioterapi eller kjemoradioterapi + placebo.

Resultatene fra KN-A18 viste at pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi førte til bedret progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med kjemoradioterapi + placebo. Ved 36 måneder var PFS-raten 65,6 % med pembrolizumab + kjemoradioterapi og 53,6 % med kjemoradioterapi + placebo (HR 0,63; 95 % KI 0,48-0,82). Resultatene viste også bedret overlevelse: ved 48 måneder var overlevelseshraten 74,2 % med pembrolizumab + kjemoradioterapi og 66,1 % med kjemoradioterapi + placebo (HR 0,66; 95 % KI 0,46-0,88). OS-data var ved endelig analyse (median oppfølgingstid 38,4 måneder) svært umodne. Verken median PFS eller OS ble nådd i noen av armene.

Studien KN-A18 dokumenterte relativ effekt i et begrenset tidsrom (omtrent 3 år), mens den helseøkonomiske analysen er avhengig av data i et langtidsperspektiv. Helsestadier etter første progresjon informeres i den helseøkonomiske analysen med data fra KN-826, studien som dokumenterte pembrolizumab i metastatisk/tilbakevendende/vedvarende setting. Denne studien inkluderte pasienter med andre pasientkarakteristika enn de som er relevante for denne metodevurderingen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med pembrolizumab + kjemoradioterapi i gjennomsnitt får 1,12 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med

kjemoradioterapi. Pembrolizumab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten skjer.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi er omtrent sammenlignbar med de veletablerte sikkerhetsprofilene av hver komponent for seg. Tillegg av pembrolizumab førte ikke til relevante forskjeller i frekvenser av kjente bivirkninger med radiokjemoterapi, med noen unntak. Blant annet var det flere i pembrolizumab + radiokjemoterapi enn i radiokjemoterapi-armen som rapporterte grad 3-5 hendelser som anemi, redusert antall blodplater, og hypokalemi. Pembrolizumab er spesielt forbundet med immunrelaterte bivirkninger (inkludert langvarige eller irreversible), noe som er spesielt relevant når pasientene potensielt kan bli kurert. Den ekstra toksisiteten med pembrolizumab ser ikke ut til å påvirke muligheten for å motta full standard strålebehandling.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pembrolizumab er om lag 130 500 NOK (eller 175 300 NOK i kombinasjon med kjemoradioterapi), basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, pasientens transportkostnader, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, og påfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi er ca. 2,2 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1,4 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med kjemoradioterapi.

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

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,1 millioner NOK per vunnet leveår

Det presiseres at ovennevnte estimeringer er basert på DMPs hovedanalyse. Dersom oppdaterte antakelser om påfølgende behandling i komparatorarmen legges til grunn, blir merkostnaden forbundet med pembrolizumab + kjemoradioterapi sammenlignet med kun kjemoradioterapi, 1,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft for denne populasjonen behandlet med kjemoradioterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12,5 QALY.

Dersom påfølgende behandling justeres til å være mer i tråd med oppdaterte antakelser om behandling i norsk klinisk praksis, reduseres APT til 11,9 QALY (se kapittel 3.5.3 og 4.1.3).

Som beskrevet i kapittel 3.6.1.2, kan den modellerte overlevelsen i begge armer være undervurdert. Fagekspertene er enige i at prognosen i dagens norske klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn modellert. Dette kan ha betydning for sykdommens beregnede alvorlighet i form av absolutt prognosetap, som kan være lavere enn beregnet i denne metodevurderingen.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av tidligere ubehandlet FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft vil være om lag 92 millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens. Det er lagt til grunn at ca. 85 pasienter vil behandles med pembrolizumab i det femte budsjettåret (50 nye pasienter per år), og beregningene er

basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

KN-A18 er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. De oppnevnte medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i KN-A18 i hovedsak er representative for aktuelle pasienter i Norge. Median PFS og OS ble ikke nådd i KN-A18, og pasientforløp i et lengre perspektiv må derfor baseres på til dels svært usikre antakelser. Etterfølgende behandling i KN-A18 er ikke antatt å være representativ for norsk klinisk praksis og den helseøkonomiske modellen benytter data fra en annen studie, KN-826, for å informere en del av overgangssannsynlighetene i modellen for å predikere overlevelse. Usikre antakelser, inklusjon av flere helsestadier og indirekte modellering av overlevelse fører samlet sett til en kompleks modell som introduserer betydelig usikkerhet i metodevurderingen.

Modellen er spesielt følsom for antakelser om påfølgende behandling. I modellen endres både relativ effekt og kostnader ved justering av antakelser for påfølgende behandling, og anslagene på andelen pasienter som mottar pembrolizumab ved tilbakefall eller progresjon i komparatorarmen har stor betydning for analysens resultat. Disse anslagene er usikre, men forventes å ligge et sted mellom 49 % og 89 %. Forskjellen i IKER mellom laveste og høyeste anslag, er ca. 700 000 NOK. Tilsvarende QALY-gevinst varierer fra 1,12 til 0,85 QALY. DMP har lagt 49 % til grunn i sin hovedanalyse, men legger 70 % til grunn i scenarioanalysen: Denne analysen løftes som et relevant scenario og er basert på at andelen antakelig er høyere enn anslått i hovedanalysen. Innspillet kom like før ferdigstilling av rapporten.

KN-826 dokumenterer pembrolizumab i tilbakevendende, vedvarende eller metastatisk setting. I den helseøkonomiske analysen er det antatt at effektestimater fra KN 826 populasjonen er representative for pasienter i KN-A18 som får tilbakefall. Det er imidlertid forskjeller i pasientpopulasjonen i KN-826 og KNA-18 som gjør at resultatene ikke er overførbare, blant annet med hensyn til tidligere behandlinger og metastasestatus ved første diagnose. Dette er viktige effektmodifiserende/prognostiske faktorer med antatt betydning for effektestimaterne som benyttes ved modellering av langtidsoverlevelse. Påvirkningen på IKER ved bruk av data fra en mer representativ populasjon til å informere langtidsoverlevelse er ukjent.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	6
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	13
Liste over figurer	16
Logg	18
Forkortelser	20
1. Bakgrunn	22
1.1 Oversikt over oppdraget	22
1.1.1 Intervensjon	22
1.1.2 Oppdragsramme	22
1.2 Lokalavansert livmorhalskreft (FIGO stadium III-IV) som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling	23
1.3 Behandling av lokalavansert livmorhalskreft i norsk klinisk praksis	24
1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	25
2. Klinisk evidensgrunnlag	25
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	25
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	26
3. Analysemetode og PICO	28
3.1 Problemstilling	28
3.2 Helseøkonomisk modell	28
3.3 Pasientpopulasjon	31
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon, KN-A18	31
3.3.2 KN-826	34
3.3.3 Innsendt helseøkonomisk modell	34
3.3.4 Norsk klinisk praksis	35
3.3.5 DMPs vurdering	35

3.4 Intervensjon.....	36
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	36
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	38
3.4.3 DMPs vurdering	41
3.5 Komparator	42
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	42
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	43
3.5.3 DMPs vurdering	46
3.6 Kliniske utfallsmål.....	47
3.6.1 Relativ effekt	47
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	69
3.6.3 Livskvalitet.....	73
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	76
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	76
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	78
3.7.3 Administrasjonskostnader	82
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	83
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	83
4. Analyseresultater	86
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	86
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	86
4.1.2 DMPs hovedanalyse	86
4.1.3 Analyser av usikkerhet	89
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	91
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	91
5. Budsjettberegninger	92
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Keytruda ved lokalavansert livmorhalskreft i Norge.....	92
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	93
5.3 Budsjettkonsekvenser	93
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	94
Referanser	96
Appendiks 1: Andre relevante studier	0
Appendiks 2: Sammenligning mot EMBRACE I/II	7
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	9
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet	14
Appendiks 5: Kostnader	16
Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger	17

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....21

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 22

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	22
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	23
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	26
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	29
Tabell 5: Beregning av overgangssannsynligheter	30
Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika for intention-to-treat (ITT)-populasjonen i KN-A18 (Kilde: innsendt dokumentasjon)	32
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	35
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon. Kilde: MSD, (5), preparatomtale (9), fagdiskusjoner med medisinske fageksperter.	36
Tabell 9. Sammenlignende oversikt over førstelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD1) i intervensjonsarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon og faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter... 40	
Tabell 10. Sammenlignende oversikt over andrelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD2) i intervensjonsarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter..... 41	
Tabell 11. Karakteristikker ved komparator. Kilde: MSD, (5) og preparatomtale (9).	42
Tabell 12. Oversikt over førstelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD1) i komparatorarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter.	45
Tabell 13. Oversikt over andrelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD2) i komparatorarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter.	46
Tabell 14. PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet fra KN-A18 (FIGO stadium III-IV, ITT), datakutt: 08.01.2024 og 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).	48
Tabell 15. Framskrivning av PFS i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	50
Tabell 16. Framskrivning av TTP i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	50
Tabell 17. Totaloverlevelse (OS) fra KN-A18 (FIGO stadium III-IV, ITT), datakutt 07.01.2025 og 08.01.2024 (Kilde: innsendt dokumentasjon).	53
Tabell 18. Subgruppeanalyser for totaloverlevelse (OS) fra KN-A18 (FIGO stadium II-IVA, ITT), datakutt: 08.01.2024 (IA2). Kilde: innsendt dokumentasjon.	66
Tabell 19. Subgruppeanalyser for progresjonsfri overlevelse fra KN-A18 (FIGO stadium II-IVA, ITT), datakutt: 08.01.2024 (IA2). Kilde: innsendt dokumentasjon.	68
Tabell 20. Uønskede hendelser (insidens ≥ 10 % i en eller flere armer) og uønskede hendelser relatert til studielegemiddelet grad 3-5 i ApAT-populasjonen i KN-A18, datakutt: 08.12.2024	70
Tabell 21. Uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: MSD).	72

Tabell 22. Nyttvekter brukt i MSDs grunnanalyse (deskriptiv modell).....	74
Tabell 23. Nyttvekter beregnet ved hjelp av en <i>mixed</i> modell (kilde: MSD).....	74
Tabell 24. Nyttetap knyttet til bivirkninger inkludert i MSDs grunnanalyse (kilde: MSD).....	75
Tabell 25. Tapte QALYs grunnet bivirkninger, per modellsyklus i MSDs grunnanalyse	75
Tabell 26. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	77
Tabell 27. Detaljer ved EBRT og brakyterapi lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen.	77
Tabell 28. Behandlingslengde og andel av pasienter som får ulike legemidler som påfølgende behandling (kilde: innsendt modell)	79
Tabell 29. Kostnader relatert til påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.	80
Tabell 30. Fordeling på påfølgende behandling i PD1 brukt i DMPs hovedanalyse (for kostnader).....	81
Tabell 31. Fordeling på påfølgende behandling i PD2 brukt i DMPs hovedanalyse	82
Tabell 32. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)	83
Tabell 33. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PFS), progrediert sykdom 1 (PD1) og progrediert sykdom 2 (PD2) benyttet i grunnanalysen til MSD (Kilde: MSD)	84
Tabell 34. Oversikt over antatt frekvens av medisinske ressurser knyttet til oppfølging i norsk klinisk praksis (kilde: kommunikasjon med rekrutterte medisinske fageksperter).....	85
Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i MSDs grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	86
Tabell 36. 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.	87
Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	88
Tabell 38. Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs scenarioanalyse med justerte antakelser om påfølgende behandling. Basert på maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall.	88
Tabell 39. Enveis sensitivitetsanalyser.....	89
Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	90
Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	91
Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	93
Tabell 43. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda og CRT. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	93
Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	94

Tabell 45. PFS/DFS i KN-A18 (CRT-arm), EMBRACE 1 og EMBRACE 2. Kilde: innsendt dokumentasjon, (7) (21).....	7
Tabell 46. OS ved 3 og 5 år i KN-A18 (CRT-arm), EMBRACE 1 og EMBRACE 2. Kilde: innsendt dokumentasjon, (7, 21).....	7
Tabell 47. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	9
Tabell 48. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTP-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-A18 (FA) (Kilde: MSD)	10
Tabell 49. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-A18 (FA) (Kilde: MSD)	11
Tabell 50. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTP-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD).....	12
Tabell 51. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD).....	12
Tabell 52. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PPS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD).....	13
Tabell 53. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	14
Tabell 54. 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.....	14
Tabell 55. Sannsynlighet for å oppleve uønskede hendelser per syklus (kilde: MSD)	14
Tabell 56. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i MSDs grunnanalyse	16

Liste over figurer

Figur 1: Illustrasjon av modellstrukturen	29
Figur 2. Observerte TTD-kurve for pembrolizumab i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell).....	38
Figur 3: Observerte TTD kurven for cisplatin i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell).....	44
Figur 4: Observerte TTD kurven for EBRT i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell)	44
Figur 5. KM for PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet fra KN-A18, datakutt 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	49
Figur 6. Modellert PFS i MSDs grunnanalyse.....	51
Figur 7. Totaloverlevelse (OS) fra KN-A18, datakutt 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	54
Figur 8. Observerte TTP-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (grønn) og kjemoterapi-armen (rød) i KN-826 og framskrivning med hasard spline med 3 knuter (blå og oransje), sammenlignet med den vektete (89 % – 11 %) TTP2-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (svart)	55
Figur 9. Observerte PFS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (grønn) og kjemoterapi-armen (rød) i KN-826 og framskrivning med hasard spline med 3 knuter (blå og oransje) sammenlignet med den vektete (89 % – 11 %) PPS-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (svart)	55
Figur 10. Observerte PPS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (gull) og kjemoterapi-armen (blå) i KN-826 og framskrivning med generalisert gamma (mørk grå og rød) sammenlignet med den vektete (89 % – 11 %) PPS2-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (grønn)	56
Figur 11. Modellert OS i MSDs grunnanalyse.....	57
Figur 12. Modellert PFS og OS i intervensjonsarmen i MSDs grunnanalyse	57
Figur 13. Modellert PFS og OS i komparatorarmen i MSDs grunnanalyse	58
Figur 14. Observerte og ekstrapolerte PFS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen og kjemoterapi-armen i KN-826 og sammenlignet med de vektete PPS-kurvene brukt i DMPs hovedanalyse	62
Figur 15. Observerte og ekstrapolerte TTP-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen og kjemoterapi-armen i KN-826 og sammenlignet med de vektete TTP2-kurvene brukt i DMPs hovedanalyse	62
Figur 16. Modellert OS i DMPs hovedanalyse	63
Figur 17. Modellert PFS og OS i intervensjonsarmen i DMPs hovedanalyse.....	64
Figur 18. Modellert PFS og OS i komparatorarmen i DMPs hovedanalyse.....	64
Figur 19. Kaplan-Meier kurver over OS i KN826 ved endelig analyse, populasjon med CPS ≥ 1 . Kilde: (10)5	
Figur 20.Forestdiagram over PFS i protokollspesifiserte subgrupper i KN-826, populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1 . Kilde:(13)	6

Figur 21. TTP i komparatorarmen fra KN-A18 framskrevet med generalisert gamma sammenlignet med Gompertz.....	11
Figur 22. PFS i komparatorarmen fra KN-A18 framskrevet med generalisert gamma sammenlignet med Gompertz.....	12

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	21.10.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12.02.2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	23.06.2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20.05.2025
Saken tildelt saksutreder(e)	15.05.2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	28.05.2025
Rapport ferdigstilt	09.12.2025
Total tid hos DMP ¹	169 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	83 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	86 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Yngvild Nuvin Blaker	Helse Sør-Øst
Johan Kippervik	Helse Midt-Norge

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

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Line Evensen	Utredningsleder (frem til 13.10.2025)	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksutreder	Seniorrådgiver
Maria Almløf	Saksveileder / utredningsleder (fra 13.10.2025)	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	Akaike information criterion (Akaikes informasjonskriterium)
APaT	All Participants as Treated (alle pasienter som mottok behandling)
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspis
BIC	Bayesian information criterion (Bayesiansk informasjonskriterium)
BT	Brakyterapi
CPS	Combined positive score (målemetode for grad av PD-L1 uttrykk i tumor)
CRT	Kjemoradioterapi
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EBRT	External beam radiation therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension (Et standardisert generisk instrument for måling av HRQoL)
FIGO	The Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Gy	Gray
HRQoL	Health Related Quality of Life (helserelatert livskvalitet)
IA	Interimanalyse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio

ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmed Death-Ligand1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	Time to treatment discontinuation (Behandlingsvarighet)

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

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

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Pembrolizumab (Keytruda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	ID2022_022: Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab er indisert til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 . Denne metoden har hatt unntak på gruppenivå siden 20.06.2022, og ble besluttet innført 17.11.2025 (1). Pembrolizumab har i tillegg en rekke andre indikasjoner.
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff, et protein som er designet for å gjenkjenne og blokkere en reseptor (et "mål") kalt programmert celledød-1 (PD-1). Enkelte krefttyper kan produsere et protein (PD-L1) som kombinerer seg med PD-1 for å slå av aktiviteten til visse celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar), og hindrer dem dermed i å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreften i å slå av disse immuncellene, og øker dermed immunsystemets evne til å drepe kreftcellene.
Dosering ved relevant indikasjon	Pasientene bør behandles med pembrolizumab og konkomitant kjemoradioterapi, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi. Anbefalt dosering er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som intravenøs infusjon, inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 21.10.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

basert på oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_004: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling. Leverandør har mulighet til å registrere legemiddelet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» for en raskere saksbehandling. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi)	3.4
Komparator	Kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi)	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Den pivotale studien som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen, Keynote-A18 (KN-A18), er en fase III, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av pembrolizumab + kjemoradioterapi sammenlignet med placebo + kjemoradioterapi hos pasienter med høyrisiko lokalavansert livmorhalskreft med FIGO 2014 stadium IB2-IIB (med spredning til lymfeknuter) eller stadium III-IV (uavhengig av lymfeknutemetastaser) som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling. EMA har kun utstedt markedsføringstillatelse for pasienter med FIGO 2014 stadium III-IV og det er disse pasientene som er aktuelle for denne metodevurderingen. KN-A18 inkluderte 601 pasienter med FIGO stadium III-IV som ble randomisert 1:1 til enten pembrolizumab + kjemoradioterapi (n=296) eller placebo + kjemoradioterapi (n=305). Randomiseringen ble stratifisert på planlagt ekstern strålebehandlingsteknikk (intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) eller intensitetsmodulert buebehandling (VMAT) versus ikke-IMRT eller ikke-VMAT), stadium ved screening (FIGO 2014 stadium IB2-IIB (med spredning til lymfeknuter) versus stadium III-IV (uavhengig av lymfeknutemetastaser) og planlagt total stråledose (ekstern strålebehandling + brakyterapi) <70 Gy EQ-2D versus ≥70 Gy EQ-2D).

1.2 Lokalavansert livmorhalskreft (FIGO stadium III-IV) som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling

Livmorhalskreft utgår fra slimhinnen enten i den ytre livmorhalsen (ectocervix) eller livmorhalskanalen (endocervix). Langvarig infeksjon med onkogene typer av humant papillomavirus (HPV) er årsaken til over 90% av tilfellene, og utviklingen fra HPV-infeksjon via celleforandringer til kreft tar som regel mange år (2). Livmorhalskreft kan forebygges med vaksine (innført i Barnevaksinasjonsprogrammet siden 2009), og

screening kan bidra til tidlig oppdagelse og behandling (Livmorhalsprogrammet etablert i 1995). I 2024 fikk totalt 269 kvinner i Norge livmorhalskreft, noe som er det laveste antallet som noen gang er registrert. Median alder ved diagnose er 48 år, og den aldersspesifikke insidensraten er høyest i aldersgruppen 30-39 år (3).

Symptomer på livmorhalskreft varierer avhengig av hvor langt sykdommen har kommet, og kan innebære unormale blødninger, uvanlig, blodig og illeluktende utflod, og smerter i underlivet/magen spontant eller ved samleie. Ved framskreden sykdom kan det oppstå nyresvikt, blodpropp, betydelige smerter i underlivet, blødning fra blære eller endetarm, og massiv blødning fra skjeden (4). I 2024 var symptomer vanligste utredningsårsak (55 %), deretter screening (36 %) og tilfeldige funn (8 %) (2).

Ved utredning av livmorhalskreft avklares tumors størrelse, grad av innvekst i cervix stroma og parametrier, affeksjon av tilstøtende organer (vagina, blære, rektum), affeksjon av urinveier/hydronefroser, metastaser til lymfeknuter i og utenfor bekkenet, og metastaser til lungene eller andre organer. I Norge klassifiseres livmorhalskreft i henhold til The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018 og TNM-systemet (5). I 2024 ble halvparten av alle nye tilfeller oppdaget i stadium I, 19 % i stadium II, 19 % i stadium III og 9 % i stadium IV (2).

Ved lokalavansert livmorhalskreft vokser tumor utenfor livmorhalsen, men uten at det har tilkommet fjernmetastaser. FIGO 2014 stadium III-IVA (relevant indikasjon) omfatter lokalt avansert livmorhalskreft der tumor har vokst utover cervix og involverer nærliggende strukturer. Stadium III inkluderer tumorutbredelse til bekkenveggen og/eller hydronefroser eller ikke-fungerende nyre, samt infiltrasjon av nedre tredel av vagina (6). Stadium IVA innebærer direkte innvekst i blære- eller rektalslimhinne. Fem års overlevelse ved lokalavansert livmorhalskreft er 78-85 % (7). Ifølge de rekrutterte fageksperter behandles disse pasientene med kurativt siktemål, og eventuelle residiv sees som regel 2-3 år etter avsluttet behandling.

1.3 Behandling av lokalavansert livmorhalskreft i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram som beskriver diagnostikk, behandling og oppfølging av for gynekologisk kreft, sist oppdatert i mai 2025 (2).

Handlingsprogrammet beskriver at standardbehandling ved lokalavansert livmorhalskreft er radikal radiokjemoterapi gitt som en kombinasjon av ekstern strålebehandling med konkomitant kjemoterapi, etterfulgt av brakyterapi (innvendig strålebehandling). Strålebehandlingen som gis ved lokalavansert livmorhalskreft i norsk klinisk praksis er iht. protokollen i EMBRACE II-studien⁴(8).

Det anbefales at ekstern strålebehandling gis som intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) eller intensitetsmodulert buebehandling (VMAT), for å redusere dosen til risikoorganer. Det gis 25 fraksjoner med ca. 1,8 Gy per fraksjon til målvolume knyttet til tumor og områder som skal ha elektiv bestråling, 25 fraksjoner med 2,2 Gy per fraksjon mot lymfeknuter i bekkenet og 25 fraksjoner med 2,3 Gy per fraksjon mot lymfeknuter utenfor bekkenet.

Samtidig med ekstern strålebehandling gis ukentlig cisplatin (40 mg/kg) i 5-6 kurer totalt. Dersom cisplatin er kontraindisert, kan ukentlig karboplatin være et alternativ.

Boost til tumor med brakyterapi gis for å oppnå tilstrekkelig høy stråledose for kurasjon. Dette gis som 4-5 fraksjoner mot slutten av eller etter den eksterne strålebehandlingen. Kravene til dosevolume (EQD2, 2 Gy's

⁴ EMBRACE II-studien er en internasjonal, prospektiv multisenterstudie som evaluerte effekten av moderne stråleterapiteknikker kombinert med kjemoterapi (hovedsakelig cisplatin) ved lokalavansert livmorhalskreft. Studien inkluderte 1 482 pasienter fra 49 behandlingssentre i perioden 2016 til 2019. Behandlingsprotokollen besto av MR- og PET-CT-basert stadieninndeling, adaptiv målvolume definisjon, bildeveiledet ekstern strålebehandling (IMRT/IGRT), eventuelt lymfeknute-boost og paraaortisk bestråling, samt MR-veiledet adaptiv brakyterapi.

ekvivalent dose) i handlingsprogrammet er iht. EMBRACE II-studien, $D_{98} > 90$ Gy til tumorvolum og $D_{90} > 85$ Gy til klinisk målvolym (dette er totaldose med ekstern stråledose og dose fra brakyterapi).

Den totale behandlingstiden, inkludert ekstern strålebehandling og brakyterapi, bør ifølge Handlingsprogrammet ikke overstige 7 uker/50 dager.

Ifølge medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget, vil majoriteten av pasientene med lokalavansert sykdom motta brakyterapi. Den ene medisinske fageksperten har gjort et datauttrekk fra pasientdatabasen på Radiumhospitalet (august 2022-april 2025). Basert på dette vil anslagsvis 20-30 % av pasienter med FIGO 2014-stadium III-IVA ha for avansert sykdom eller for liten respons på ekstern strålebehandling til å kunne motta brakyterapi.

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Pembrolizumab i kombinasjon med radiokjemoterapi er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III-IVA⁵ lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.

Ved en eventuell innføring ved foreliggende indikasjon vil pembrolizumab benyttes som tillegg til dagens standardbehandling, og dermed ikke fortrenge annen behandling.

Ifølge de medisinske fagekspertene er metoden sterkt ønsket, og det er etterlengtet å kunne utvide behandlingstilbudet til den aktuelle populasjonen.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener radiokjemoterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er relevant komparator i denne metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

MSD har gjennomført et systematisk litteratursøk, rapport datert 20.06.2024.

⁵ Lymfeknutestatus ble først innført i FIGO-stadiene i 2018. Den viktigste forskjellen mellom FIGO 2014 og FIGO 2018 er at pasienter i stadium I-II med lymfeknuteinvolvering iht. FIGO 2014 klassifiseres som stadium IIIC iht. FIGO 2018. Pasienter i stadium IB2-IIB (med lymfeknuteinvolvering) iht. FIGO 2014 som etter FIGO 2018 faller inn under stadium IIIC omfattes ikke av den foreliggende indikasjonen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Keynote-A18 (KN-A18)	
Studie ID	NCT04221945
Design	Fase 3, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie
Studielokasjon	Global, utført ved 176 senter i 30 land.
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: - Voksne pasienter med høyrisiko lokalavansert livmorhalskreft FIGO 2014 stadium IB2-IIB (med lymfeknuteinvolvering) og stadium III-IVA (uavhengig av lymfeknutestatus)*. - histologisk bekreftet plateepitelkarsinom, adenokarsinom eller adenoskvamøst karsinom i livmorhalsen. - ikke tidligere mottatt noen definitiv kirurgisk behandling, strålebehandling eller systemisk behandling for livmorhalskreft, inkludert eksperimentelle legemidler, og var immunterapi-naive. - ECOG status på 0-1. - radiografisk evaluerbar sykdom, enten målbar eller ikke-målbar i henhold til RECIST 1.1, vurdert av den lokale utprøveren/radiologen. Viktige eksklusjonskriterier: - kjent tilleggsmalignitet som enten var i progresjon eller hadde krevd aktiv behandling i løpet av de siste 3 årene. - diagnose av immunsvikt, mottok kronisk systemisk steroidbehandling (med dosering som overstiger 10 mg daglig av prednison-ekvivalent) eller noen annen form for immunsuppressiv behandling innen 7 dager før første dose av studiemedisinen. - aktiv autoimmun sykdom som har krevd systemisk behandling de siste 2 årene (dvs. med bruk av sykdomsmodifiserende midler, kortikosteroider eller immunsuppressive legemidler). - mottatt tidligere behandling med en anti-PD-1-, anti-PD-L1- eller anti-PD-L2-agent, eller med en agent rettet mot en annen stimulerende eller co-inhibitorisk T-celle-reseptor (f.eks. CTLA-4, OX40, CD137). Randomiseringen ble stratifisert på planlagt type ekstern strålebehandling (IMRT eller VMAT vs. ikke-IMRT eller ikke VMAT), stadium ved screening (FIGO 2014 stadium IB2-IIB LN+ vs. III-IVA), og planlagt total stråledose (<70 Gy vs. ≥ 70 Gy (EQ2D)). Studien inkluderte 601 pasienter med FIGO 2014 stadium III-IVA randomisert 1:1 til pembrolizumab + kjemoradioterapi (n=296) eller kjemoradioterapi + placebo (n=305).
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver tredje uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40 mg/kg² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (ekstern strålebehandling, EBRT etterfulgt av brakyterapi, BT), etterfulgt av 400 mg pembrolizumab intravenøst hver sjette uke (15 sykluser). Pembrolizumab ble administrert inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder.

Komparator	Placebo intravenøst hver 3. uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40mg/kg ² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til lokal praksis) og ekstern strålebehandling (EBRT etterfulgt av brakyterapi (BT), etterfulgt av placebo intravenøst hver 6. uke (25 sykluser).
Primære endepunkter	- Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver iht. RECIST v.1.1 eller histopatologisk bekreftet - Totaloverlevelse (OS).
Sekundære endepunkter	- PFS iht. RECIST v1.1 vurdert av blindet uavhengig komité (BICR) - PFS ved 2 år iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet - PFS ved 2 år iht. RECIST v1.1 vurdert av BICR - Total overlevelse (OS, event-free) rate ved 3 år - Responstrate (ORR) iht. RECIST v1.1 vurdert av utprøver - ORR iht. RECIST v.1.1 vurdert av BICR - OS og PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet, iht. PD-L1 status - OS og PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av BICR, iht. PD-L1 status - PFS etter neste linje behandling (PFS2) etter diskontinuering av studielegemiddel vurdert av utprøver i henhold til lokal praksis - Sikkerhet og toleranse - HRQoL (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL og Physical Function subscale og EORTC QLQ-CX24 symptom specific scale
Observasjonstid	Endelig analyse: median 38,4 måneder (MSD har kun oppgitt median observasjonstid for hele ITT-populasjonen i KN-A18 studien, og ikke separat for pasienter med FIGO 2014 stadium III-IVA)
Datakutt	Endelig analyse: 7. januar 2025.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.

* Studien inkluderte pasienter med FIGO 2014 stadium IB2-IIB LN+ og III-IVA, men markedsføringstillatelsen ble kun gitt for FIGO 2014 stadium III-IVA, som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen.

Relevante pågående studier

MSD har ikke oppgitt noen relevante pågående studier.

Andre relevante studier

MSD har benyttet data fra studien Keynote-826 (KN-826) for å informere påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen. Denne studien sammenlignet pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab med placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab hos kvinner med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft med tumor som uttrykket PD-L1 med CPS ≥ 1 . Studien er beskrevet i Appendiks 1.

DMPs vurdering

KN-A18 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra KN-A18 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

Data fra KN-826 er benyttet i den helseøkonomiske modellen for å informere effekt av påfølgende behandling for pasienter som progredierer eller får tilbakefall. KN-826 er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA, og data fra denne studien kan være egnet. Studiens egnethet vurderes videre i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

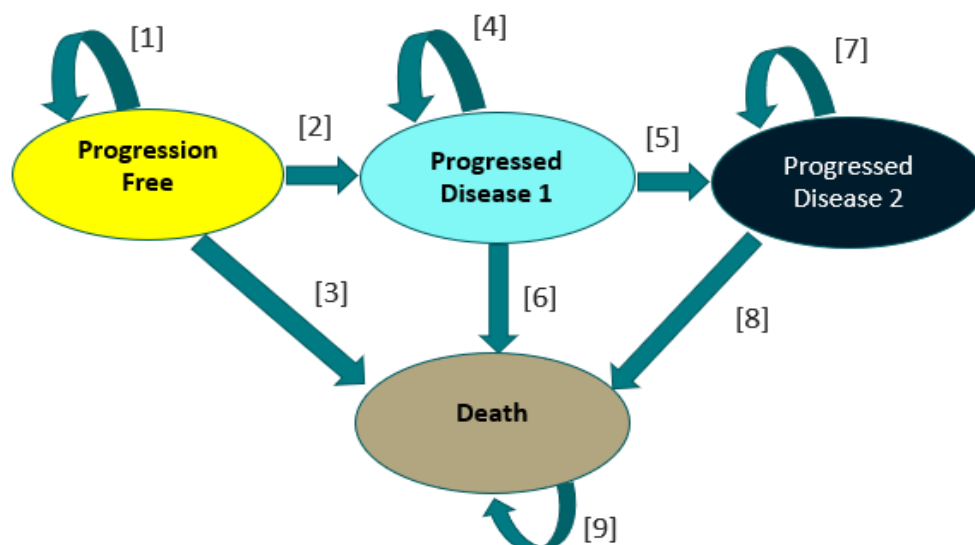
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pembrolizumab + kjemoradioterapi (CRT) sammenlignes med CRT for behandling av pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen Markov-modell (state transition cohort model). Modellen (se Figur 1) består av fire helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft:

- *Progresjonsfri (PF)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten pembrolizumab + CRT eller CRT. Ved modellstart starter alle pasientene i denne helsetilstanden. Fra PF stadiet kan pasientene forflytte seg til PD1, død eller forbli i PF helsestadiet.
- *Progresjon etter førstelinjebehandling (PD1)*: I dette stadiet har pasientene fått sykdomsprogresjon og mottar behandling for vedvarende, tilbakevendende, eller metastatisk kreft. Pasientene forblir i denne tilstanden til de dør eller får enda en sykdomsprogresjon.
- *Progresjon etter andrelinjebehandling (PD2)*: I dette stadiet har pasientene fått progresjon på andrelinjebehandling og blir i denne helsetilstanden frem mot død.
- *Død*: Pasientene kan forflytte seg til denne helsetilstanden fra de tre tilstandene over. Død er en absorberende tilstand.



Figur 1: Illustrasjon av modellstrukturen

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	50 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra studiene KN-A18 og KN-826. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for progresjonsfri overlevelse (PFS) og tid-til-progresjon (TTP) er hentet fra KN-A18, mens tid mellom første og andre progresjon (TTP2), overlevelse etter første progresjon (PPS) og overlevelse etter andre progresjon (PPS2) er hentet fra KN-826 (se Appendiks 1). Effektdata for PFS, TTP, TTP2, PPS og PPS2 er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PF, PD1, PD2 og død gjennom modellens tidshorisont. Overgangene og kildene for å flytte kohorten mellom de ulike modellstadiene som er illustrert i Figur 1 er vist i tabell under. Overgangssannsynligheter til død er begrenset til å være minst like høye som generell bakgrunnsdødelighet.

Tabell 5: Beregning av overgangssannsynligheter

Label	Description of state transition	Conditional probability	Trial	Formula
1	Remain alive and progression-free	$P(PF_{t+1} PF_t)$	KNA18	$\frac{PFS_{t+1,i}}{PFS_{t,i}}$
2	First progression in current cycle	$P(PD1_{t+1} PF_t)$	KNA18	$1 - \frac{TTP_{t+1,i}}{TTP_{t,i}}$
3	Death before first progression*	$P(Dead_{t+1} PF_t)$	KNA18	$1 - [1] - [2]$
4	Remain alive after first progression (and before second progression)*	$P(PD1_{t+1} PD1_t)$	KN826	$\frac{PPS_{t+1,i}}{PPS_{t,i}}$
5	Second progression in current cycle	$P(PD2_{t+1} PD1_t)$	KN826	$1 - \frac{TTP2_{t+1,i}}{TTP2_{t,i}}$
6	Death after first progression (and before second progression)	$P(Dead_{t+1} PD1_t)$	KN826	$1 - [4] - [5]$
7	Remain alive after second progression*	$P(PD2_{t+1} PD2_t)$	KN826	$1 - [8]$
8	Death after second progression	$P(Dead_{t+1} PD2_t)$	KN826	$1 - \frac{PPS2_{t+1,i}}{PPS2_{t,i}}$
9	Remain dead (absorbing state)	$P(Dead_{t+1} Dead_t)$	-	1

Abbreviations: KNA18, KEYNOTE-A18; KN826, KEYNOTE-826; PD1, progressive disease after first progression; PD2, progressive disease after second progression; PF, progression-free; PFS, progression free survival; PPS, post-progression survival; TTP, time-to-progression; TTP2, time between first progression and second progression.

Notes: All transition probabilities must be greater than or equal to zero. Transition probabilities 1+2+3, 4+5+6 and 7+8 should add to exactly one, for each timestep and each intervention.

* Balancing item.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, gamma, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal og Weibull. MSD sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra KN-A18, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3.

DMPs vurdering

Markov kohortmodellen er en etablert metode for å modellere sykdomsprogresjon innen onkologi, og denne modelltypen er tidligere vurdert av DMP. Ifølge MSD er det en fordel ved Markov-modeller at de tydelig kobler sammen de ulike helsetilstandene i sykdomsforløpet (som PF, PD1 og PD2 i denne modellen) og død. MSD argumenterer for at progresjon av sykdom bør modelleres som to separate helsetilstander, siden totaloverlevelse (OS), livskvalitet og kostnader forventes å variere mellom én progresjon og to eller flere progresjoner. DMP vil imidlertid påpeke at MSD i sin grunnanalyse ikke har tatt høyde for en forskjell i livskvalitet mellom PD1 og PD2 (se kapittel 3.6.3), noe som oppfattes som en inkonsistens i deres tilnærming.

Det er flere utfordringer knyttet til denne type modellering på grunn av usikkerhet knyttet til bruk av eksterne kilder til ekstrapolert data og validering av ekstrapolering. Modellen inkluderer flere helsestadier, og data for overganger mellom noen av stadiene (f.eks. fra PD2 til Død) er ikke tilgjengelig fra KN-A18.

MSD har derfor basert estimatene på eksterne data fra andre kliniske studier. Til tross for overnevnte begrensninger vurderer DMP at modellen er egnet til å analysere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab + CRT vs. CRT i henhold til godkjent indikasjon.

Diskontering og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptable. Modellen er tilstrekkelig transparent og med mulighet til å velge mellom de ulike parameterne.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP godtar den innsendte helseøkonomiske modellen.

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

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon, KN-A18

Baseline pasientkarakteristika for intention-to-treat (ITT)-populasjonen i KN-A18 er presentert i Tabell 6. Studien inkluderte 296 kvinner med lokalavansert livmorhalskreft FIGO 2014 stadium III-IVA som ikke tidligere hadde mottatt noen definitiv kirurgisk behandling, strålebehandling eller systemisk behandling for livmorhalskreft, inkludert eksperimentelle legemidler, og som var immunterapi-naive. Gjennomsnittlig alder var 51,5 år, 68 % hadde ECOG-status⁶ 0 og 32 % hadde ECOG-status 1 ved baseline. Til sammen 23 % var fra Europa eller Nord-Amerika og 36 % var hvite. Over halvparten (66 %) hadde FIGO 2014 stadium IIIB ved baseline, mens 18 % hadde stadium IVA og 16 % hadde stadium IIIA. De fleste (93 %) hadde tumor som uttrykket PD-L1 med combined positive score (CPS) ≥ 1 og 71 % hadde positive bekken og/eller paraaortale lymfeknute(r). Ekstern strålebehandling gitt som intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) eller intensitetsmodulert buebehandling (VMAT) var planlagt hos 86 % og planlagt total stråledose var ≥ 70 Gy hos 90 %. Behandlingsarmene var vel balanserte ved baseline.

⁶ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus: Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 2: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppgående og i stand til å utføre lettere arbeid».

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika for intention-to-treat (ITT)-populasjonen i KN-A18 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

	Pembrolizumab + CRT (n=296)		Placebo + CRT (n=305)		Total (N=601)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sex						
Female	296	(100.0)	305	(100.0)	601	(100.0)
Age (Years)						
Mean	51.3	-	51.6	-	51.5	-
SD	12.3	-	12.3	-	12.3	-
Median	51.0	-	52.0	-	51.0	-
Range	24 to 87	-	22 to 78	-	22 to 87	-
Race						
American Indian or Alaska Native	21	(7.1)	20	(6.6)	41	(6.8)
Asian	104	(35.1)	99	(32.5)	203	(33.8)
Black or African American	6	(2.0)	3	(1.0)	9	(1.5)
Multiple	60	(20.3)	69	(22.6)	129	(21.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Island	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
White	104	(35.1)	113	(37.0)	217	(36.1)
Geographic region						
North America	14	(4.7)	17	(5.6)	31	(5.2)
Western Europe	52	(17.6)	55	(18.0)	107	(17.8)
Rest of the World	230	(77.7)	233	(76.4)	463	(77.0)

	Pembrolizumab + CRT (n=296)		Placebo + CRT (n=305)		Total (N=601)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age group (years)						
< 65	254	(85.8)	248	(81.3)	502	(83.5)
65 - 74	37	(12.5)	54	(17.7)	91	(15.1)
75 - 84	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
85+	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline ECOG						
0	194	(65.5)	212	(69.5)	406	(67.6)
1	102	(34.5)	93	(30.5)	195	(32.4)
Presence of Lymph Node						
Positive Pelvic and/or Para-Aortic	213	(72.0)	212	(69.5)	425	(70.7)
No Positive Pelvic nor Para-Aortic	83	(28.0)	93	(30.5)	176	(29.3)
Histology subtype						
Non-squamous	52	(17.6)	47	(15.4)	99	(16.5)
Squamous	244	(82.4)	258	(84.6)	502	(83.5)
Planned type of EBRT						
IMRT or VMAT	255	(86.1)	264	(86.6)	519	(86.4)
non-IMRT and non-VMAT	41	(13.9)	41	(13.4)	82	(13.6)
Planned total radiationtherapy dose per (EQD2)						
< 70 Gy	32	(10.8)	29	(9.5)	61	(10.1)
≥ 70 Gy	264	(89.2)	276	(90.5)	540	(89.9)

	Pembrolizumab + CRT (n=296)		Placebo + CRT (n=305)		Total (N=601)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1 status						
CPS <1	14	(4.7)	20	(6.6)	34	(5.7)
CPS ≥1	278	(93.9)	281	(92.1)	559	(93.0)
Missing	4	(1.4)	4	(1.3)	8	(1.3)
FIGO 2014 Stage at Entry						
IIIA	46	(15,5)	48	(15,7)	94	(15,6)
IIIB	198	(66,9)	199	(65,2)	397	(66,1)
IVA	51	(17,2)	57	(18,7)	108	(18,0)

Forkortelser: CPS, Combined positive score; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EBRT, External beam radiotherapy; FIGO, The Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; IMRT, Intensity modulated radiotherapy; PD-L1, Programmed Death Ligand 1; VMAT, Volumetric modulated arc therapy.

3.3.2 KN-826

Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i KN-826 som er benyttet for å informere den helseøkonomiske modellen gjeldende påfølgende behandling vises i appendiks 1. I henhold til foreliggende indikasjon, vil ikke pasienter med metastatisk sykdom (stadium IVB) ved første diagnose være en aktuell pasientpopulasjon, mens dette gjaldt omtrent 32 % i KN-826. Videre, var kun 41 % av pasientene i KN-826 tidligere behandlet med kun radiokjemoterapi, mens de resterende hadde fått annen eller ingen tidligere behandling. Tidligere behandling med PD(L)-1 hemmer var et eksklusjonskriterium for deltakelse i KN826; ingen av pasientene i KN-826 hadde derfor tidligere mottatt pembrolizumab for lokalavansert sykdom.

3.3.3 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i KN-A18-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	49,8	Gjennomsnitt i den totale ITT-populasjonen i klinisk studie KN-A18 (FIGO stadium IB2-IIB og III-IVA)
Andel kvinner (%)	100 %	Fordeling i klinisk studie KN-A18
Kroppsvekt (kg)	63,1	Gjennomsnitt i ITT-populasjonen med FIGO 2014 stadium III-IVA i klinisk studie KN-A18
Kroppsareal (m ²)	1,7	Gjennomsnitt i ITT-populasjonen med FIGO 2014 stadium III-IVA i klinisk studie KN-A18

3.3.4 Norsk klinisk praksis

Relevant pasientpopulasjon er kvinner med lokalavansert livmorhalskreft FIGO 2014 stadium III-IVA som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.

Median alder ved diagnose av livmorhalskreft i Norge er 48 år, og de fleste pasientene er i aldersgruppen 30 til 54 år (2, 3).

Ifølge medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget vil de fleste aktuelle pasienter ha ECOG status 0 eller 1, men muligens kan noen få eldre pasienter ha ECOG-status 2.

DMP er ikke kjent med at det finnes offentlig statistikk som viser andelen med PD-L1 CPS ≥ 1 , fordeling av pasienter innenfor FIGO 2014-stadium III og IV, eller lymfeknutestatus for denne pasientgruppen i Norge. Imidlertid viser uttrekket fra pasientdatabasen ved Radiumhospitalet for pasienter med TNM stadium T3a, T3b og T4a (FIGO 2014-stadium III og IVA) i perioden august 2022 til april 2025, at 60 % av pasientene har positive lymfeknuder.

Strålebehandlingen i KN-A18 avviker noe fra norsk klinisk praksis, ettersom noen av pasientene i studien ikke fikk IMRT/VMAT og hadde planlagt stråledose under 70 Gy. De fleste pasientene fikk imidlertid moderne strålebehandling, og fordelingen er balansert mellom studiearmene. I Norge gis strålebehandling i henhold til EMBRACE II-protokollen (beskrevet i kapittel 1.3). Ifølge fagekspertene vil alle pasienter i den aktuelle gruppen i norsk klinisk praksis motta en stråledose på over 70 Gy, med mindre behandlingen er ikke-kurativ. Anslagsvis 20-30 % vil ha for avansert sykdom eller for liten respons på ekstern strålebehandling til å kunne motta brakyterapi. I KN-A18 mottok omtrent 90 % av pasientene i begge armer brakyterapi. Det er usikkert hvordan forskjellene i strålebehandling vil påvirke estimatene av relativ effekt.

3.3.5 DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vurderes det at pasientenes alder, lymfeknutestatus og ECOG-status er sammenlignbar mellom den kliniske studien og norsk klinisk praksis.

Fagekspertene kommenterte imidlertid at KN-A18 studien har større innslag av pasienter fra andre verdensdeler enn man forventer i norsk klinisk praksis, men at det er vanskelig å vite om dette har betydning for overførbareheten av effektresultatene. Subgruppeanalyser indikerer imidlertid sammenlignbare resultater for hvite versus andre når det gjelder OS og PFS (se kapittel 3.6.1.3). Få pasienter og få hendelser gjør imidlertid at disse resultatene må tolkes med forsiktighet.

Det er forskjeller mellom KN-A18 og norsk klinisk praksis når det gjelder strålebehandling, og dette kan påvirke overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Når det gjelder studien KN-826, vurderer DMP at studien kan være relevant for å informere påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen. MSD har imidlertid benyttet data fra hele populasjonen med CPS-score ≥ 1 % i modellen (MT-populasjonen). Dette gjenspeiler ikke aktuell populasjon for foreliggende metodevurdering med tanke på at MT-populasjonen i KN-826 inkluderte omtrent 32 % pasienter som hadde metastatisk sykdom (FIGO 2009 stadium IVB) ved første diagnose. Indikasjonen for foreliggende metode spesifiserer FIGO 2014 stadium III-IVA; pasienter med (FIGO 2009) stadium IVB ved første diagnose er derfor ikke aktuelle. I tillegg er det viktige forskjeller i tidligere mottatt behandling. Dette har konsekvenser for effekten av påfølgende behandling som er lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen i KN-A18 er i hovedsak sammenlignbar med forventet populasjon i klinisk praksis. Det er imidlertid noen forskjeller, men det er usikkert hvordan dette eventuelt vil påvirke estimatene av relativ effekt.

Pasientpopulasjonen i KN-826, som informerer om effekt av påfølgende behandling i modellen, skiller seg fra forventet populasjon i klinisk praksis. For å være mer i tråd med forventet populasjon, har DMP bedt MSD om å oppdatere modellen med effektdata fra en mer relevant populasjon, men MSD har ikke levert dette.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: MSD, (5), preparatomtale (9), fagdiskusjoner med medisinske fageksperter.

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis						
Dosering	Pembrolizumab 200 mg hver tredje uke x 5 Cisplatin 40 mg/kg² ukentlig x 5 (en valgfri sjette infusjon cisplatin i henhold til lokal praksis). Strålebehandling (EBRT, maks 50/56 dager) etterfulgt av BT) Strålebehandling: <table><tr><th>Total dose*</th><th>Frekvens, n (%)**</th></tr><tr><td><70 Gy</td><td>31 (11)</td></tr><tr><td>70-<80 Gy</td><td>18 (6)</td></tr></table>	Total dose*	Frekvens, n (%)**	<70 Gy	31 (11)	70-<80 Gy	18 (6)	Pembrolizumab: samme. Cisplatin 40 mg/m² ukentlig x 6. EBRT i maksimum 7 uker etterfulgt av BT.	Pembrolizumab: samme. Cisplatin: 40 mg/m² hver uke i 5-6 sykluser totalt Strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), i henhold til EMBRACE II-protokollen (7).
Total dose*	Frekvens, n (%)**								
<70 Gy	31 (11)								
70-<80 Gy	18 (6)								

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis				
	<table><tr><td>80-<90 Gy</td><td>144 (49)</td></tr><tr><td>90+Gy</td><td>102 (35)</td></tr></table> Etterfulgt av pembrolizumab 400 mg intravenøst hver sjette uke (15 sykluser).	80-<90 Gy	144 (49)	90+Gy	102 (35)		
80-<90 Gy	144 (49)						
90+Gy	102 (35)						
Administrasjonsform	-Pembrolizumab: intravenøs infusjon -Cisplatin: intravenøs infusjon -EBRT: ekstern strålebehandling -BT: intern strålebehandling	Samme	Samme				
Behandlingsvarighet	Pembrolizumab**: median antall infusjoner: 17 (spenn: 1 til 20) Cisplatin: median antall infusjoner: 5 EBRT**: median antall fraksjoner: 25 (spenn: 7 til 35) BT**: median antall fraksjoner: 4 (spenn: 1 til 6) Median behandlingsvarighet CRT + pembolizumab (før overgang til pembrolizumab monoterapi)**: 52 dager (interkvartilbredde: 49 til 57). Cisplatin: 4,29 uker	<i>Time-to-treatment discontinuation</i> (TTD) KM-data fra KN-A18 studien for pembrolizumab, cisplatin og EBRT. Median: pembrolizumab: 23 måneder, Cisplatin: 1 måned EBRT: 1 måned Kostnader knyttet til BT (4 <i>fractions</i>) er modellert som en engangskostnad som inntreffer når pasienter avslutter behandling med EBRT.	Pembrolizumab: inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Cisplatin 5-6 infusjoner EBRT: Det gis 25 fraksjoner med ca. 1,8 Gy per fraksjon til målvolum knyttet til tumor. Områder som skal ha elektiv bestråling: 25 fraksjoner med 2,2 Gy per fraksjon mot patologiske lymfeknuter i bekkenet og 25 fraksjoner med 2,3 Gy per fraksjon mot patologiske lymfeknuter utenfor bekkenet. BT: 4-5 fraksjoner Den totale behandlingstiden, inkludert ekstern strålebehandling og brakyterapi, bør ifølge Handlingsprogrammet ikke overstige 7 uker/50 dager.				
Relativ dose-intensitet (%)	Pembrolizumab: 99,4 % Cisplatin: 100 %	100 % for alle legemidler	Ukjent				
Påfølgende behandling	PD1: se Tabell 9 PD2: se Tabell 10	PD1: se Tabell 9 PD2: se Tabell 10	PD1: se Tabell 9 PD2: se Tabell 10				

*Totaldose med ekstern stråledose og dose fra brakyterapi;

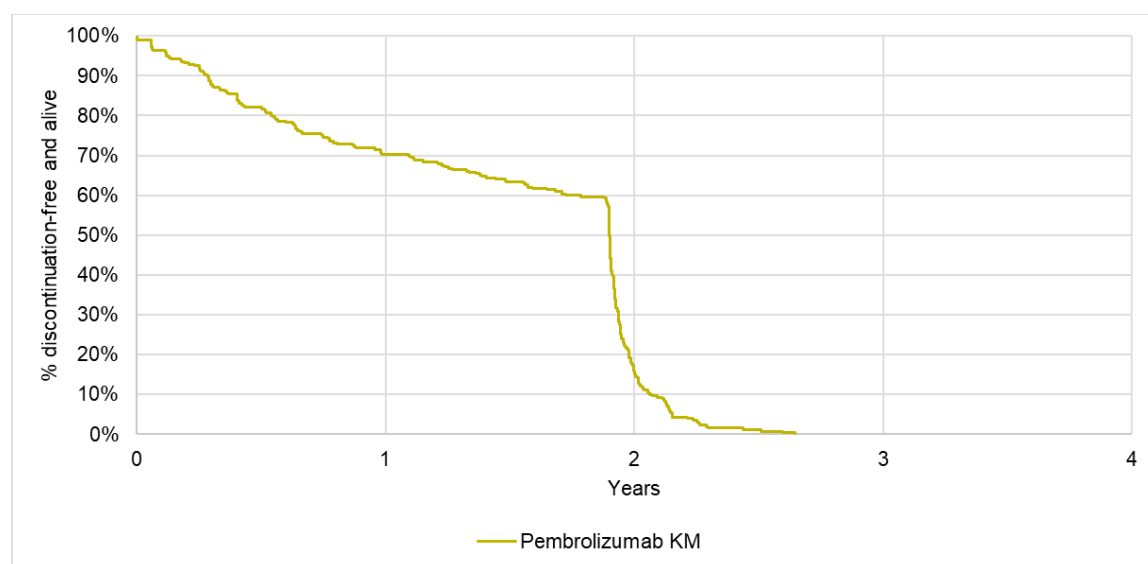
**I *all patients as treated* (ApaT)-populasjonen)

BT, brakyterapi; EBRT, ekstern strålebehandling; Gy, Gray

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

3.4.2.1 Behandlingsvarighet

Ved datakutt for interimanalyse 2 (IA2) 08.01.2024 hadde alle pasienter avsluttet behandling med pembrolizumab, cisplatin og EBRT. I MSD sin grunnanalyse er KM-data av behandlingsvarigheten (TTD) for pembrolizumab, cisplatin og EBRT brukt direkte. TTD for cisplatin og EBRT som brukes i modellen, er hentet fra komparatorarmen i KN-A18-studien og antas å være lik for både intervensjons- og komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen. Ca. 14 % av pasientene i intervensjonsarmen mottok behandling med pembrolizumab i mer enn to år i KN-A18-studien (populasjonen med FIGO II-IVA stadium) som hovedsakelig skyldes forsinkelser og utsettelse (+3 eller - 3 dager per behandlingssyklus, iht. studieprotokollen). I den helseøkonomiske modellen er kostnader forbundet med behandling med pembrolizumab stoppet etter to år.



Figur 2. Observert TTD-kurve for pembrolizumab i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell)

3.4.2.2 Påfølgende behandling

MSD har inkludert to linjer påfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. Oversikter over påfølgende behandling i MSDs grunnanalyse sett i sammenheng med norsk klinisk praksis er vist i Tabell 9 (PD1) og Tabell 10 (PD2).

I tillegg gjør den innsendte modellen det mulig å skille mellom andeler for type behandling i PD1 i intervensjonsarmen basert på tidspunkt for progresjon: tidlig progresjon (innen de første 2,5 årene) og sen progresjon (etter 2,5 år siden behandlingsstart). MSD har imidlertid antatt samme fordeling av påfølgende behandling uavhengig av tidspunkt for progresjon.

Førstelingebehandling ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting

Modellantakelser angående påfølgende behandling i PD1 i intervensjonsarmen er vist i Tabell 9. Fordelingen av behandlingsregimer i PD1 ble, ifølge MSD, estimert under antakelsen om at 89 % av pasientene i pembrolizumab + CRT-armen var kvalifisert for gjenbehandling med pembrolizumab. I begge

armer ble andelen som mottok en behandling som inneholdt bevacizumab (63 %) basert på publikasjonen fra KN-826-studien (10).

I grunnanalysen har MSD lagt til grunn at alle pasienter som progredierer én gang (forflytter seg til PD1) mottar påfølgende behandling.

Fordelingen av påfølgende behandling i PD1 er benyttet av MSD til å justere effekt (overgang fra PD1 til PD2, fra PD1 til død og fra PD2 til død) og beregne kostnadene knyttet til påfølgende behandling i modellen.

Effektdata for disse overgangene er hentet fra pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 i KN-826-studien, i tråd med godkjent indikasjon for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se Appendiks 1) (9, 10).

MSD har satt opp modellen slik at pasienter som ikke mottar kreftbehandling i PD1 dør før de når PD2. For disse pasientene (0 % i MSD sin grunnanalyse) er risikoen for å dø betydelig høyere sammenlignet med de som mottar aktiv behandling, med dobbelt så høy sannsynlighet for død som for pasienter som mottar kun kjemoterapi som påfølgende behandling (dvs. HR = 2 versus kjemoterapi-armen fra KN-826).

Tabell 9. Sammenlignende oversikt over førstelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD1) i intervensjonsarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon og faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter.

	Klinisk dokumentasjon*	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis/ DMPs hovedanalyse		
Behandling i første residiv/progresjon (PD1)	●platinum + paklitaksel: 38% ●platinum + paklitaksel + bevacizumab:31% ●pembrolizumab +platinum+ paklitaksel:4 % ●pembrolizumab + platinum + paklitaksel + bevacizumab : 4% ●platinum: 10 % ●De resterende (enkeltpasienter) fikk andre mono- eller kombinasjons-terapier	●platinum + paklitaksel: 4% ●platinum + paklitaksel+ bevacizumab: 7% ●pembrolizumab + platinum + paklitaksel:33% ●pembrolizumab + platinum + paklitaksel + bevacizumab: 56%	Behandling ved lokalavansert sykdom→	Pembro + CRT: tidlig progresjon	Pembro + CRT: sen progresjon
			Behandling ved første progresjon↓		
			Pembrolizumab + platinum + paklitaksel	0 %	7 %
			Pembrolizumab + platinum + paklitaksel + bevacizumab	0 %	18 %
			Platinum + paklitaksel	16 %	10 %
			Platinum + paklitaksel + bevacizumab	39 %	20 %
			Annen behandling (stråling/kirurgi)	40 %	40 %
			Ingen kreftbehandling/BSC	5 %	5 %

*Prosentandeler regnet ut fra antall pasienter i pembrolizumab-armen som mottok påfølgende behandling i KN-A18 (n=52 for progresjon 1) ved datakutt 07.01.25

Andrelinjebehandling ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting

En oversikt over modellantakelser angående påfølgende behandling i PD2 i intervensjonsarmen er vist i tabellen under. MSD har hentet fordelingen fra cemiplimab-studien (11) og den er antatt lik for begge armer.

Valg av påfølgende behandling i PD2 påvirker kun kostnader i modellen.

Tabell 10. Sammenlignende oversikt over andrelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD2) i intervensjonsarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter.

	Klinisk dokumentasjon*	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis/ DMPs hovedanalyse
Behandling i andre progresjon/residiv (PD2)	●gemcitabin: 9 % ●topotekan: 18 % ● bevacizumab: 9 % ●platinum + paklitaksel: 9 % ● cemiplimab: 9 % ● platinum + gemcitabin: 9 % ● doksorubicin: 9 % ● gemcitabin + pemetreksed: 9 % ● tisotumab vedotin: 9 %	●gemcitabin: 41% ●paklitaksel: 38% ●vinorelbin: 10% ●irinotekan: 7% ●topotekan: 6%	●paklitaksel + platinum: 15% ●paklitaksel + bevacizumab: 15% ●topotekan: 10% ●cemiplimab: 15% ●annen behandling (stråling/kirurgi)** 30% ●Ingen kreftbehandling/BSC: 15%

*Prosentandeler regnet ut fra antall pasienter i pembrolizumab-armen som mottok påfølgende behandling i KN-A18 (n=11 for progresjon 2) ved datakutt 07.01.25

**Hovedsakelig strålebehandling, gis ofte i tillegg til systembehandling.

3.4.3 DMPs vurdering

3.4.3.3 Behandlingsvarighet

Administrasjon, dosering og behandlingsslengde (med en behandlingsstopp etter to år) av pembrolizumab i modellen anses å være representativ for hvordan behandlingen forventes å bli brukt i norsk klinisk praksis.

TTD-dataene fra KN-A18 for pembrolizumab var komplette. Derfor vurderer DMP at det er hensiktsmessig å bruke KM-kurven direkte, uten ekstrapolering i hovedanalysen. DMP godtar MSDs bruk av KM-data direkte i modellering av TTD med pembrolizumab.

3.4.3.4 Påfølgende behandling

MSD har i sin grunnanalyse antatt at 89 % av pasientene i intervensjonsarmen er aktuelle for rebehandling med pembrolizumab i PD1. Dette tilsvarer antakelig hele den PD-L1-positive populasjonen, siden PD-L1 positivitet er en forutsetning for behandling med pembrolizumab i tilbakevendende/metastatisk setting. Ifølge de medisinske fagekspertene er det mindre sannsynlig å gi pembrolizumab igjen ved progresjon, spesielt dersom denne oppstår under eller kort tid etter den opprinnelige behandlingen med pembrolizumab. Imidlertid kan rebehandling med immunterapi vurderes dersom det har gått lang tid siden forrige behandling, og det er mer sannsynlig at pasienter som har hatt et langvarig behandlingsfritt intervall vil være aktuelle for rebehandling med pembrolizumab. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, har DMP satt opp en forventet fordeling av påfølgende behandling i PD1 (ved hhv. tidlig og sen progresjon,

se Tabell 9 og PD2 (Tabell 10) som er mer i samsvar med det som forventes i norsk klinisk praksis enn MSD sitt forslag. Det understrekes at disse anslagene er usikre, da man ikke kan vite hvordan praksis blir ved en eventuell innføring av pembrolizumab ved foreliggende indikasjon.

Endret fordeling påvirker effekt (overgang fra PD1 til PD2 og fra PD2 til død) og kostnader. DMP har lagt til grunn samme effekt som MSD (fra pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 i KN-826-studien) for behandlingsalternativene som MSD har inkludert i sin modell. For behandlingsalternativet «annen behandling», som MSD ikke har inkludert i sin modell, har DMP antatt at 20 % av pasientene har samme effekt som pembrolizumab + kjemoterapi-armen i KN-826-studien, mens de resterende 80% av pasientene som mottar «annen behandling» har samme effekt som kjemoterapi-armen i KN-826. Dette er nærmere diskutert i kapittel 3.6.1.2.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD men endrer påfølgende behandling for å bedre reflektere det som forventes i norsk klinisk praksis..

Disse endringene påvirker både effekt og kostnader, se hhv. kapittel 3.6 og 3.7.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikk ved komparator. Kilde: MSD, (5) og preparatomtale (9).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis										
Dosering	Cisplatin 40 mg/kg² ukentlig x 5 (en valgfri sjette infusjon cisplatin i henhold til lokal praksis). Strålebehandling (EBRT, maksimalt 50/56 dager) etterfulgt av BT) Strålebehandling: <table><tr><th>Total dose*</th><th>Frekvens, n (%)**</th></tr><tr><td><70 Gy</td><td>31 (11)</td></tr><tr><td>70-<80 Gy</td><td>18 (6)</td></tr><tr><td>80-<90 Gy</td><td>144 (49)</td></tr><tr><td>90+Gy</td><td>102 (35)</td></tr></table>	Total dose*	Frekvens, n (%)**	<70 Gy	31 (11)	70-<80 Gy	18 (6)	80-<90 Gy	144 (49)	90+Gy	102 (35)	Cisplatin 40 mg/m² ukentlig x 6. EBRT i maksimum 7 uker etterfulgt av BT.	Cisplatin: 40 mg/m² hver uke i 5-6 sykluser totalt Strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), i henhold til EMBRACE II-protokollen (7).
Total dose*	Frekvens, n (%)**												
<70 Gy	31 (11)												
70-<80 Gy	18 (6)												
80-<90 Gy	144 (49)												
90+Gy	102 (35)												
Administrasjonsform	Cisplatin: intravenøs infusjon	Samme	Samme										

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
	EBRT: ekstern strålebehandling BT: intern strålebehandling		
Behandlingsvarighet	Cisplatin: median antall infusjoner: 5 (spenn: 1-7) EBRT**: median antall fraksjoner: 25 (spenn: 4 til 35) BT**: median antall fraksjoner: 4 (spenn: 2 til 6) Median behandlingsvarighet CRT + placebo**: 52 dager (interkvartilbredde: 49,5 til 57) . Cisplatin: 4,14 uker.	Time-to-treatment discontinuation (TTD) KM-data fra KN-A18 studien for pembrolizumab, cisplatin og EBRT. Median: cisplatin: 1 måned EBRT: 1 måned Kostnader knyttet til BT (4 <i>fractions</i>) er modellert som en engangskostnad som inntreffer når pasienter avslutter behandling med EBRT.	Cisplatin 5-6 infusjoner EBRT: Det gis 25 fraksjoner med ca. 1,8 Gy per fraksjon til målvolum knyttet til tumor. Områder som skal ha elektiv bestråling: 25 fraksjoner med 2,2 Gy per fraksjon mot patologiske lymfeknuter i bekkenet og 25 fraksjoner med 2,3 Gy per fraksjon mot patologiske lymfeknuter utenfor bekkenet. BT: 4-5 fraksjoner Den totale behandlingstiden, inkludert ekstern strålebehandling og brakyterapi, bør ifølge Handlingsprogrammet ikke overstige 7 uker/50 dager.
Relativ doseintensitet (%)	100 %	100 % for alle legemidler	Ukjent
Påfølgende behandling	PD1: Se Tabell 12 PD2: Tabell 13	PD1: Se Tabell 12 PD2: Tabell 13	PD1: Se Tabell 12 PD2: Tabell 13

*Totaldose med ekstern stråledose og dose fra brakyterapi;

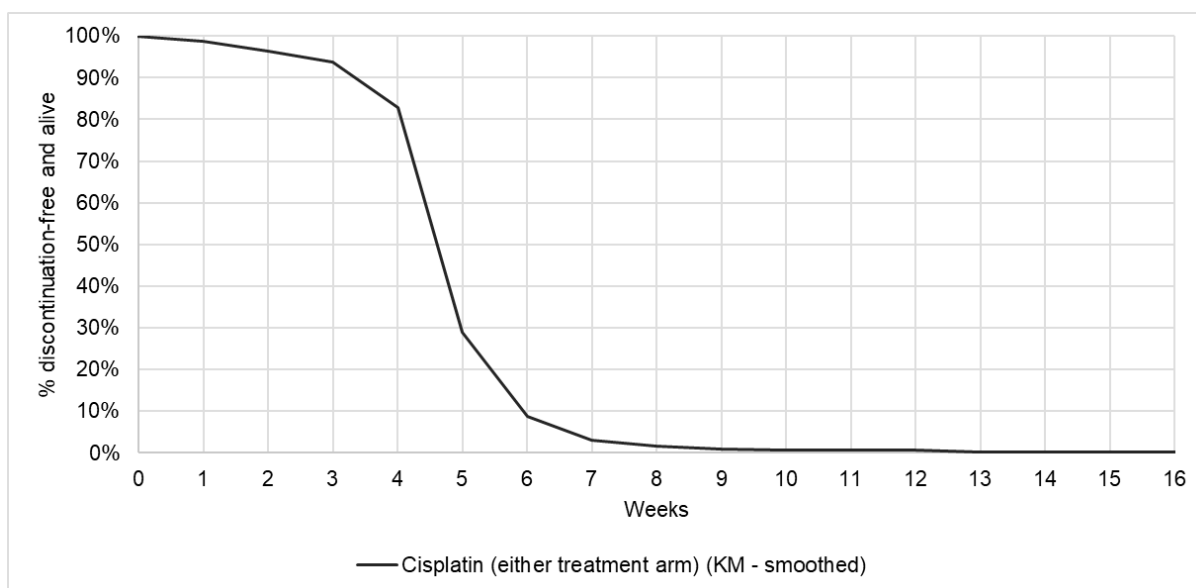
**I *all patients as treated (ApaT)*-populasjonen

BT, brakyterapi; EBRT, ekstern strålebehandling; Gy, Gray

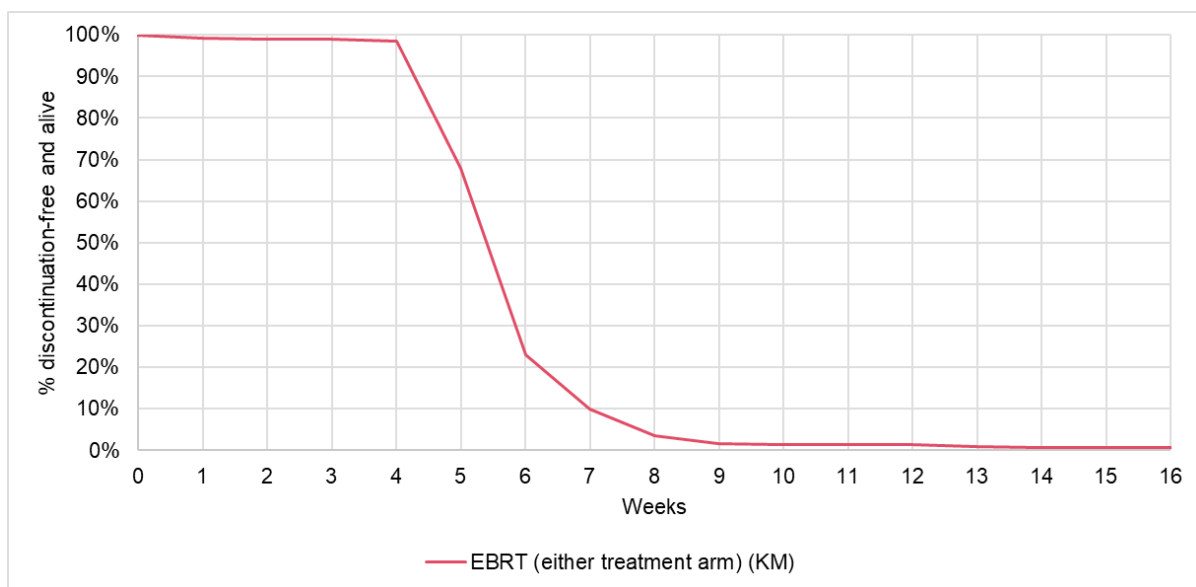
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

3.5.2.1 Behandlingsvarighet

Ved datakutt for IA2 den 08.01.2024 hadde alle pasienter avsluttet behandling med cisplatin og EBRT. I MSD sin grunnanalyse er KM-data av behandlingsvarigheten (TTD) for cisplatin og for EBRT brukt direkte. TTD for cisplatin og EBRT som brukes i modellen, er hentet fra komparatorarmen i KN-A18-studien og antas å være lik for både intervensjons- og komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen.



Figur 3: Observert TTD kurven for cisplatin i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell)



Figur 4: Observert TTD kurven for EBRT i KN-A18 studien og brukt i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt helseøkonomisk modell)

3.5.2.2 Påfølgende behandling

MSD har inkludert to linjer påfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. Oversikter over påfølgende behandling sett i sammenheng med norsk klinisk praksis er vist i Tabell 12 (PD1) og Tabell 13 (PD2).

Førstelingebehandling ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting

Modellantakelser angående påfølgende behandling i PD1 i komparatorarmen er vist i Tabell 12. Fordelingen av behandlingsregimer i PD1 ble, ifølge MSD, estimert under antakelsen om at 89 % av pasientene i CRT-armen var kvalifisert for å starte behandling med pembrolizumab. I begge armer ble andelen som mottok en behandling som inneholdt bevacizumab (63 %) basert på publikasjonen fra KN826-studien (10).

I grunnanalysen har MSD lagt til grunn at alle pasienter som progredierer én gang (forflytter seg til PD1) mottar påfølgende behandling.

Fordelingen av påfølgende behandling er benyttet av MSD til å justere effekt (overgang fra PD1 til PD2 og fra PD2 til død) og beregne kostnadene knyttet til påfølgende behandling i modellen. Effektdata for disse overgangene er hentet fra analyser av pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 (MT-populasjonen) i KN-826-studien (10).

Tabell 12. Oversikt over førstelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD1) i komparatorarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fageksperter.

	Klinisk dokumentasjon*	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis/ DMPs hovedanalyse
Behandling i første residiv/progresjon (PD1)	●platinum + paklitaksel: 41 % ● platinum + paklitaksel + bevacizumab:24 % ●platinum + paklitaksel + pembrolizumab: 5 % ● pembrolizumab +platinum + paklitaksel + bevacizumab : 11 % ● platinum: 8 % ●pembrolizumab: 2 % ●De resterende fikk andre mono- eller kombinasjonsterapier	●platinum + paklitaksel: 4 % ●platinum + paklitaksel+ bevacizumab: 7 % ● platinum + paklitaksel+ pembrolizumab: 33 % ●pembrolizumab + platinum + paklitaksel + bevacizumab: 56 %	●platinum + paklitaksel: 2 % ●platinum + paklitaksel + bevacizumab: 4 % ● platinum+ paklitaksel + pembrolizumab +: 14 % ●pembrolizumab + platinum + paklitaksel + bevacizumab: 35 % ●annen behandling (stråling/kirurgi): 40 % ●ingen kreftbehandling /BSC: 5 %

*Prosentandeler regnet ut fra antall pasienter i komparatorarmen som mottok påfølgende behandling i KN-A18 (n=92 for progresjon 1) ved datakutt 07.01.25.

Andrelinjebehandling ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting

Modellantakelser angående påfølgende behandling i PD2 i komparatorarmen er vist i tabellen under. MSD har hentet fordelingen fra cemiplimab-studien og den er antatt lik for begge armer.

Tabell 13. Oversikt over andrelinjebehandlinger ved residiverende, vedvarende eller metastatisk setting (PD2) i komparatorarmen i innsendt dokumentasjon, MSDs grunnanalyse og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon, faglig diskusjon med rekrutterte kliniske fagekspertene.

	Klinisk dokumentasjon*	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis/ DMPs hovedanalyse
Behandling i første residiv/progresjon (PD2)	●gemcitabin: 19 % ●bevacizumab + platinum + paklitaksel: 9 % ●cemiplimab: 9 % ●cisplatin + gemcitabin: 6 % ●platinum + paklitaksel + pembrolizumab: 6 % ●platinum + paklitaksel: 6 % ●pembrolizumab: 6 % ●bevacizumab + pembrolizumab: 3 % ●De resterende (enkeltpasienter) fikk andre mono- eller kombinasjonsterapier	●38 % får paklitaksel; ●6 % får topotekan; ●7 % får irinotekan; ●10 % får vinorelbin; ●41 % får gemcitabin;	●Paklitaksel + platinum: 15 % ●Paklitaksel + bevacizumab (eller andre, f.eks. toptekan/gemcitabin): 15 % ●Topotekan: 10 % ●Cemiplimab: 15 % ●Annen behandling (stråling/kirurgi)**: 30 % ●Ingen kreftbehandling /BSC: 15 %

*Prosentandeler regnet ut fra antall pasienter i komparatorarmen som mottok påfølgende behandling i KN-A18 (n=32 for progresjon 2) ved datakutt 07.01.25

**Hovedsakelig strålebehandling, gis ofte i tillegg til systembehandling.

3.5.3 DMPs vurdering

3.5.3.3 Behandlingsvarighet

På samme måte som for pembrolizumab, var TTD-dataene fra KN-A18 for cisplatin og EBRT komplette. Derfor vurderer DMP at det er hensiktsmessig å bruke KM-kurven direkte, uten ekstrapolering i hovedanalysen. DMP godtar MSDs bruk av KM-data direkte i modellering av TTD med cisplatin og EBRT.

3.5.3.4 Påfølgende behandling

En av de medisinske fagekspertene har gjort et uttrekk fra pasientdatabasen på Radiumhospitalet hos pasienter med diagnose FIGO 2014-stadium III-IVA i perioden 2007-2020 og residiv mellom 2010-2022. Denne viste at 55 % fikk systembehandling (herunder 70 % bevacizumab), og 5 % ingen behandling. Basert på dette og øvrige innspill fra fagekspertene, har DMP satt opp en fordeling av behandling i PD 1 (se Tabell 12) og PD2 (se Tabell 13) som er ment å reflektere norsk klinisk praksis bedre enn MSDs forslag.

I slutfasen av metodevurderingen mottok DMP tilbakemelding som kan tyde på at andelen som antas å motta pembrolizumab i PD1 basert på ovennevnte pasientuttrekk, kan være underestimert. DMP har likevel beholdt ovennevnte fordeling av behandling i PD1 i sin hovedanalyse, men har i en scenarionalyse oppjustert andelen som antas å motta pembrolizumab til å være mer i tråd med oppdaterte antakelser om norsk klinisk praksis (se kapittel 3.6.1.2 og kapittel 4.1.3).

Endringer i fordeling påvirker effekt (overgang fra PD1 til PD2 og fra PD2 til død) og kostnader. DMP har lagt til grunn samme effekt som MSD (fra pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 i KN-826-studien) for behandlingsalternativene som MSD har inkludert i sin modell.

For behandlingsalternativet «annen behandling», som MSD ikke har inkludert i sin modell, har DMP antatt at 20 % av pasientene har samme effekt som pembrolizumab + kjemoterapi-armen i KN-826-studien, mens de resterende pasientene som mottar «annen behandling» har samme effekt som kjemoterapi-armen i KN-826. Dette er nærmere diskutert i kapittel 3.6.1.2.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer påfølgende behandling for å bedre reflektere norsk klinisk praksis.

Disse endringene påvirker både effekt og kostnader, se kapittel 3.6 og 3.7.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for pembrolizumab + kjemoradioterapi (CRT) sammenlignet med CRT er basert på resultater for ITT-populasjonen fra KN-A18. Studien(e) er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 07.01.2025. Median oppfølgingstid (tid fra randomisering til datakutt) var da 39,2 måneder (spenn: 3,2-55,0). MSD har kun oppgitt median observasjonstid for hele KN-A18 studien, og ikke separat for pasienter med FIGO 2014 stadium III-IVA.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- progresjonsfri overlevelse (PFS)
- totaloverlevelse (OS).

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS) iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet

Innsendt klinisk dokumentasjon

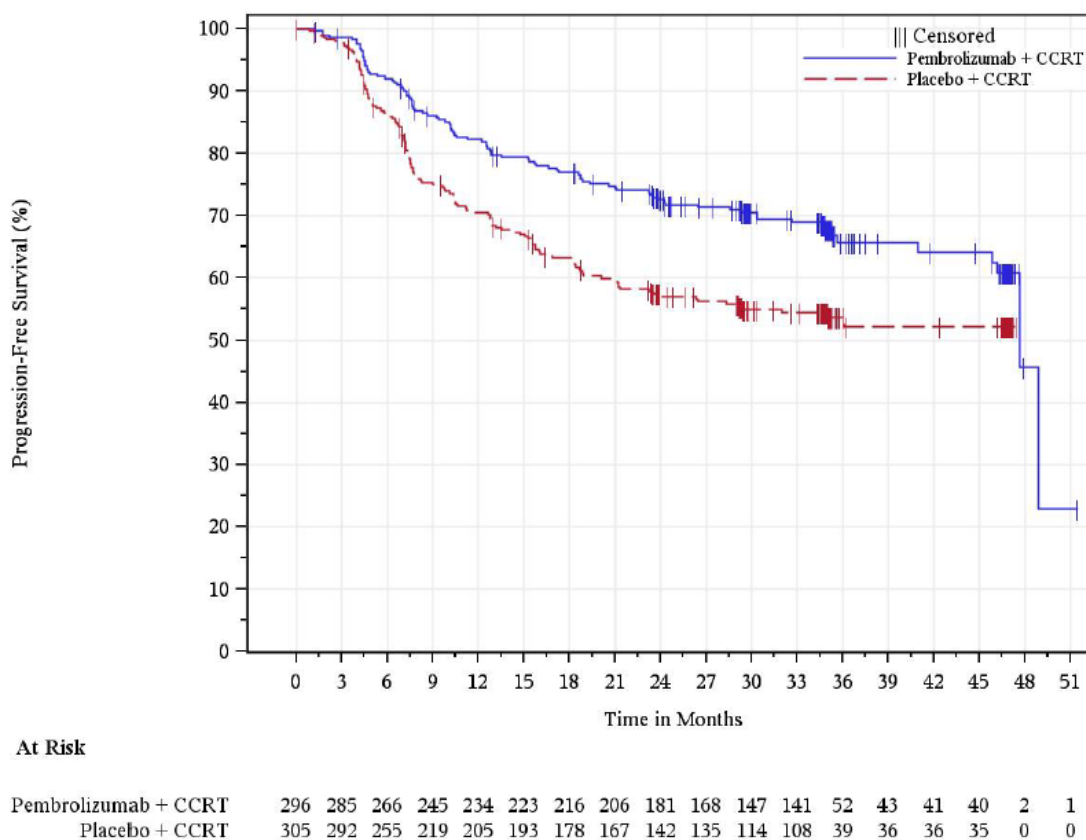
Ved datakutt 07.01.2025, hadde 32,1 % i pembrolizumab + CRT-armen og 43,6 % i placebo + CRT-armen hatt en PFS-hendelse eller død (hasardratio, HR: 0,63; 95 % KI 0,48-0,82). Median PFS ble ikke nådd i noen av armene. Ved 36 måneder var PFS-raten (95 % KI) 65,6 % (59,5-71,4) i pembrolizumab + CRT-armen og 53,6 % (95 % KI 47,5-59,4) i placebo + CRT-armen (Tabell 14).

Tabell 14. PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet fra KN-A18 (FIGO stadium III-IV, ITT), datakutt: 08.01.2024 og 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Interim analyse 2 (IA2), datakutt: 08.01.2024		Endelig analyse, datakutt: 07.01.2025	
	Pembrolizumab + CRT (n=296)	Placebo + CRT (n=305)	Pembrolizumab + CRT (n=296)	Placebo + CRT (n=305)
Antall pasienter med hendelser, n (%)	79 (26,7)	125 (41,0)	95 (32,1)	133 (43,6)
Dødsfall	9 (3,0)	14 (4,6)	15 (5,1)	16 (5,2)
Progresjon	70 (23,6)	111 (36,4)	80 (27,0)	117 (38,4)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd
Hasard ratio (95 % KI), ensidig p-verdi basert på log rank-test*	0,57 (0,43-0,76) <0,0001		0,63 (0,48-0,82), 0,0002	
PFS-rate (95 % KI)	24 mnd: 72,9 (67,1-77,9)	24 mnd: 56,9 (50,7-62,6)	36 mnd: 65,6 % (59,5-71,4)	36 mnd: 53,6 % (47,5-59,4)

*Forhåndsdefinert analyseplan tillot at alfa fra en bekreftet hypotese kunne overføres til den andre hypotesen. Fordi PFS var signifikant ved interim analyse (IA) 1 og OS var signifikant ved IA2, er endelig analyse kun beskrivende, og ingen hypotesetesting ble utført.

Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS er vist i Figur 5.



Figur 5. KM for PFS iht. RECIST v.1.1 vurdert av utprøver eller histopatologisk bekreftet fra KN-A18, datakutt 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

PFS er ikke modellert direkte i den helseøkonomiske modellen. I stedet ble overgangssannsynlighetene beregnet ved hjelp av matematiske formler for å konvertere endepunkter til overgangssannsynligheter per syklus der forskjellige parametriske funksjoner ble tilpasset hver av de to individuelle overgangene fra progresjonsfri tilstand (se Tabell 5). Modelleringsmetoden for hver komponent er beskrevet nedenfor:

- Overgangssannsynligheter fra progresjonsfri tilstand til første progresjon (PF til PD1) var basert på separate parametriske modeller tilpasset "time-to-progression" (TTP)-data for hver behandlingsarm i KN-A18-studien. MSD valgte å modellere overgangene med uavhengig generalisert gamma funksjon i begge armer. Generalisert gamma hadde den beste statistiske tilpasningen (lavest AIC- og BIC-verdier).
- Overgangssannsynligheter fra progresjonsfri tilstand til død (PF til Død) var basert på separate parametriske modeller tilpasset både PFS- og TTP-data, og pre-progresjons overlevelse (fra PF til Død) ble estimert som differansen mellom PFS og TTP. For PFS valgte MSD å ekstrapolere med uavhengig generalisert gamma-funksjon i begge behandlingsarmene. Som for TTP, ga generalisert gamma den beste statistisk tilpasningen (lavest AIC- og BIC-verdier). Overgangssannsynlighetene fra PF til Død ble begrenset til å være minst like høye som bakgrunnsdødeligheten basert på nasjonale livstabeller for Norge.

Tabell 15 og Tabell 16 viser hvilke undersøkelser MSD har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS og TTP utover den observerte studieperioden:

Tabell 15. Framskrivning av PFS i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

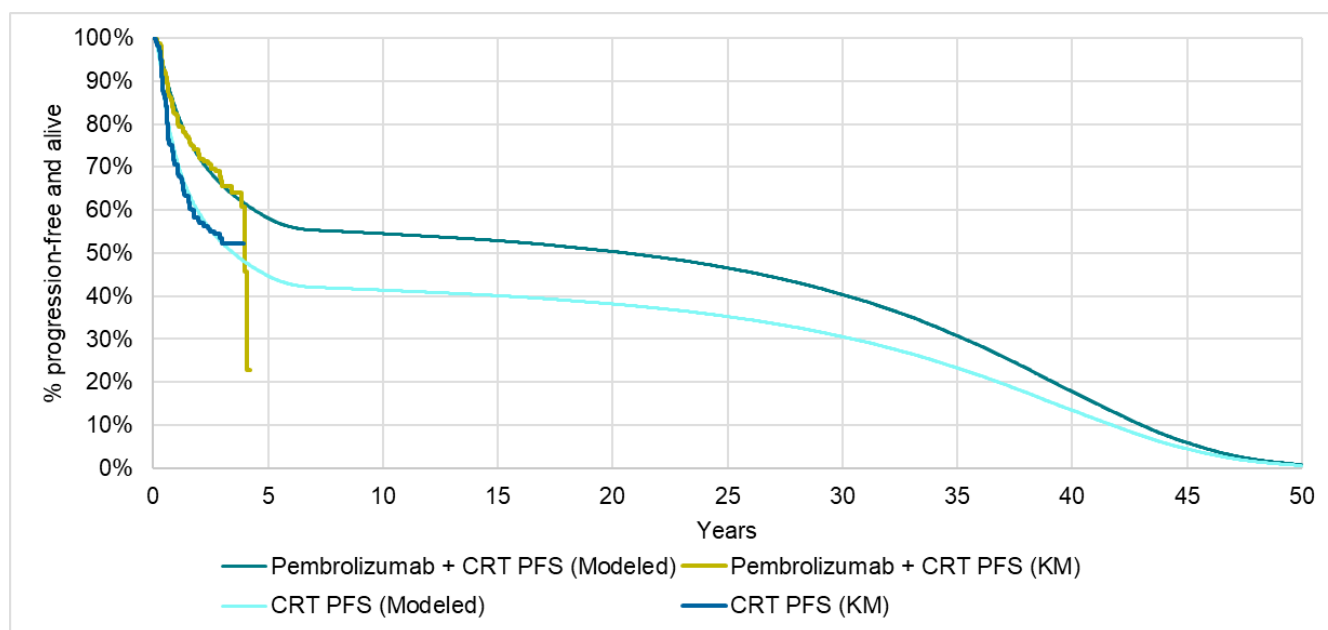
MSD sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon i begge armer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen ikke levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende, er ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

Tabell 16. Framskrivning av TTP 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 funksjon i begge armer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen ikke levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende, er ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

MSD antar at en andel av pasientene som har vært i PFS i minst 5 år kan regnes som kurert. For disse pasientene settes overgangssannsynligheten i PFS lik mortalitetsrisikoen (hazard rate) for den generelle befolkningen, matchet på alder og kjønn. PFS-kurven for pasientene som ikke regnes som kurert er fortsatt lavere enn den generelle befolkningens overlevelseskurve, ettersom disse pasientene har en høyere risiko for progresjon og død. I MSDs grunnanalyse er det antatt at andelen pasienter som er kurert, øker gradvis fra år 5 til år 7, basert på en lineær tilnærming. Før år 5 regnes ingen pasienter som kurert. Mellom år 5 og år 7 øker andelen kurert jevnt hver syklus, inntil den når en maksimal verdi på 95 % av pasientene som er progresjonsfrie per syklus ved år 7. Etter år 7 forblir andelen kurert konstant på 95 %. Øvre grense for hvor mange pasienter som kan bli kurert og tidsperioden for denne beregningen kan endres i modellen.

De resulterende PFS-kurvene i MSDs grunnanalyse sammenlignet med de observerte KN-A18-dataene fra datakutt 07.01.2025 er presentert i figuren under.



Figur 6. Modellert PFS i MSDs grunnanalyse

DMPs vurdering

Klinisk dokumentasjon

KM-kurvene for PFS viser tydelig separasjon fra rundt tre måneder, som vedvarte gjennom hele observasjonsperioden. Ved siste datakutt hadde intervensjonsarmen signifikant færre pasienter med en PFS-hendelse sammenlignet med komparatorarmen (27 % vs. 38 %). Medisinske fageksperter vurderer resultatene som overbevisende, og påpeker at den signifikante forbedringen i PFS først ble demonstrert ved IA1 og senere bekreftet ved IA2. Punktestimatet for PFS er imidlertid noe økt fra IA2 (HR 0,57; 95 % KI 0,43-0,76) til siste datakutt (HR 0,63; KI 95 KI 0,48-0,82), men med overlappende konfidensintervaller.

Pasienter med lokalavansert livmorhalskreft behandles i dag med kurativt siktemål i norsk klinisk praksis, og eventuelle residiv sees som regel innen to år etter avsluttet behandling, ifølge de medisinske fageksperterne. Selv ved siste datakutt, har PFS-dataene fra KN-A18 fortsatt høy grad av sensurering, spesielt etter 24 måneder. Median PFS er ikke nådd i noen av studiearmene. Det kan se ut til at KM-kurvene flater noe ut over tid, noe som kan tyde på langvarig sykdomskontroll eller kurasjon. Imidlertid må den høye graden av sensurering tas i betraktning, da dette kan påvirke tolkningen av kurvens form og stabilitet, og gjør det vanskeligere å trekke konklusjoner om langtids effekt.

Som beskrevet i kapittel 3.3.4, avviker strålebehandling i KN-A18 noe fra norsk klinisk praksis. DMP har vurdert PFS-resultater fra CRT-armen i KN-A18 opp mot disease-free survival (DFS)-resultater fra EMBRACE-I og EMBRACE II-studiene (Appendiks 2). EMBRACE-I er forløperen til EMBRACE-II, og pasientene i denne studien fikk eldre strålebehandling enn det som ble gitt i EMBRACE-II. I Norge gis strålebehandling i henhold til EMBRACE II-protokollen. Sett opp mot både EMBRACE-I og -II, ser det ut til at pasienter i CRT-armen i KN-A18 progredierer raskere. Da resultater per FIGO-stadium ikke er tilgjengelig fra KN-A18, er det utfordrende å sammenligne direkte mot EMBRACE-1. Imidlertid hadde 65 % av pasientene i KN-A18 FIGO 2014-stadium IIIB, slik at denne subgruppen er mest relevant å se resultatene opp mot. Når det gjelder EMBRACE-II, er resultater for subgruppen som tilsvarer pasienter i KN-A18 foreløpig ikke publisert. Ifølge de medisinske fageksperterne, var det kun 15 % av pasientene i EMBRACE-II som hadde TNM stadium T3a/T3b/T4a, og som dermed ville vært aktuell for pembrolizumab med foreliggende indikasjon (altså tilsvarende FIGO 2014 III-IVA).

Oppsummert, vurderer DMP at pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi gir en PFS-gevinst sammenlignet med kjemoradioterapi alene, men det er usikkert i hvilken grad effekten vedvarer over tid. Forskjeller mellom KN-A18 og norsk klinisk praksis når det gjelder strålebehandling, kan påvirke overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis. Det er mulig at PFS hos aktuelle pasienter som får dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er høyere enn vist i KN-A18 og EMBRACE-I. Det er utfordrende å spekulere i hvordan dette evt. påvirker den relative effekten av pembrolizumab som kan forventes i norsk klinisk praksis.

Modellering av PFS

I MSDs grunnanalyse er det antatt at pasienter som har vært i PFS i minst 5 år, kan regnes som kurert. Denne antakelsen støttes av innspill fra de medisinske fageksperterne, som påpeker at de fleste tilbakefall skjer innen 2–3 år, at residiver etter 5 år er svært sjeldne, og at et platå forventes i klinisk praksis. DMP vurderer at det er klinisk plausibelt at dødeligheten hos pasienter som er progresjonsfrie over lengre tid vil nærme seg den generelle populasjonsdødeligheten. DMP velger derfor å beholde denne antagelsen i hovedanalysen.

MSD har valgt å bruke en generalisert gamma-modell for å framskrive PFS og TTP. Denne modellen gir en noe mer pessimistisk utvikling av modellert PFS i komparatorarmen (en reduksjon på 8 prosentpoeng) sammenlignet med den forventede utviklingen basert på DFS-data fra år 3 til år 5 i EMBRACE 1- og EMBRACE 2-studiene, som viser en reduksjon i DFS på kun 4–5 prosentpoeng i samme periode. Til tross for dette har generalisert gamma-modellen den beste statistiske tilpasningen, med lavest AIC- og BIC-verdier for både PFS og TTP. Modellen gir også en visuell tilpasning som samsvarer godt med KM-data.

Alternativt gir Gompertz-modellen i PFS og TTP en flatere kurve i komparatorarmen, med en reduksjon i PFS fra år 3 til år 5 på 5 prosentpoeng, som er mer i tråd med utviklingen observert i EMBRACE 1- og EMBRACE 2-studienes PFS/DFS-data for livmorhalskreft. Imidlertid har Gompertz-modellen svakere statistisk og visuell tilpasning med KM-data sammenlignet med generalisert gamma (se Figur 19 og Figur 20 i Appendiks 3).

For intervensjonsarmen, er DMP enig med MSD i at framskrivning med generalisert gamma i PFS og TTP har en god visuell og statistisk tilpasning til KM-dataene og mener at den modellerte PFS-kurven har best visuell tilpasning til PFS-data fra KN-A18.

DMP vurderer derfor at generalisert gamma-modellen er den mest egnete funksjonen for å framskrive PFS og TTP i begge behandlingsarmer.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP legger til grunn det samme som MSD, dvs. generalisert gamma for å framskrive PFS og TTP i begge armer, og antakelse om kurasjon etter 5 år i PFS.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt 07.01.2025, var 20,6 % i pembrolizumab + CRT-armen og 29,8 % i placebo + CRT-armen døde (HR: 0,64; KI 0,46-0,88). Median overlevelse ble ikke nådd i noen av armene. Ved 48 måneder var overlevelseshraten (95 % KI) 74,2 % (66,9-80,2) i pembrolizumab + CRT-armen og 66,1 % (59,2-72,0) i placebo + CRT-armen ().

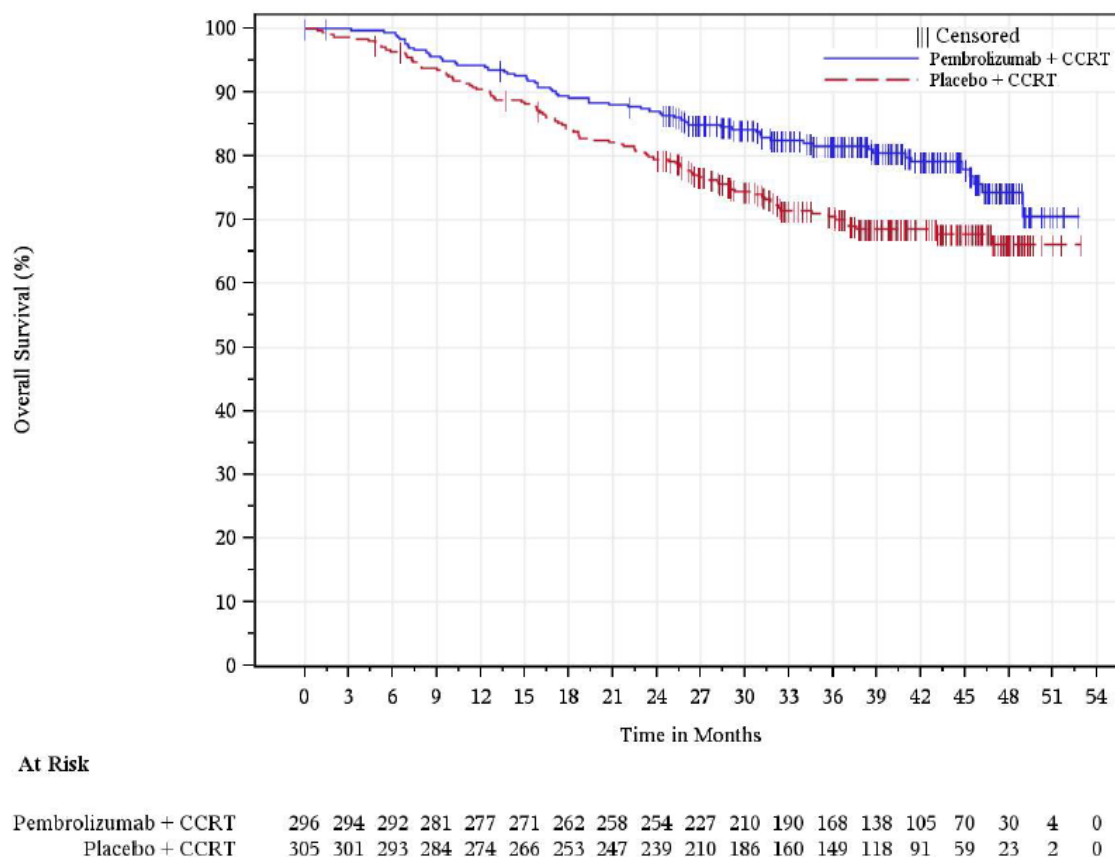
Tabell 17. Totaloverlevelse (OS) fra KN-A18 (FIGO stadium III-IV, ITT), datakutt 07.01.2025 og 08.01.2024 (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Interim analyse 2 (IA2), datakutt: 08.01.2024		Endelig analyse, datakutt: 07.01.2025	
	Pembrolizumab + CRT (n=296)	Placebo + CRT (n=305)	Pembrolizumab + CRT (n=296)	Placebo + CRT (n=305)
Antall pasienter med hendelser (%)	43 (14,5)	73 (23,9)	61 (20,6)	91 (29,8)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd
Hasard ratio (95 % KI),	0,57 (0,39-0,83), 0,0016*		0,64 (0,46-0,88), 0,0031*	
Overlevelsrate (95 % KI)	36 mnd: 82,2 % (76,2- 86,8)	36 mnd: 70,7 % (64,3- 76,3)	48 mnd: 74,2 % (66,9-80,2)	48 mnd: 66,1 % (59,2-72,0)

CRT, kjemoradioterapi

*Ensidig p-verdi basert på log rank-test. Forhåndsdefinert analyseplan tillot at alfa fra en bekreftet hypotese kunne overføres til den andre hypotesen. Fordi PFS var signifikant ved interim analyse (IA) 1 og OS var signifikant ved IA2, er endelig analyse kun beskrivende, og ingen hypotesetesting ble utført.

Kaplan-Meier (KM)-kurver for OS er vist Figur 7.

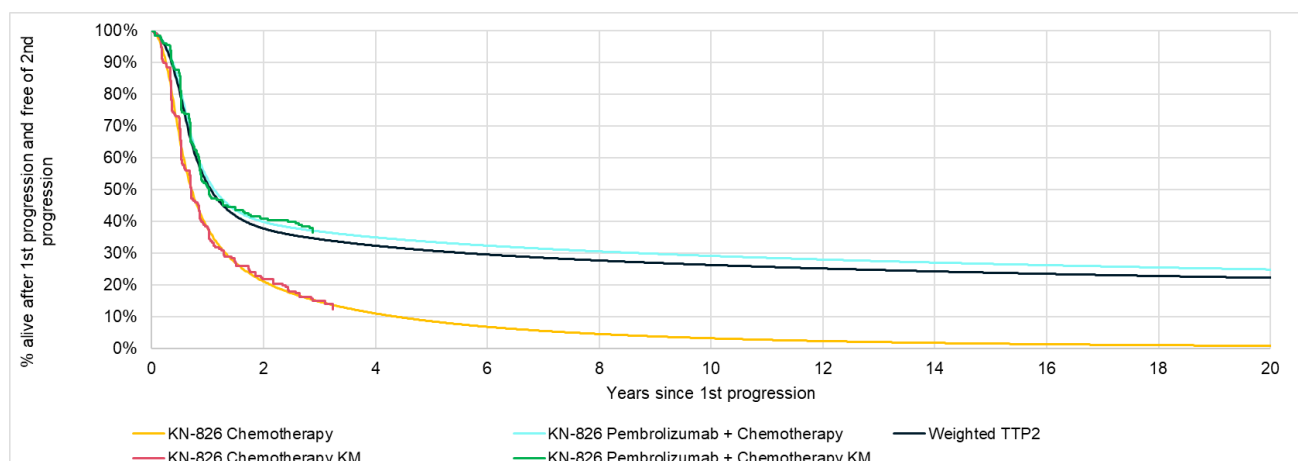


Figur 7. Totaloverlevelse (OS) fra KN-A18, datakutt 07.01.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

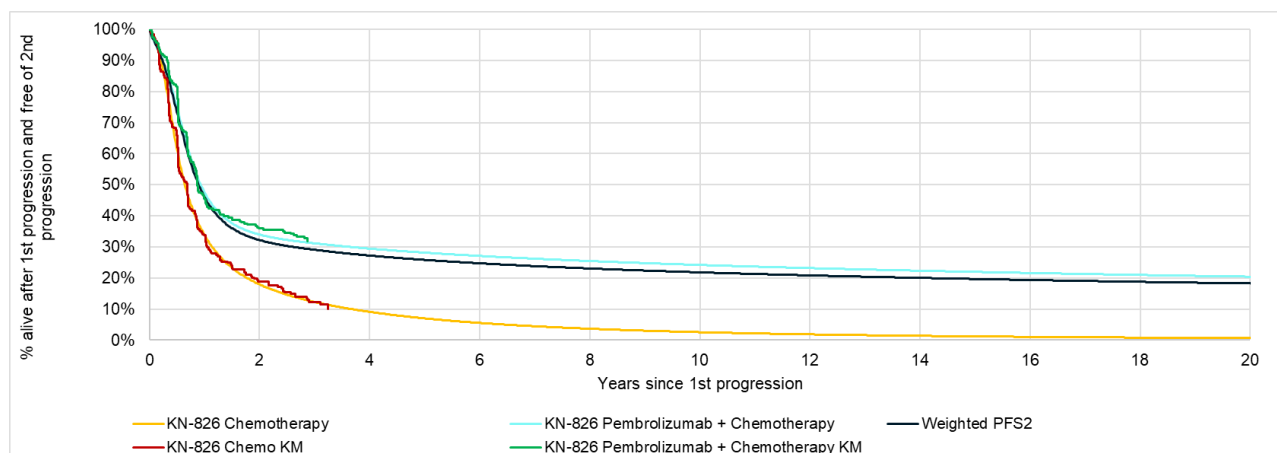
OS er ikke direkte modellert i den helseøkonomiske modellen. I stedet er den predikerte OS en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen (se Tabell 5). Overgangssannsynligheter fra sykdomsfri tilstand ble beskrevet i 3.6.1.1. Her er alle andre overgangssannsynligheter som informerer OS oppført:

- Overgangssannsynlighet fra første progresjon til andre progresjon (PD1 til PD2): Overgangssannsynlighetene ble estimert som et vektet gjennomsnitt av ekstrapolerte TTP-data fra KN-826 (TTP2 i den helseøkonomiske modellen). For hver arm i den helseøkonomiske modellen er TTP-kurvene fra de respektive armene i KN-826 vektet basert på andelen pasienter som mottar pembrolizumab etter første progresjon (i førstelinje for residiverende/metastatisk livmorhalskreft). I PD1 mottar pasienter enten kjemoterapi (med eller uten bevacizumab) eller pembrolizumab + kjemoterapi (med eller uten bevacizumab). MSD valgte å ekstrapolere TTP fra KN-826 med en hasard spline med 3 knuter i både kjemoterapi-armen og pembrolizumab + kjemoterapi-armen (se Figur 8), basert på statistisk tilpasning (lavere AIC- og BIC-verdier), visuell tilpasning og det MSD anser som klinisk plausibelt. I grunnanalysen antar MSD at 89 % av pasientene i intervensjonsarmen er aktuelle for rebehandling med pembrolizumab, og 89 % av pasientene i komparatorarmen er aktuelle for å starte behandling med pembrolizumab, mens de resterende mottar kun kjemoterapi. Den endelige TTP2-kurven i MSDs grunnanalyse er et resultat av denne vektingen, hvor 89 % av kurven er basert på TTP-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen, og 11 % av kurven er basert på TTP-data fra kjemoterapi-armen.



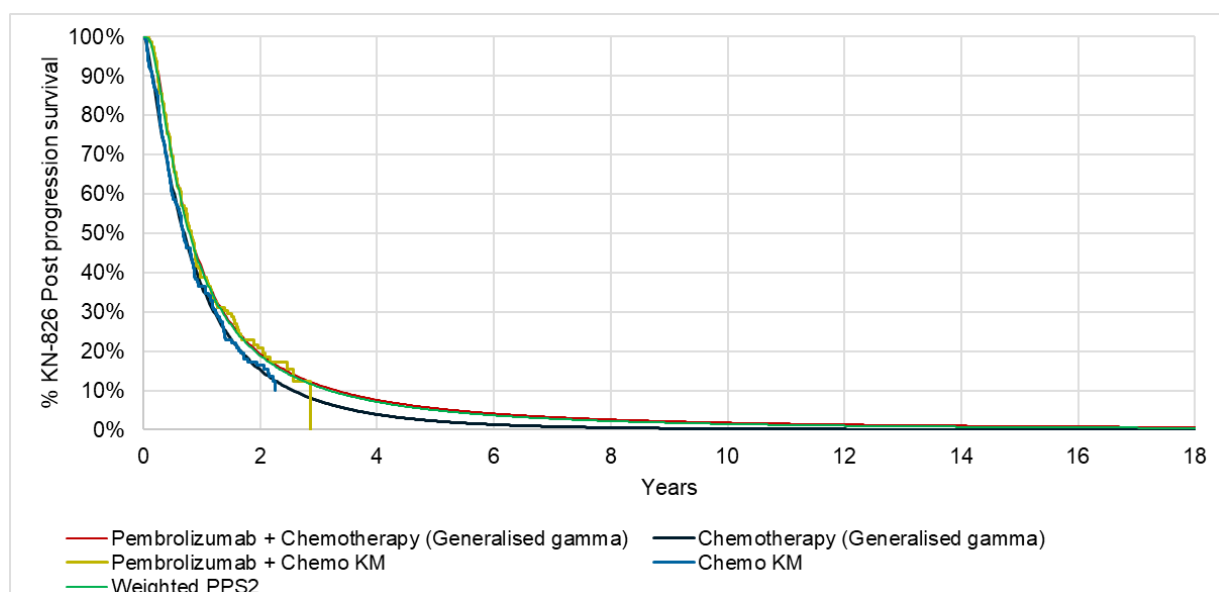
Figur 8. Observerte TTP-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (grønn) og kjemoterapi-armen (rød) i KN-826 og framskrivning med hasard spline med 3 knuter (blå og oransje), sammenlignet med den vektete (89 % – 11 %) TTP2-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (svart)

- Overgangssannsynlighet fra første progresjon til død (PD1 til Død):
Overgangssannsynlighetene for død fra PD1 ble estimert ved å trekke TTP2 fra PPS, basert på data fra KN-826 (beskrevet i Appendiks 1). PFS-data fra KN-826 (PPS i den helseøkonomiske modellen) ble estimert og justert ved å bruke en tilsvarende tilnærming som for estimering og vektning av TTP2. For hver arm i den helseøkonomiske modellen er PFS-kurvene fra de respektive armene i KN-826 vektet basert på andelen pasienter som mottar pembrolizumab etter første progresjon (i førstelinje for residiverende/metastatisk livmorhalskreft). MSD valgte å ekstrapolere PFS fra KN-826 med en hasard spline med 3 knuter i begge armer (se Figur 9), basert på statistisk tilpasning (lavere AIC- og BIC-verdier), visuell tilpasning, samsvar med modellen som ble brukt for TTP og det MSD anser som klinisk plausibelt. I grunnanalysen antar MSD at 89 % av pasientene i intervensjonsarmen er aktuelle for rebehandling med pembrolizumab, og 89 % av pasientene i komparatorarmen er aktuelle for å starte behandling med pembrolizumab, mens de resterende mottar kun kjemoterapi. Den endelige PPS-kurven i MSDs grunnanalyse er et resultat av denne vektingen, hvor 89 % av kurven er basert på PFS-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen, og 11 % av kurven er basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen.



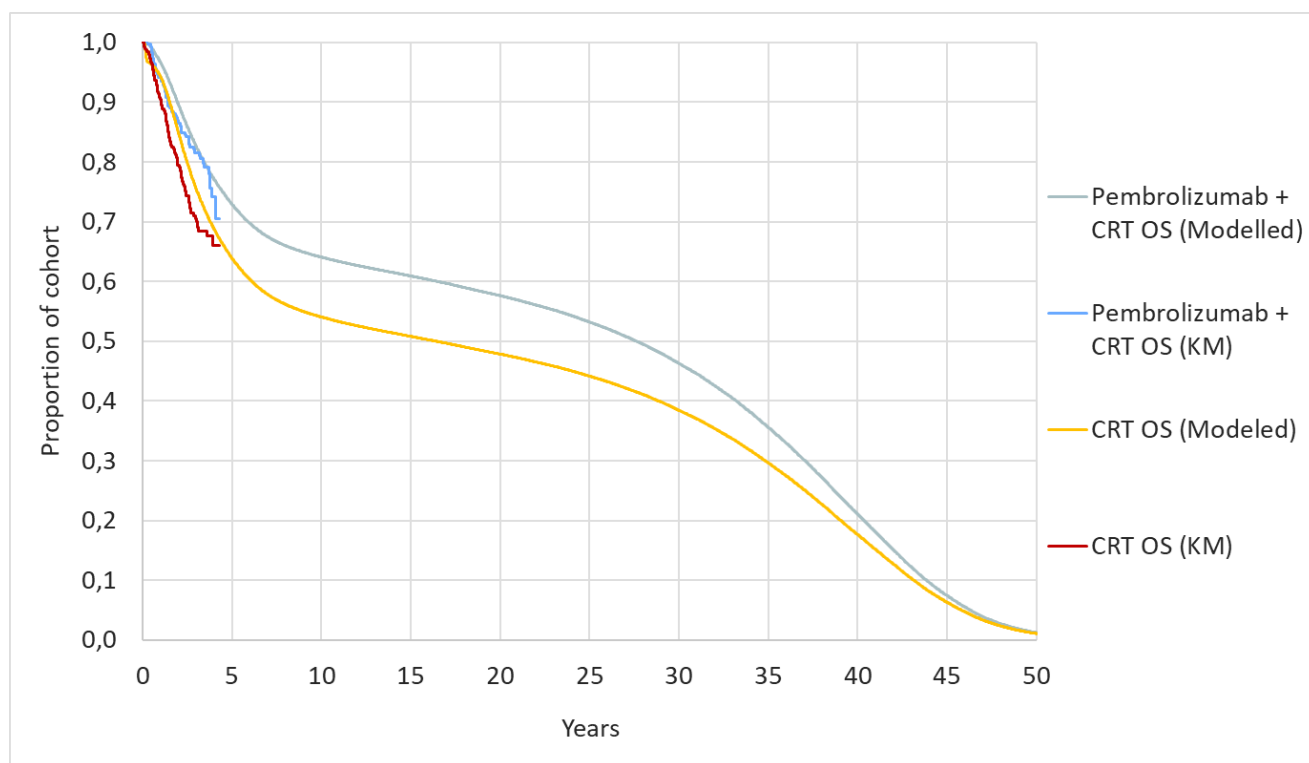
Figur 9. Observerte PFS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (grønn) og kjemoterapi-armen (rød) i KN-826 og framskrivning med hasard spline med 3 knuter (blå og oransje) sammenlignet med den vektete (89 % – 11 %) PPS-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (svart)

- Overgangssannsynlighet fra andre progresjon til død (PD2 til Død):
I grunnanalysen ble sannsynligheten for å dø fra PD2 modellert som et vektet gjennomsnitt av de ekstrapolerte PPS-resultatene fra KN-826 (PPS2 i den helseøkonomiske modellen). For hver modellarm er PPS-kurvene fra de respektive armene i KN-826 vektet basert på andelen pasienter som mottok pembrolizumab etter første progresjon. MSD valgte å ekstrapolere PPS-dataene med en (uavhengig) generalisert gamma-funksjon for begge armer i sin grunnanalyse basert på statistisk tilpasning og visuell tilpasning til KM-data. PPS-data fra KN-826 og MSDs valg av framskriving er vist i Figur 10. Den endelige PPS2-kurven i MSDs grunnanalyse er et resultat av denne vektingen, hvor 89 % av kurven er basert på PPS-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen, og 11 % av kurven er basert på PPS-data fra kjemoterapi-armen.



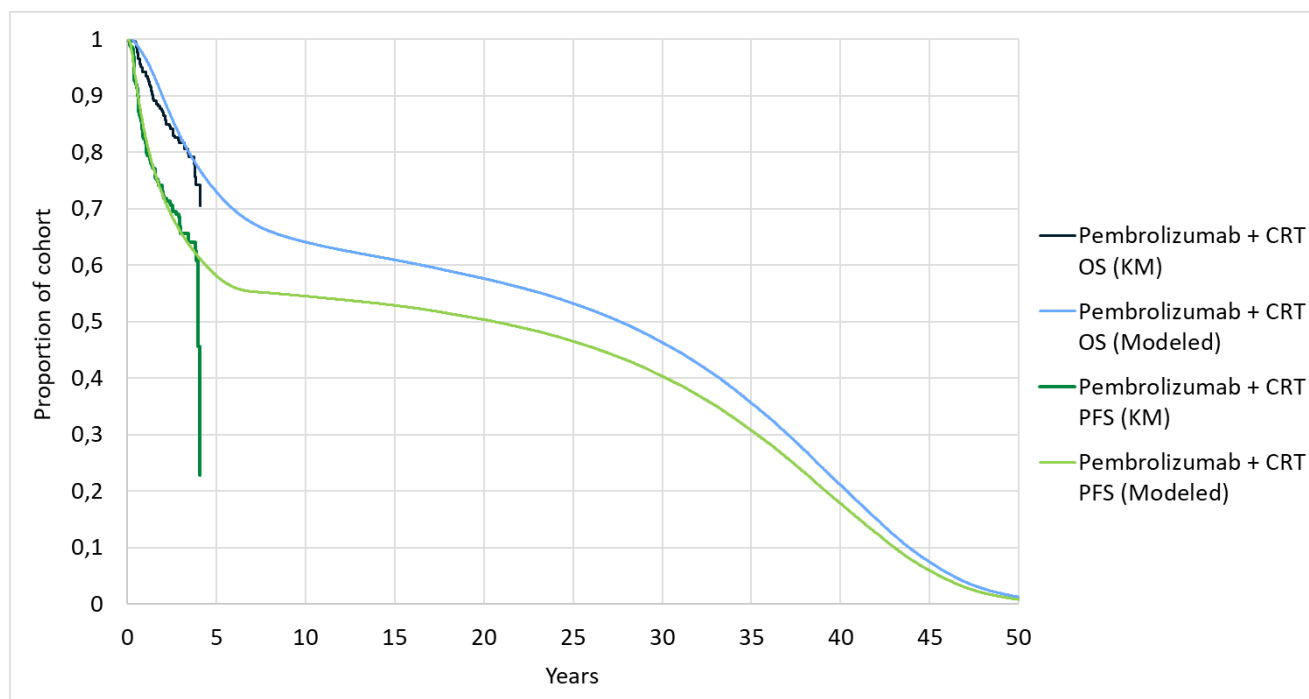
Figur 10. Observerte PPS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen (gull) og kjemoterapi-armen (blå) i KN-826 og framskriving med generalisert gamma (mørk grå og rød) sammenlignet med den vektet (89 % – 11 %) PPS2-kurven brukt i MSDs grunnanalyse i begge armer (grønn)

Den modellerte OS i MSDs grunnanalyse sammenlignet med observerte OS-data i begge armer fra KN-A18 fra datakutt januar 2025 er presentert i Figur 11.

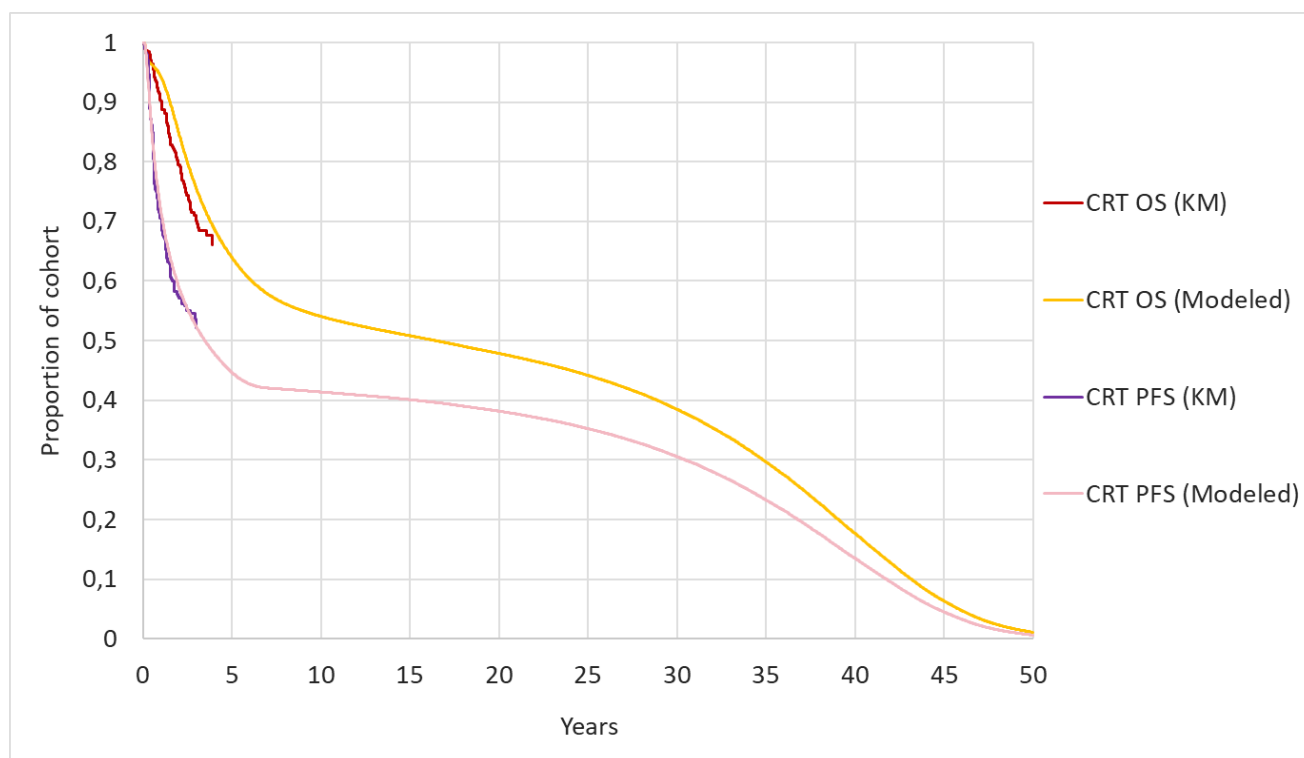


Figur 11. Modellert OS i MSDs grunnanalyse

Figur 12 viser de modellerte og observerte PFS og OS i intervensjonsarmen. Figur 13 viser de modellerte og observerte PFS og OS i komparatorarmen.



Figur 12. Modellert PFS og OS i intervensjonsarmen i MSDs grunnanalyse



Figur 13. Modellert PFS og OS i komparatorarmen i MSDs grunnanalyse

DMPs vurdering

Klinisk dokumentasjon

I KN-A18 delte KM-kurvene for OS seg ved ca. 10 måneder, og holdt seg separate gjennom hele observasjonsperioden. Ved siste datakutt var dødeligheten signifikant lavere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen (20,6 % vs. 29,8 %). I likhet med PFS, er punktestimatet for OS noe økt fra IA2 (HR 0,57; 95 % KI 0,39-0,83) til siste datakutt (HR 0,64; 0,46-0,88). Median OS ble ikke nådd i noen av studiearmene. OS-dataene er, selv ved siste datakutt, svært umodne og tungt sensurerte, spesielt fra 24 måneder. Dette ble også understreket av de medisinske fagekspertene.

Som diskutert i kapittel 3.6.1.1 kan forskjeller mellom KN-A18 og norsk klinisk praksis i type strålebehandling gitt ved lokalavansert sykdom muligens påvirke overførbarheten av studieresultatene, både for PFS og OS.

Når det gjelder overførbarhet av OS-resultatene fra KN-A18, er også forskjeller i påfølgende behandling en utfordring. Ifølge innspill fra de medisinske fagekspertene gjenspeiler ikke den påfølgende behandlingen som ble gitt ved sykdomsprogresjon i KNA-18 norsk klinisk praksis. De påpeker spesielt at studien er kritisert på grunn av den lave andelen i komparatorarmen som fikk pembrolizumab ved vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk sykdom. I studien var andelen i komparatorarmen som fikk førstelinjebehandling med pembrolizumab som mono- eller kombinasjonsbehandling ved vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk sykdom, 18%. I Norge er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, tilgjengelig til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (1), og er å anse som standardbehandling. Videre er cemiplimab innført som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (12).

DMP har vurdert OS-resultater fra CRT-armen i KN-A18 opp mot resultater fra EMBRACE-I og EMBRACE II-studiene (). I likhet med PFS, kan det se ut til at pasientene i KN-A18 har lavere overlevelse enn i EMBRACE-I og II. Som diskutert i kapittel 3.6.1.1, er direkte sammenligning av disse tallene utfordrende.

DMP vurderer at pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi gir en OS-gevinst sammenlignet med kjemoradioterapi alene. Imidlertid er komparatorarmen i KN-A18 underbehandlet med tanke på immunterapi ved en evt. progresjon og relativ effekt trolig overestimert, i forhold til hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. Videre er oppfølgingstiden i studien forholdsvis kort i forhold til prognosen for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, som medfører usikkerhet knyttet til hvordan effekten vil utvikle seg over tid.

Modellering av OS

OS er ikke modellert direkte i den helseøkonomiske modellen. I stedet beregnes predikert OS som en funksjon av overgangssannsynlighetene mellom modellens ulike helsetilstander. DMP mener at denne tilnærmingen medfører betydelig usikkerhet i OS-estimaterne, da resultatene påvirkes av flere modellforutsetninger og parametriske tilpasninger.

En alternativ tilnærming, med direkte modellering av OS, er ikke mulig i den innsendte modellen. Imidlertid ville dette også vært forbundet med usikkerhet, ettersom tilgjengelige OS-data er umodne og heller ikke direkte overførbare til norsk klinisk praksis. DMP aksepterer derfor at KN-826 benyttes som grunnlag for å modellere overganger fra både PD1- og PD2-tilstandene.

I modellen påvirker fordeling av behandling i PD1 den estimerte effekten. MSD har foreslått fordeling for behandling i PD1 (førstelinge for residiverende/metastatisk livmorhalskreft) som antakelig ikke vil gjenspeile norsk klinisk praksis dersom metoden blir innført. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, har DMP endret antagelser om fordeling av påfølgende behandling i begge armer (se kapittel 3.4 og 3.5).

Endringene i fordeling av påfølgende behandling påvirker estimert overlevelse i både komparator- og intervensjonsarmen, som bygger på effektdata fra KN-826. Siden de endelige TTP2/PPS/PPS2-kurvene er et resultat av en vektning basert på andelen pasienter som mottar pembrolizumab, kjemoterapi, eller ingen kreftbehandling, er de vektete kurvene brukt i DMPs hovedanalyse annerledes enn i MSDs grunnanalyse.

Den innsendte helseøkonomiske modellen er satt opp slik at de pasientene som ikke mottar behandling i PD1, dør før de når PD2. For disse pasientene (5 % i DMPs hovedanalyse) er risikoen for å dø betydelig høyere sammenlignet med de som mottar aktiv behandling. MSD antar at sannsynligheten for å dø i denne gruppen er dobbelt så høy som for pasienter som mottar kun kjemoterapi som påfølgende behandling (dvs. HR = 2 versus kjemoterapi-armen fra KN-826). Ifølge de medisinske fagekspertene, er dette en rimelig antagelse, men prognosen kan muligens være enda dårligere.

Ifølge en av de medisinske fagekspertene er det utfordrende å vurdere prognosen på gruppenivå for pasienter som mottar «annen behandling» (stråling/kirurgi) i PD1, da denne gruppen inkluderer både pasienter som behandles med kurativ intensjon og pasienter som mottar palliativ behandling. Majoriteten av pasientene vil få «annen behandling» som palliativ behandling, mens noen få vil motta kurativt intendert behandling. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og begrensede tilgjengelige data, antar DMP at 20 % av pasientene som mottar «annen behandling» (dvs. 8 % av alle som progredierer) har samme effekt på TTP, PPS og PPS2 som pembrolizumab + kjemoterapi-armen i KN-826-studien, mens de resterende pasientene som mottar «annen behandling» har samme effekt som kjemoterapi-armen i KN-826. Denne antakelsen er ment å reflektere effekten av en blanding av kurativ og palliativ behandling i gruppen. DMP understreker at dette er en pragmatisk tilnærming, siden data for å opplyse effekt i denne gruppen mangler. Det kan derfor være en optimistisk antakelse, og det er betydelig usikkerhet knyttet til denne antakelsen, noe som støttes av de rekrutterte fagekspertene. DMP har derfor utført en scenarioanalyse hvor prognosen i denne gruppen antas å være dårligere, med en fordeling 50 % / 50% (se kapittel 4.1.3).

De vektete kurvene som benyttes i DMPs hovedanalyse blir dermed:

- **TTP2-kurven i intervensjonsarmen i tidlig progresjon (< 2,5 år) er**
 - 8 % («annen behandling» med kurativ intensjon) basert på TTP-data fra pembrolizumab + kjemoterapiarmen fra KN-826,
 - 87 % (kjemoterapi og palliativ strålebehandling) basert på TTP-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
 - 5 % (ingen behandling) dør før de progredierer videre.
- **TTP2-kurven i intervensjonsarmen i sen progresjon (> 2,5 år) er**
 - 33 % (25 % pembrolizumab + 8 % «annen behandling» med kurativ intensjon) basert på TTP-data fra pembrolizumab + kjemoterapiarmen fra KN-826,
 - 62 % (kjemoterapi og palliativ strålebehandling) basert på TTP-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
 - 5 % (ingen behandling) dør før de progredierer videre.
- **TTP2-kurven i komparatorarmen er**
 - 57 % (49 % pembrolizumab + 8 % «annen behandling» med kurativ intensjon) basert på TTP-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826,
 - 38 % (6 % kjemoterapi + 32 % palliativ strålebehandling) basert på TTP-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
 - 5 % (ingen behandling) dør før de progredierer videre.
- **PPS-kurven i intervensjonsarmen i tidlig progresjon (< 2,5 år) er**
 - 8 % («annen behandling» med kurativ intensjon) basert på PFS-data fra pembrolizumab + kjemoterapiarmen fra KN-826,
 - 87 % (kjemoterapi og palliativ strålebehandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
 - 5 % (ingen behandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826 justert med en HR=2.
- **PPS-kurven i intervensjonsarmen i sen progresjon (> 2,5 år) er**
 - 33 % (25 % pembrolizumab + 8 % «annen behandling» med kurativ intensjon) basert på PFS-data fra pembrolizumab + kjemoterapiarmen fra KN-826,
 - 62 % (kjemoterapi og palliativ strålebehandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
 - 5 % (ingen behandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826 justert med en HR=2.
- **PPS-kurven i komparatorarmen er**
 - 57 % (49 % pembrolizumab + 8 % «annen behandling» med kurativ intensjon) basert på PFS-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826,

- 38 % (6 % kjemoterapi + 32 % palliativ strålebehandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826, og
- 5 % (ingen behandling) basert på PFS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826 justert med en HR=2.
- **PPS2-kurven i intervensjonsarmen** er satt opp slik at vektingen er basert på fordeling i tidlig progresjon (ekskludert «ingen behandling» siden de dør før andre progresjon) i den innsendte modellen, dvs. at
 - 8 % («annen behandling» med kurativ intensjon) er basert på PPS-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826,
 - 92 % (de resterende) basert på PPS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826.
- **PPS2-kurven i komparatorarmen** er
 - 57 % (49 % pembrolizumab + 8 % «annen behandling» med kurativ intensjon) basert på PPS-data fra pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826,
 - 43 % (de resterende) basert på PPS-data fra kjemoterapi-armen fra KN-826

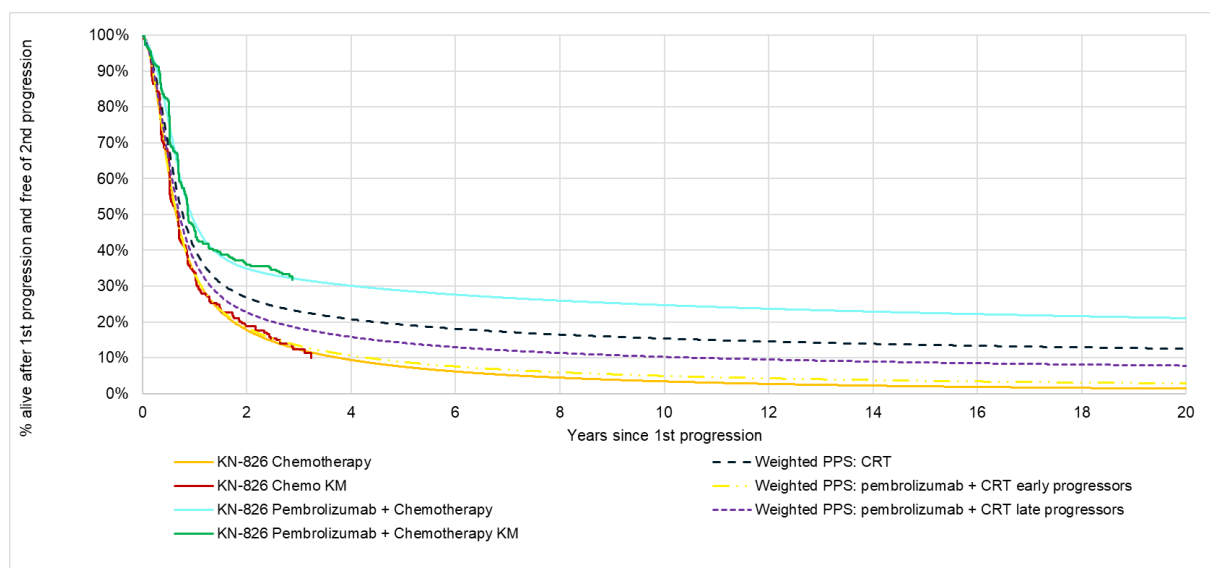
Andelen pasienter i komparatorarmen som antas å motta pembrolizumab ved tilbakefall/progresjon er usikker, se kapittel 3.5.3. En scenarionalyse hvor andelen er satt til 70 % er vist i kapittel 4.1.3.

MSD har lagt til grunn effektdata fra hele populasjonen med CPS ≥ 1 % i KN-826 i modelleringen. Pasientpopulasjonen i KN-826 er ikke representativ for den foreliggende metoden, blant annet med hensyn til tidligere behandlinger og metastasestatus ved første diagnose. Dette er viktige effektmodifiserende/prognostiske faktorer med betydning for effektestimatene som benyttes ved modellering av langtidsoverlevelse (10, 13). Siden MSD ikke har ønsket å oppdatere modellen med data fra mer relevante subgrupper, er det ukjent hvilken betydning dette har på IKER.

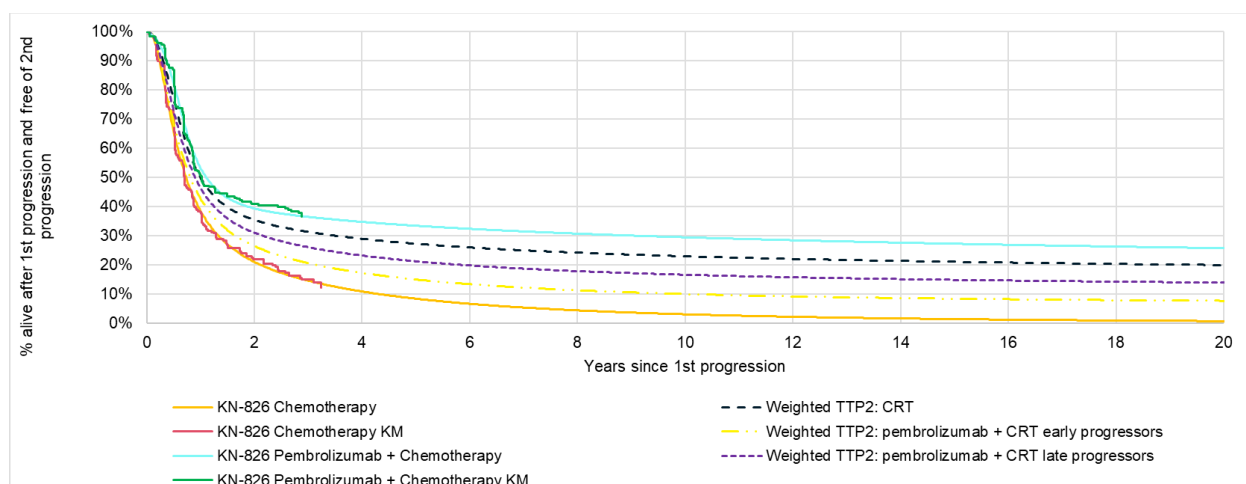
MSD har estimert overgangssannsynlighetene fra PD1 til PD2 og fra PD1 til død ved å tilpasse en hasard spline med tre knuter til TTP- og PFS-data fra hver arm i KN-826. Dette valget er gjort til tross for at denne funksjonen ikke har de laveste AIC/BIC-verdiene i noen av armene (Tabell 50 og Tabell 51 i Appendiks 3), og MSD har ikke levert en grundig begrunnelse for dette valget. Funksjonene med lavest AIC/BIC-verdier viser en god visuell tilpasning og gir nesten identiske ekstrapolerte overlevelsesresultater som generalisert gamma.

DMP ser ingen grunn til å ikke bruke de funksjonene som gir den beste statistiske tilpasningen for hver arm. Derfor velger DMP å ekstrapolere TTP i pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826 med en normal spline med to knuter, TTP i kjemoterapi-armen fra KN-826 med en hasard spline med 1 knutepunkt, PFS i pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826 med en odds spline med to knuter, og PFS i kjemoterapi-armen med en normal spline med to knuter. Disse endringene har marginal påvirkning på IKER.

Figurene under viser de vektete PPS og TTP2 kurvene brukt i DMPs hovedanalyse.



Figur 14. Observerte og ekstrapolerte PFS-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen og kjemoterapi-armen i KN-826 og sammenlignet med de vektete PPS-kurvene brukt i DMPs hovedanalyse



Figur 15. Observerte og ekstrapolerte TTP-data i pembrolizumab + kjemoterapi-armen og kjemoterapi-armen i KN-826 og sammenlignet med de vektete TTP2-kurvene brukt i DMPs hovedanalyse

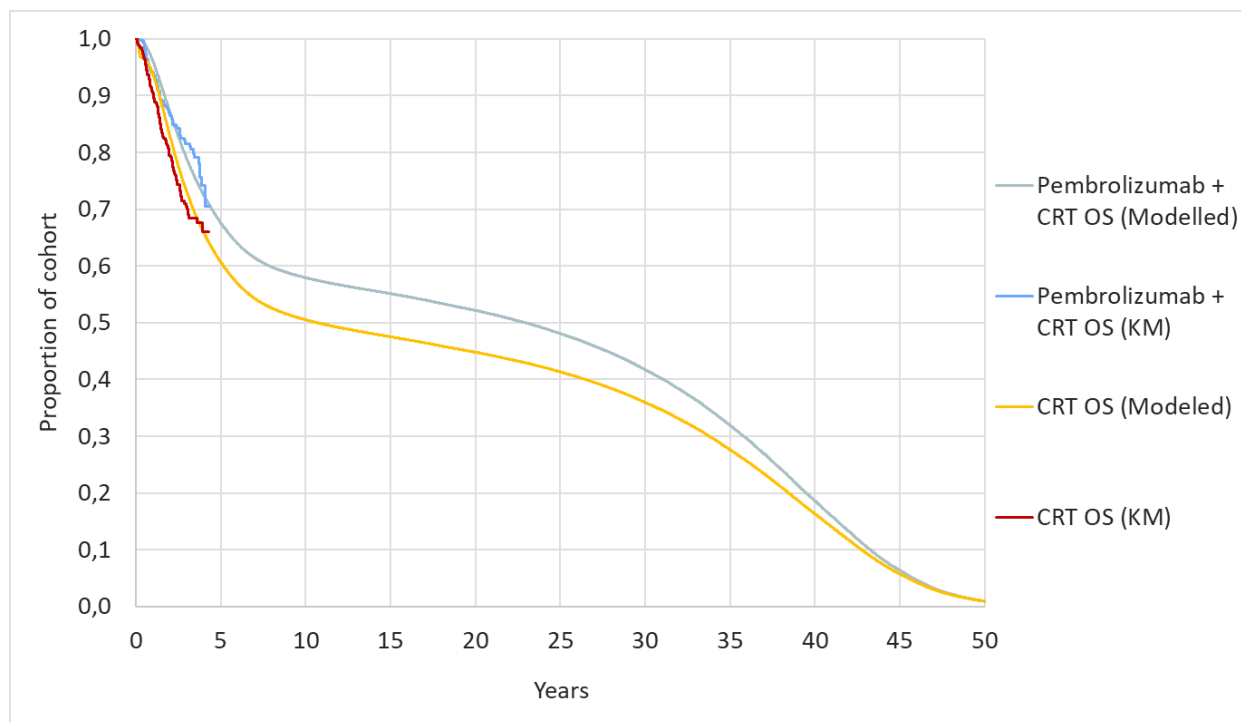
Når det gjelder dødelighet i PD2 (PPS2), har MSD tilpasset en generalisert gamma-funksjon til PPS-dataene fra hver arm i KN-826, uten å presentere en grundig begrunnelse. Generalisert gamma har de beste statistiske og visuelle tilpasningene til Kaplan-Meier-dataene i pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826. For kjemoterapi-armen har imidlertid log-logistisk og log-normal funksjoner lavere AIC/BIC-verdier enn generalisert gamma (Tabell 52 i Appendiks 3). PPS-dataene fra KN-826 er relativt modne og forskjellen mellom armene er liten, så en endring i framskrivningen har liten påvirkning på IKER. DMP velger derfor å legge til grunn den samme framskrivningen av PPS-dataene fra KN-826 som MSD.

DMPs modellerte OS for begge armer er presentert i Figur 16. OS-modelleringen påvirkes i størst grad av overgangssannsynligheter som bidrar til PFS (se kapittel 3.6.1.1) og fordeling av påfølgende behandling i PD1.

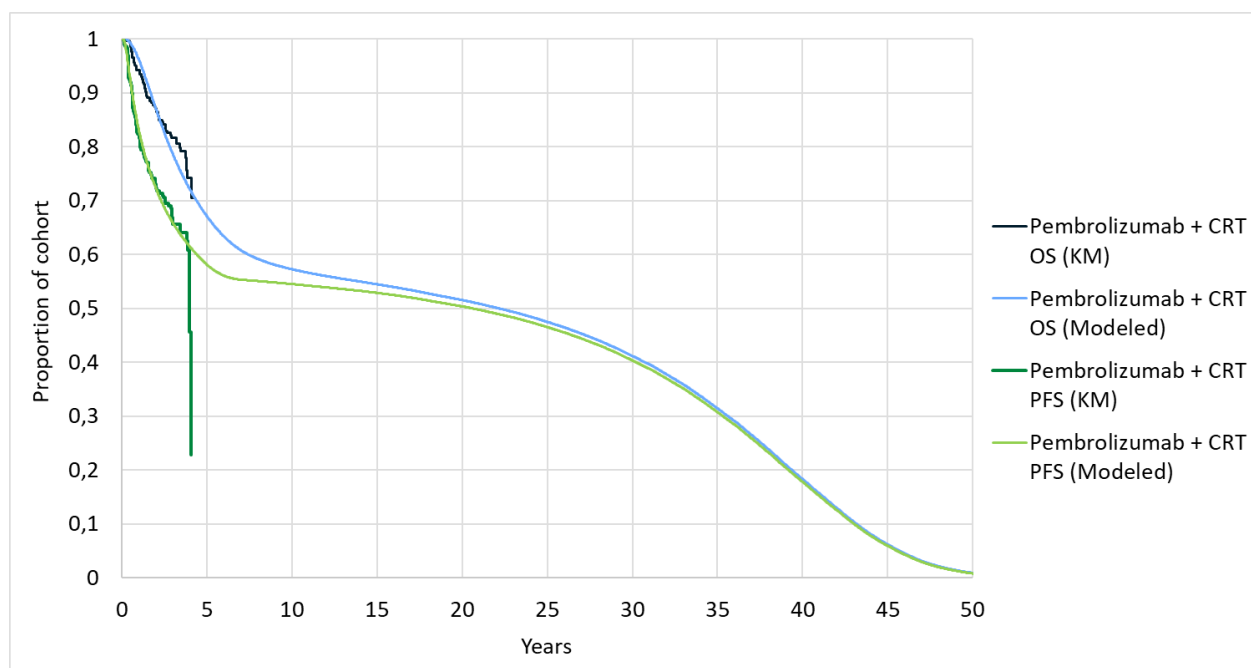
DMPs hovedanalyse estimerer OS for intervensjonsarmen noe høyere enn observert OS i KN-A18 frem til år 2, men lavere enn observert OS etter dette. Dette kan totalt sett føre til at OS i intervensjonsarmen undervurderes.

For komparatorarmen er estimert OS i DMPs hovedanalyse noe høyere enn observert OS i KN-A18. Dette anses som plausibelt, ettersom en større del av pasientene i norsk klinisk praksis forventes å motta pembrolizumab ved første progresjon, mot kun 15 % i KN-A18. Pembrolizumab ved progresjon antas å øke overlevelsen. Likevel fremstår den modellerte OS for komparatorarmen som lav sammenlignet med overlevelsesresultater fra EMBRACE-studiene (Tabell 46). Basert på pasientfordelingen i KN-A18 (16 % stadium IIIA, 65 % stadium IIIB og 19 % stadium IVA), viser EMBRACE-1-studien en 5-års overlevelse på rundt 64 % i gjennomsnitt, mens den modellerte 5-års overlevelsen er ca. 60 %. I tillegg antar de medisinske fagekspertene at overlevelsen som er dokumentert i EMBRACE-1 antakelig er lavere enn i dagens kliniske praksis, grunnet at mer moderne stråleteknikker er tatt i bruk i Norge de senere år. Dette betyr at overlevelsen i komparatorarmen sannsynligvis er undervurdert, men det er ukjent i hvilken grad dette gjelder. DMP kjenner ikke til publikasjoner som dokumenterer OS for aktuell pasientgruppe.

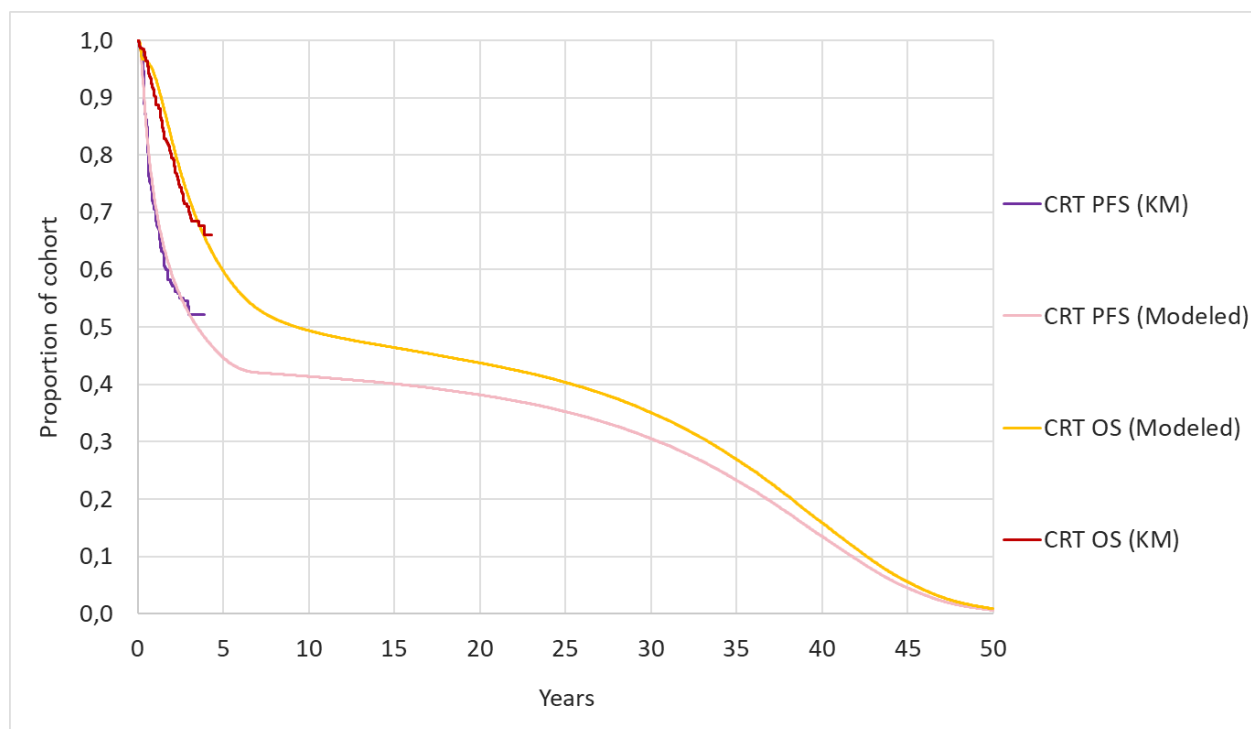
Totalt sett erkjenner DMP at den modellerte overlevelsen i begge armer kan være undervurdert. På grunn av den komplekse modelleringen av OS (som en funksjon av mange overgangssannsynligheter) er det imidlertid ikke enkelt å justere overlevelsen ytterlige opp, og det vil trolig resultere i usannsynlige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



Figur 16. Modellert OS i DMPs hovedanalyse



Figur 17. Modellert PFS og OS i intervensjonsarmen i DMPs hovedanalyse



Figur 18. Modellert PFS og OS i komparatorarmen i DMPs hovedanalyse

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

OS-modellering er en funksjon av overgangssannsynligheter som bidrar til PFS (se kapittel 3.6.1.1) samt overgangssannsynligheter fra PD1/PD2-tilstandene. DMP endrer fordelinger for behandling av residiverende/metastatisk livmorhalskreft (se kapitler 3.4.3.4 og 3.5.2.4), som påvirker vektingen av TTP2, PPS og PPS2-kurvene, som igjen påvirker overgangssannsynligheter fra PD1/PD2-tilstandene.

I tillegg endrer DMP framskrivning av TTP2- og PPS-kurvene, som følger:

- TTP i pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826 med en normal spline med to knuter,
- TTP i kjemoterapi-armen fra KN-826 med en hasard spline med 1 knutepunkt,
- PFS i pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826 med en odds spline med to knuter,
- PFS i kjemoterapi-armen fra KN-826 med en normal spline med to knuter

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for hele 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 18 og Tabell 19 viser subgruppeanalyser av OS og PFS ved interimanalyse (IA) 2 (datakutt: 08.01.2024). Resultatene viser at den relative effekten av pembrolizumab + CRT er relativt konsistent og sammenlignbar på tvers av nesten alle subgrupper.

Tabell 18. Subgruppeanalyse for totaloverlevelse (OS) fra KN-A18 (FIGO stadium II-IVA, ITT), datakutt: 08.01.2024 (IA2). Kilde: innsendt dokumentasjon.

Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			Pembrolizumab + CCRT vs. Placebo + CCRT	p-value for Interaction Test ^d
Overall survival	N ^a	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	N ^a	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	
Planned Type of EBRT								
IMRT or VMAT	255	37 (14.5)	Not reached [-; -]	264	64 (24.2)	Not reached [-; -]	0.56 [0.37; 0.84]	0.806
non-IMRT and non-VMAT	41	6 (14.6)	Not reached [34.0; -]	41	9 (22.0)	Not reached [-; -]	0.66 [0.23; 1.85]	
Age								
<65 years	254	34 (13.4)	Not reached [-; -]	248	64 (25.8)	Not reached [-; -]	0.49 [0.32; 0.74]	0.060
≥65 years	42	9 (21.4)	Not reached [-; -]	57	9 (15.8)	Not reached [-; -]	1.31 [0.52; 3.30]	
Race								
White	104	21 (20.2)	Not reached [-; -]	113	29 (25.7)	Not reached [-; -]	0.74 [0.42; 1.30]	0.243
All Others	192	22 (11.5)	Not reached [-; -]	192	44 (22.9)	Not reached [-; -]	0.47 [0.28; 0.78]	
Baseline ECOG								
0	194	28 (14.4)	Not reached [-; -]	212	51 (24.1)	Not reached [-; -]	0.58 [0.36; 0.92]	0.936
1	102	15 (14.7)	Not reached [-; -]	93	22 (23.7)	Not reached [-; -]	0.57 [0.29; 1.09]	

Abbreviations: CCRT, Concurrent chemoradiotherapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; IA2, interim analysis 2; ITT, intention to treat; KM, Kaplan-Meier; KNA18, KEYNOTE-A18; OS, overall survival.

Note: a: Number of participants: intention-to-treat population

b: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

c: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval.

d: Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term).

Tabell 19. Subgruppeanalyser for progresjonsfri overlevelse fra KN-A18 (FIGO stadium II-IVA, ITT), datakutt: 08.01.2024 (IA2). Kilde: innsendt dokumentasjon.

Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			Pembrolizumab + CCRT vs. Placebo + CCRT	
Progression-free survival	N ^a	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	N ^a	Participants with Event n (%)	Median Time ^b in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	p-value for Interaction Test ^d
Planned Type of EBRT								
IMRT or VMAT	255	69 (27.1)	Not reached [-; -]	264	110 (41.7)	Not reached [-; -]	0.57 [0.42; 0.77]	0.956
non-IMRT and non-VMAT	41	10 (24.4)	Not reached [34.0; -]	41	15 (36.6)	Not reached [-; -]	0.60 [0.27; 1.34]	
Age								
<65 years	254	66 (26.0)	Not reached [-; -]	248	104 (41.9)	Not reached [-; -]	0.56 [0.41; 0.76]	0.694
≥65 years	42	13 (31.0)	Not reached [-; -]	57	21 (36.8)	Not reached [-; -]	0.65 [0.32; 1.30]	
Race								
White	104	35 (33.7)	Not reached [-; -]	113	58 (51.3)	Not reached [-; -]	0.59 [0.39; 0.90]	0.956
All Others	192	44 (22.9)	Not reached [-; -]	192	67 (34.9)	Not reached [-; -]	0.57 [0.39; 0.84]	
Baseline ECOG								
0	194	53 (27.3)	Not reached [-; -]	212	88 (41.5)	Not reached [-; -]	0.61 [0.43; 0.85]	0.613
1	102	26 (25.5)	Not reached [-; -]	93	37 (39.8)	Not reached [-; -]	0.53 [0.32; 0.87]	

Abbreviations: CCRT, Concurrent chemoradiotherapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; IA2, interim analysis 2; ITT, intention to treat; KM, Kaplan-Meier; KNA18, KEYNOTE-A18; OS, overall survival.

Note: a: Number of participants: intention-to-treat population

b: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

c: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval.

d: Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av OS og PFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i KN-A18, med bedre overlevelse av pembrolizumab + CRT sammenlignet med placebo + CRT. Et unntak er OS blant pasienter ≥ 65 år. Få pasienter og få hendelser gjør imidlertid at resultater fra disse subgruppeanalysene må tolkes med forsiktighet.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsdata er hentet fra *all patients as treated* (ApaT)-populasjonen (dvs. alle randomiserte pasienter (FIGO 2014 III - IVA) som fikk minst én dose av studielegemiddelet) i KN-A18 ved interimanalyse (IA) 2, datakutt: 08.12.2024. Ikke-alvorlige uønskede hendelser opptil 30 dager etter siste dose og alvorlige uønskede hendelser opptil 90 dager etter siste dose ble registrert.

Nesten alle pasienter i begge armer rapporterte minst én uønsket hendelse, 100 % i pembrolizumab + CRT-armen og 99,3 % i placebo + CRT-armen. Minst én alvorlig uønsket hendelse ble rapportert hos omtrent en tredel av pasientene i begge armer, 33,9 % i pembrolizumab+CRT-armen og 32,6 % i placebo+CRT-armen. Forekomsten av studielegemiddelrelaterte uønskede hendelser av alvorlighetsgrad 3-5⁷ var imidlertid høyere i pembrolizumab + CRT-armen (68,5%) enn i placebo + CRT-armen (61,8 %). Det var også flere i pembrolizumab + CRT-armen enn i placebo + CRT-armen som opplevde en uønsket hendelse som førte til avbrudd i behandlingen (63,1 % versus 55,6 %), og også flere i pembrolizumab + CRT-armen som seponerte behandlingen grunnet en uønsket hendelse (21,0 % versus 15,1 %). Forekomsten av seponering av pembrolizumab grunnet en uønsket hendelse var 9,2 %.

Tabell 20 viser uønskede hendelser (insidens ≥ 10 % i én eller flere armer) og uønskede hendelser relatert til studielegemiddelet av alvorlighetsgrad 3-5.

De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene i både pembrolizumab + CRT og CRT + placebo-armene (alle grader) var anemi (68,8 % og 66,1 %), kvalme (56,6 % og 62,5 %) og diaré (50,5 % og 50,7 %). Det var flere i pembrolizumab + CRT-armen enn i placebo + CRT-armen som rapporterte hypokalemi (23,1 % versus 16,8 %), hypotyreose (22,7 % versus 8,2 %), økt alaninaminotransferase (19,7 % versus 13,5 %), økt aspartataminotransferase (19,0 % versus 15,8 %), nøytropeni (19,0 % versus 13,2 %), leukopeni (17,6 % versus 13,8 %) og hypertyreose (12,5 % versus 3,3 %).

De hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte grad 3-5 uønskede hendelsene i pembrolizumab + CRT- og placebo + CRT-armene var anemi (23,7 % og 14,8 %), redusert antall hvite blodceller (23,1 % og 24,3 %), redusert antall nøytrofile blodceller (16,3 % og 14,8 %) og redusert antall lymfocytter (12,9 % og 13,5 %). Det var flere i pembrolizumab + CRT-armen enn i placebo + CRT-armen som rapporterte grad 3-5 anemi, redusert antall blodplater (4,7 % versus 2,3 %), og hypokalemi (5,8 % versus 2,6 %), se Tabell 20.

⁷ Basert på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0.

Tabell 20. Uønskede hendelser (insidens ≥ 10 % i en eller flere armer) og uønskede hendelser relatert til studielegemiddelet grad 3-5 i ApAT-populasjonen i KN-A18, datakutt: 08.12.2024

	Pembrolizumab + CCRT (N=295)		Placebo + CCRT (N=304)	
	AEs n (%)	Drug-related Grade 3-5 n (%)	AEs n (%)	Drug-related Grade 3-5 n (%)
Patients in population, n (%)				
with one or more adverse events	295 (100.0)	202 (68.5)	302 (99.3)	188 (61.8)
with no adverse events	0 (0.0)	93 (31.5)	2 (0.7)	116 (38.2)
Specific AE/TRAE, n (%)				
Anemia	203 (68.8)	70 (23.7)	201 (66.1)	45 (14.8)
Nausea	167 (56.6)	0 (0)	190 (62.5)	7 (2.3)
Diarrhoea	149 (50.5)	12 (4.1)	154 (50.7)	12 (3.9)
White blood cell count decreased	112 (38.0)	68 (23.1)	127 (41.8)	74 (24.3)
Neutrophil count decreased	105 (35.6)	48 (16.3)	100 (32.9)	45 (14.8)
Vomiting	100 (33.9)	2 (0.7)	107 (35.2)	5 (1.6)
Urinary tract infection	87 (29.5)	3 (1.0)	95 (31.3)	2 (0.7)
Platelet count decreased	72 (24.4)	14 (4.7)	70 (23.0)	7 (2.3)
Hypomagnesaemia	71 (24.1)	6 (2.0)	67 (22.0)	5 (1.6)
Hypokalaemia	68 (23.1)	17 (5.8)	51 (16.8)	8 (2.6)
Hypothyroidism	67 (22.7)	2 (0.7)	25 (8.2)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	58 (19.7)	5 (1.7)	41 (13.5)	1 (0.3)
Constipation	58 (19.7)	0 (0.0)	60 (19.7)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	56 (19.0)	2 (0.7)	40 (13.2)	1 (0.3)
Neutropenia	56 (19.0)	24 (8.1)	48 (15.8)	20 (6.6)
Weight decreased	56 (19.0)	4 (1.4)	58 (19.1)	3 (1.0)
Decreased appetite	54 (18.3)	2 (0.7)	51 (16.8)	1 (0.3)
Fatigue	54 (18.3)	2 (0.7)	58 (19.1)	2 (0.7)
Leukopenia	52 (17.6)	23 (7.8)	42 (13.8)	19 (6.3)
Lymphocyte count decreased	45 (15.3)	38 (12.9)	50 (16.4)	41 (13.5)
Blood creatinine increased	42 (14.2)	NR	40 (13.2)	NR
Pyrexia	40 (13.6)	1 (0.3)	45 (14.8)	0 (0.0)
Abdominal pain	37 (12.5)	0 (0.0)	43 (14.1)	2 (0.7)
Hyperthyroidism	37 (12.5)	1 (0.3)	10 (3.3)	0 (0.0)
Hyponatraemia	37 (12.5)	3 (1.0)	35 (11.5)	6 (2.0)

	Pembrolizumab + CCRT (N=295)		Placebo + CCRT (N=304)	
	AEs n (%)	Drug-related Grade 3-5 n (%)	AEs n (%)	Drug-related Grade 3-5 n (%)
Dysuria	35 (11.9)	1 (0.3)	37 (12.2)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	34 (11.5)	5 (1.7)	35 (11.5)	4 (1.3)
Pelvic pain	32 (10.8)	2 (0.7)	42 (13.8)	0 (0.0)
Back pain	31 (10.5)	NR	32 (10.5)	NR
COVID-19	30 (10.2)	NR	22 (7.2)	NR
Hyperglycaemia	30 (10.2)	NR	27 (8.9)	NR
Asthenia	29 (9.8)	1 (0.3)	31 (10.2)	2 (0.7)
Arthralgia	24 (8.1)	NR	31 (10.2)	NR

Abbreviations: AE, adverse event; APaT, all patients as treated; CCRT: Concurrent chemoradiotherapy; FIGO, International Federation of Gynecologists and Obstetricians; IA2, interim analysis 2; KNA18, KEYNOTE-A18; NR, not reported.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av alvorlighetsgrad 3+, som fant sted hos mer enn 5 % i én av behandlingsgruppene i KN-A18 eller med en frekvens ≥ 5 % i de sentrale studiene for eksterne komparatorer. Dette med unntak av fra diaré (alvorlighetsgrad 2 eller høyere ble inkludert) og febril nøyttropeni (alle grader ble inkludert). Risikoene for de ulike uønskede hendelser ble stratifisert basert på tidsperioder, enten innenfor eller etter 12 måneder, og basert på andelen pasienter med rapporterte uønskede hendelser i APaT-populasjonen i KN-A18, se Tabell 21.

MSD har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. MSD har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 21. Uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: MSD).

Adverse event	Pembrolizumab with CRT	Placebo + CRT	Pembrolizumab with CRT	Placebo + CRT
	Months 0-12		Beyond 12 months	
Anemia	33,56 %	25,00 %	4,72 %	1,53 %
White blood cell count decreased	31,19 %	36,84 %	0,00 %	0,00 %
Neutrophil count decreased	18,64 %	20,07 %	1,42 %	0,51 %
Lymphocyte count decreased	16,61 %	19,08 %	0,00 %	0,00 %
Leukopenia	8,81 %	6,91 %	0,00 %	0,00 %
Neutropenia and/or febrile neutropenia	11,53 %	9,87 %	0,94 %	0,51 %
Lymphopenia	9,15 %	7,89 %	0,00 %	0,51 %
Hypokalemia	8,14 %	3,95 %	0,47 %	0,00 %
Diarrhea	31,19 %	21,38 %	0,00 %	0,00 %

Abbreviation: AE, adverse events; CRT, chemoradiation therapy; FIGO, The Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; IA2, Interim analysis 2.

DMPs vurdering

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

Total forekomst av uønskede hendelser og de hyppigst rapporterte uønskede hendelsene (insidens ≥ 10 %) var sammenlignbare mellom gruppene. Forekomsten av studielegemiddelrelaterte uønskede hendelser av alvorlighetsgrad 3-5 var imidlertid høyere i pembrolizumab + CRT-armen enn i placebo + CRT-armen. Av uønskede hendelser som ble rapporterte hyppigere i pembrolizumab+CRT-armen, er hypertyreose og hypotyreose immunmedierte og typisk assosiert med pembrolizumab, mens leukopeni og hypokalemi typisk er assosiert med cisplatin-basert CRT. Ifølge EMA var sikkerhetsprofilen i KN-A18 som forventet og generelt konsistent med de veletablerte sikkerhetsprofilene for pembrolizumab i kombinasjon med CRT og pembrolizumab monoterapi. De vurderer imidlertid at pembrolizumab ser ut til å forverre toksisiteten av CRT til en viss grad (14).

MSD har videre valgt å modellere uønskede hendelser som oppstår før og etter 12 måneder fra behandlingsstart, separat i modellen. Dette er ikke begrunnet i innsendingen, men DMP vurderer at dette kan være rimelig da sikkerhetsprofilen forventes å være ulik i fasen hvor pasientene behandles med pembrolizumab i tillegg til CRT og i fasen hvor de behandles med pembrolizumab som monoterapi.

MSD har hovedsakelig inkludert uønskede hendelser av alvorlighetsgrad 3-5 og med en viss forekomst, noe DMP vurderer som rimelig.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD. Nyttetap og kostnader knyttet til uønskede hendelser er drøftet i hhv. kapittel 3.6.3 og 3.7.5

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.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn i KN-A18-studien som et sekundært utfallsmål ved bruk av de kreftspesifikke instrumentene European organization for the research and treatment of cancer QoL questionnaire version 3.0 (EORTC QLQ-C30) og the cervical cancer module (EORTC QLQ-CX24), i tillegg til det generiske instrumentet EQ-5D-5L.

Ved baseline var fullførings- og etterlevelseshastighetene for spørreskjemaene høye og sammenlignbare mellom behandlingsarmene. Tidspunktet for analysen av gjennomsnittlig endring fra baseline var uke 36, valgt basert på en fullføringsrate på ≥ 60 % og en etterlevelseshastighet på ≥ 80 %. Resultatene viste at de fleste pasientene oppnådde forbedrede eller stabile skårer over tid. For EORTC QLQ-C30 global helsestatus og livskvalitet oppnådde 84,9 % av pasientene i intervensjonsarmen og 80,9 % i komparatorarmen forbedring eller stabilitet. For EORTC QLQ-CX24 symptomskårer oppnådde 91,9 % av pasientene i intervensjonsarmen og 89,3 % i komparatorarmen forbedring eller stabilitet. Tilsvarende viste analysen av EQ-5D VAS-skårer at 82,7 % av pasientene i intervensjonsarmen og 82,9 % i komparatorarmen oppnådde forbedring eller stabilitet. Ingen klinisk meningsfulle forskjeller ble observert mellom behandlingsarmene for noen av instrumentene, inkludert global livskvalitet, symptomer eller generell helsetilstand.

EQ-5D-5L-data ble samlet inn på dag 1 av behandlingssyklusene 1–14, der én syklus tilsvarer 3 uker. Etter syklus 14 ble data samlet inn annenhver syklus, ved behandlingsslutt og under sikkerhetsoppfølging. Analysene av EQ-5D-5L-nyttevekter var basert på full analysis set (FAS)-populasjonen for EQ-5D-5L-spørreskjemaet. FAS-populasjonen inkluderte pasienter som var randomisert, mottok studiebehandlingen og fullførte minst én EQ-5D-5L-vurdering. EQ-5D-5L FAS-populasjonen inkluderte totalt 554 pasienter, og datakutt for denne analysen var 7. januar 2025.

MSD har konvertert EQ-5D-5L dataene til EQ-5D-3L data ved hjelp av konverteringsalgoritmen til Hernandez-Alava (15) og benyttet britiske tariffen.

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.

MSD beregnet nyttevekter basert på EQ-5D målinger fra KN-A18-studien, FIGO III-IVA populasjon. Analysene inkluderer 8382 målinger på tvers av helsestadier fra 546 pasienter i PF-stadiet og 158 pasienter i PD stadiet (277 målinger i PD stadiet alene)..

Modellen har tre stadier hvor det er benyttet nyttevekter, PF, PD1 og PD2. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene PF og PD1 i modellen, uavhengig av behandling, beregnet ved hjelp av en enkel, deskriptiv tilnærming. Nyttevekt for PD2 antatt lik PD1.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene PF og PD1 i modellen, uavhengig av behandling, beregnet ved hjelp av en lineær *mixed* modell. Nyttevekt for PD2 antatt lik PD1.

Livskvalitetsdata etter to eller flere tilbakefall (PD2) er ikke målt i KN-A18-studien siden EQ-5D-data ble samlet inn opptil ett år eller til behandlingen avsluttes, avhengig av hva som inntreffer først, samt ved tidspunktet for avslutning av behandlingen og ved oppfølgingsbesøket 30 dager etter avsluttet behandling. Derfor har MSD antatt at nyttevekt for PD2 er lik PD1.

I grunnanalysen har MSD brukt nyttevekter beregnet ved hjelp av en enkel, deskriptiv tilnærming uten å ta hensyn til baseline nyttevekter eller gjentatte målinger per pasient (se Tabell 22). MSD har ikke levert argumentasjon for valg av metodologi brukt i analyse av livskvalitet.

Tabell 22. Nyttevekter brukt i MSDs grunnanalyse (deskriptiv modell)

	Nyttevekt	Kilde
Progresjonsfri	0,840	KN-A18 HECON (FA)
Progresdiert 1	0,738	KN-A18 HECON (FA)
Progresdiert 2	0,738	KN-A18 HECON (FA) (PD2 antatt lik PD1)

MSD har levert resultater fra en *mixed-effects* regresjonsmodell som også er mulig å velge i den helseøkonomiske modellen. Regresjonsmodellen har 2 variabler: progresjonsstatus (progresjonsfri eller progresdiert) og bivirkninger av grad 3+ AE (ja eller nei). De resulterende nyttevektene er presentert i Tabell 23.

Tabell 23. Nyttevekter beregnet ved hjelp av en *mixed* modell (kilde: MSD)

	Nyttevekt	Kilde
Progresjonsfri	0,835	KN-A18 HECON (FA)
Progresdiert 1	0,751	KN-A18 HECON (FA)
Progresdiert 2	0,751	KN-A18 HECON (FA) (PD2 antatt lik PD1)
Nyttetap knyttet til grad ≥ 3 uønskede hendelser	-0,052	KN-A18 HECON (FA)

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter er basert på Stavem et al (16).

Bivirkninger

MSD inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. QALY-tapet er modellert for å inntreffe over de to første årene (maksimal behandlingsperiode med pembrolizumab eller placebo). For å beregne tapte QALYs per bivirkning har MSD multiplisert det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad ≥ 3 gjennom *mixed* modellen (-0,052) med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger, basert på data fra KN-A18-studien (Tabell 24). Deretter har MSD beregnet tapte QALYs per behandlingsarm ved å multiplisere tapte QALYs per bivirkning med sannsynlighet for at bivirkningene oppstår i hver arm per syklus. Dette er gjort for to tidsperioder: innenfor de første 12 månedene og etter 12 måneder (se Tabell 56 i Appendiks 4). Til slutt er tapte QALYs per modellsyklus i MSDs grunnanalyse (Tabell 25) multiplisert med andel pasienter som befinner seg i PF per syklus i hver behandlingsarm og tidsperiode, opptil slutten av år 2.

Tabell 24. Nyttetap knyttet til bivirkninger inkludert i MSDs grunnanalyse (kilde: MSD)

Uønskede hendelse	Nyttetap	Varighet (uker)	Kilde	QALY-tap per hendelse
Anemia	-0,052	27,7	KN-A18 HECON	-0,028
White blood cell count decreased	-0,052	6,6	KN-A18 HECON	-0,007
Neutrophil count decreased	-0,052	4,1	KN-A18 HECON	-0,004
Lymphocyte count decreased	-0,052	43,2	KN-A18 HECON	-0,043
Leukopenia	-0,052	15,4	KN-A18 HECON	-0,015
Neutropenia and/or febrile neutropenia	-0,052	6,1	KN-A18 HECON	-0,006
Lymphopenia	-0,052	23,9	KN-A18 HECON	-0,024
Hypokalemia	-0,052	3,5	KN-A18 HECON	-0,004
Diarrhea (grades 2+)	-0,052	8,9	KN-A18 HECON	-0,009

Tabell 25. Tapte QALYs grunnet bivirkninger, per modellsyklus i MSDs grunnanalyse

Behandling	Måneder 0-12 Tapte QALYs per syklus	Etter 12 måneder Tapte QALYs per syklus	Totale tapte QALYs
Pembrolizumab + CRT	-0,0005122	-0,0000277	-0,0256
CRT	-0,0004624	-0,0000115	-0,0211

DMPs vurdering

DMP vurderer det som en styrke at MSD har brukt nyttevekter fra den pivotale kliniske studien KN-A18 i sin helseøkonomiske analyse. Nyttevektene er aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer som gjaldt ved innsendelsestidspunktet, og konverteringen til EQ-5D-3L-verdier ved hjelp av Hernandez-Alava-metoden er også i samsvar med disse retningslinjene. Videre godtar DMP bruken av britiske tariffer for verdsetting av nyttevekter, noe som var i tråd med retningslinjene som gjaldt ved innsendelsestidspunktet.

I grunnanalysen har MSD brukt en enkel beregning av nyttevekter uten å ta hensyn til baseline-kovariater eller gjentatte målinger per pasient. MSD har heller ikke begrunnet denne metodologien eller vist at manglende data er "missing completely at random" (MCAR), altså at manglende svar på EQ-5D-3L ikke er

påvirket av observerte eller uobserverte variabler. MCAR er sjeldent i praksis for EQ-5D-data, og enkle beregninger av nyttevekter kan derfor føre til skjevheter i estimatene.

DMPs retningslinjer anbefaler å unngå metoder som forutsetter MCAR. I stedet bør metoder som tar hensyn til gjentatte målinger og som forutsetter "missing at random" (MAR), som *likelihood*-baserte *mixed* modeller, brukes. Derfor har DMP valgt å bruke nyttevekter beregnet med en lineær *mixed* modell, dvs. 0,835 for PF og 0,751 for PD (som vist i Tabell 23).

Når det gjelder PD2, har MSD antatt at nyttevekten for PD2 er lik nyttevekten for PD1, med begrunnelsen at livskvalitetsdata etter andre progresjon ikke ble målt i KN-A18. Ifølge de medisinske fagekspertene er det imidlertid rimelig å anta at livskvaliteten blir dårligere for hver progresjon. Som alternativ gir modellen mulighet for å bruke nyttetap knyttet til progresjon (-0,078), målt i KN-826-studien, for å estimere en egen nyttevekt for PD2. DMP vurderer imidlertid at KN-826 inkluderer pasienter med dårligere prognose (f.eks. en betydelig andel pasienter med FIGO 2014-stadium IVB og metastatisk sykdom ved diagnose) enn de pasientene som er aktuelle i denne metodevurderingen. DMP velger å beholde antakelsen om at nyttevekten for PD2 er lik nyttevekten for PD1 i hovedanalysen, men setter nyttevekt for PD2 til 0,673 i en scenarioanalyse.

DMP legger til grunn den samme modelleringen av nyttetap knyttet til bivirkninger som MSD, dvs. -0,052 per uønsket hendelse, som inntreffer per syklus mens pasientene er i progresjonsfri tilstand i de første to årene av modellen.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke nyttevekter basert på en deskriptiv tilnærming. DMP velger å benytte nyttevekter basert på en lineær *mixed* modell.

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 og CRT. DMP har oppdatert pakningsprisen for pembrolizumab til korrekt nivå. MSDs grunnanalyse antar svinn i beregning av kostnader for legemidler som administreres intravenøst.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 26. 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)	Fordeling i behandlings- arm	Kostnad pr. behandlings syklus (NOK)
Pembrolizumab	25 mg/ ml Hetteglass 4 ml	Syklus 1 – 5: 200 Syklus 6 – 21: 400	32 625,44	100 %	100 %	Syklus 1 – 5: 65 250,88 Syklus 6 – 21: 130 501,76
Cisplatin	1 mg/ ml Hetteglass 50 ml	68	197,28	100 %	100 %	336,40

I tillegg kommer kostnader for EBRT og brakyterapi. Kostnaden for EBRT per administrasjon er basert på enhetspriser for 2024 og DRG-koder publisert av Helsedirektoratet. Kostnadene inkluderer forberedelse (DRG 913A og kostnad for CT-scan hentet fra Unilabs i 2024) og levering av behandlingen (DRG 851X). Kostnaden per administrasjon for brakyterapi er også basert på enhetspriser for 2024 DRG-koder for administrasjon av behandlingen (DRG 852X), uten separate kostnader for forberedelse.

MSD antar at alle pasienter mottar både EBRT og brakyterapi. Kostnader knyttet til EBRT er modellert basert på kostnad per syklus (52 615 kr/ 6 uker = kr 9 208) og TTD-kurven (se Figur 4 i kap. 3.5). Kostnader knyttet til brakyterapi er modellert som en engangskostnad som inntreffer når pasienter avslutter behandling med EBRT.

Tabell 27. Detaljer ved EBRT og brakyterapi lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen.

Behandling	Dosering	Kostnad pr. administrasjon (NOK)	Kilde
EBRT	80+ Gy, de første 40 dagene	52 615	Innsatsstyrt finansiering 2024. DRG 913A Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i kvinnelige kjønnsorganer, DRG851X Poliklinisk ekstern strålebehandling ved andre tilstander, og Unilabs prislister. Forberedelses- og leveringskostnadene for strålebehandling multipliseres med antall administrasjoner (fraksjoner) for å beregne kostnadene per administrasjon av strålebehandling, dvs. $\text{kr } 2\,142,17 + \text{kr } 3\,450 + \text{kr } 1\,880,93 \cdot 25 = \text{kr } 52\,615$.
Brakyterapi	1.8-2 Gy, etter EBRT	182 868	DRG 852X Poliklinisk brakyterapi ved svulst. Leveringskostnadene for brakyterapi multipliseres med antall administrasjoner (fraksjoner) for å beregne kostnadene per administrasjon av brakyterapi, dvs. $\text{kr } 45\,717,00 \cdot 4 = \text{kr } 182\,868$.

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningspris for pembrolizumab til korrekt nivå.

DMP vurderer det som positivt at svinn er tatt hensyn til i analysen. MSD har imidlertid ikke rapportert RDI fra KN-A18.

MSD antar i modellen at alle pasientene i begge behandlingsarmene mottar brakyterapi etter EBRT. Ifølge data fra KN-A18 mottok 95 % av pasientene som fikk CRT alene, og 92,5 % av pasientene som fikk pembrolizumab + CRT, brakyterapi. De medisinske fagekspertene opplyser at 20 – 30 % av pasientene med FIGO2014 III-IVA har for avansert sykdom eller for liten respons på ekstern strålebehandling til å kunne motta brakyterapi i dagens kliniske praksis. Å justere andelen som mottar brakyterapi til nivåene rapportert i KN-A18 eller til 75 % (dvs. gjennomsnittet av innspill fra de medisinske fagekspertene) har imidlertid liten påvirkning på resultatene. Dette skyldes at TTD-data for strålebehandling som benyttes i modellen er identiske for begge behandlingsarmene.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men oppdaterer prisen for pembrolizumab.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD antar i sin modell at 100 % i både intervensjons- og i komparatorarmen vil motta påfølgende behandling. Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til tilstandene PD1 og PD2. Ved hver syklus påløper en vektet gjennomsnittlig kostnad, basert på en fordeling av behandlingsregimer. Fordelingen av behandlingsregimer varierer mellom PD1 og PD2. Legemiddelkostnadene knyttet til hvert behandlingsregime er basert på kostnadene for de individuelle komponentene i hvert regime. Dersom et legemiddel inngår i flere behandlingsregimer for påfølgende behandling, antar MSD for enkelhets skyld at dosering er det samme i alle regimer som inkluderer legemidlet. Legemiddelkostnaden per syklus beregnes i modellen som en funksjon av kostnad per mg, det definerte doseringsregimet og antatt behandlingsvarighet (se Tabell 28).

Tabell 28. Behandlingslengde og andel av pasienter som får ulike legemidler som påfølgende behandling (kilde: innsendt modell)

	2. linje (etter 1. progresjon)			3. linje (etter 2. progresjon)		Behandlings- varighet (måneder)	Kilde til behandlings- varighet
Legemidler	Pembrolizumab + CRT tidlig progresjon	Pembrolizumab + CRT sen progresjon	CRT	Pembrolizumab + CRT	CRT		
Pembrolizumab	89,00 %	89,00 %	89,00 %	0 %	0 %	11,8	Til progresjon (17)
Paklitaksel	100 %	100 %	100 %	37,59 %	37,59 %	4,1	Antar 6 3-uker sykluser (18)
Carboplatin	73,15 %	70,31 %	76,47 %	0 %	0 %	4,1	Antar 6 3-uker sykluser
Bevacizumab	63,00 %	63,00 %	63,00 %	0 %	0 %	9,4	Til progresjon(17)
Cisplatin	26,85 %	29,69 %	23,53 %	0 %	0 %	4,1	Antar 6 3-uker sykluser
Topotekan	0 %	0 %	0 %	5,52 %	5,52 %	9,4	Antar det same som KN826 kjemoterapi- arm
Irinotekan	0 %	0 %	0 %	6,55 %	6,55 %	9,4	Antar det same som KN826 kjemoterapi- arm
Vinorelbin	0 %	0 %	0 %	9,66 %	9,66 %	4,1	Antar 6 3-uker sykluser (19)
Gemcitabin	0 %	0 %	0 %	40,69 %	40,69 %	4,1	Antar 6 3-uker sykluser

Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen. DMP har oppdatert pakningspris for pembrolizumab og bevacizumab til korrekt nivå.

Tabell 29. Kostnader relatert til påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Pembrolizumab	25 mg/ml Hetteglass 4 ml	200	32 625,44
Paklitaksel	6 mg/ml Hetteglass 1x50 ml	298	10 202,32
Carboplatin	10 mg/ml Hetteglass 60 ml	750	2 978,00
Bevacizumab	25 mg/ml Hetteglass 16 ml	947	9 666,00
Cisplatin	1 mg/ml Hetteglass 100 ml	68	337,04
Topotekan	1 mg/ml Hetteglass 1x4 ml	1	2 445,68
Irinotekan	20 mg/ ml Hetteglass 1x25 ml	111	7 233,68
Vinorelbin	10 mg/ml Hetteglass 5 ml	51	735,20
Gemcitabin	38 mg/ml Hetteglass 1x52.6 ml	1 700	2 824,80

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningspris for pembrolizumab og bevacizumab til korrekt nivå.

Legemiddelkostnad er beregnet basert på kostnad per mg, og det tar ikke hensyn til svinn av legemidler for påfølgende behandling. DMP mener at dette er en svakhet, men modellen har ikke mulighet til å ta hensyn til svinn for påfølgende behandling.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, legger DMP i egen hovedanalyse til grunn at 55 % av pasientene i begge armer mottar legemiddelbehandling, mens 40 % mottar annen behandling som stråling eller kirurgi, og 5 % mottar ingen kreftbehandling i PD1 (se kapittel 3.4.3.4 og 3.5.2.4). I tillegg mottar de

fleste pasienter (ca. to tredjedeler av de som mottar systembehandling) karboplatin som påfølgende behandling, ettersom cisplatin allerede gis i forbindelse med radiokjemoterapi. Fordeling på legemidler i PD1 brukt i DMPs hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 30. Fordeling på påfølgende behandling i PD1 brukt i DMPs hovedanalyse (for kostnader)

Legemidler	Pembrolizumab + CRT tidlig progresjon	Pembrolizumab + CRT sen progresjon	CRT
Pembrolizumab	0 %	25 %	49 %
Paklitaksel	55 %	55 %	55 %
Carboplatin	36,67 %	36,67 %	36,67 %
Bevacizumab	39 %	38 %	39 %
Cisplatin	18,33 %	18,33 %	18,33 %
Annen behandling	40 %	40 %	40 %
Ingen behandling	5 %	5 %	5 %

Tallene kan overstige 100 % for å ta hensyn til kombinasjonsbehandlinger.

I en scenarioanalyse har DMP oppjustert andelen som antas å motta pembrolizumab i komparatorarmen fra 49 % til 70 %, for å være mer i tråd med DMPs antakelser om norsk klinisk praksis (se kapittel 3.5.3 og 4.1.3).

For enkelhets skyld benytter DMP en kostnad på 52 615 kr for stråling, for de 40 % av pasientene som mottar stråling eller kirurgi som påfølgende behandling. DMP antar null kostnader for «ingen behandling».

I tillegg, endrer DMP fordeling på behandling i PD2 basert på innspill fra de medisinske fagekspertene (se tabellen under). DMP antar at to tredjedeler av platinumbasert kjemoterapi er cisplatin og en tredjedel er carboplatin (motsatt av påfølgende behandling i PD1). Gitt at behandlingen med cemiplimab kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer, antar DMP at behandlingsvarighet er lik median PFS i cemiplimab-armen i EMPOWER-Cervical 1-studien (11), dvs, 2,8 måneder.

Tabell 31. Fordeling på påfølgende behandling i PD2 brukt i DMPs hovedanalyse

Individual therapies (for costing)	Pembrolizumab + CRT	CRT
Paklitaksel	30 %	30 %
Topotekan	10 %	10 %
Cemiplimab	15 %	15 %
Bevacizumab	15 %	15 %
Platinumbasert kjemoterapi (2/3 cisplatin, 1/3 karboplatin)	15 %	15 %
Annen behandling (for eks. stråling, kirurgi)	30 %	30 %
Ingen kreftbehandling / BSC	15 %	15 %

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer fordeling på påfølgende behandling som pasienter mottar i PD1 og PD2 og oppdaterer prisen for pembrolizumab og bevacizumab.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst (IV) i alle helsestadier i modellen. Her benytter MSD en kostnad på kr 5 231 kr for hver administrasjon av alle legemidler i analysen. Kostnaden som er beskrevet i innsendt dokumentasjon inkluderer reisekostnad for pasient (tur-retur = 2 x 838 kr) samt kostnad for IV administrasjon på sykehuset (3 555 kr). Enhetsprisen er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (4 393 kr) og inflasjonsjustert til 2024.

DMPs vurdering

DMP vurderer at kostnaden som er beskrevet i innsendt dokumentasjon egner seg til å beregne administrasjonskostnader (og transportkostnader) for intervensjon, komparator og påfølgende behandling. DMP legger til grunn det samme som MSD i hovedanalyse.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som MSD i hovedanalyse.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader for de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i KN-A18 studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad 3 eller grad 4 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen, bortsett fra diaré (grad 2 eller høyere ble inkludert) og febril nøytropeni (alle grader ble inkludert). MSD har brukt DRG- og STG-kodeverket for kostnader per uønsket hendelse (se Tabell 56 i Appendiks 5).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til sannsynlighet for å oppleve hver uønsket hendelse per syklus for de respektive behandlingsarmene, før og etter 12 måneder (Tabell 53 i Appendiks 5). I modellen tilfaller kostnader knyttet til uønskede hendelser fortløpende gjennom de to første årene.

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

	Total kostnad (NOK)
Pembrolizumab + CRT	16 848
CRT	13 308

DMPs vurdering

DMP vurderer at kostnadene som er beskrevet i innsendt dokumentasjon egner seg til å beregne kostnader ved uønskede hendelser. Rimelige endringer i kostnader ved uønskede hendelser har liten betydning for det totale resultatet, og DMP legger til grunn estimatene uten å ha vurdert kostnadene inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som MSD.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri, progrediert sykdom 1 og progrediert sykdom 2 i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på MSDs antagelser for norsk klinisk praksis. Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per syklus.

Tabell 33. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PFS), progrediert sykdom 1 (PD1) og progrediert sykdom 2 (PD2) benyttet i grunnanalysen til MSD (Kilde: MSD)

	Progresjonsfri		Progresjon 1		Progresjon 2		Enhets- kostnad (NOK)	Kilde for enhets- kostnad
	% pasient er	Frekve ns per år	% pasienter	Frekve ns per år	% pasienter	Frekve ns per år		
CT Scan med kontrast - Abdomen, Pelvis	100%	1	50%	1	50%	1	3,450	Unilabs prices (cost of with contrast)
Full blodtelling (Complete blood count)	100%	2	100%	4	100%	4	156	Normal tariff (Fee: 2 x 706f, Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttnmåling, differensialtelling og MCV))
Spesialist (Medical Consultant)	100%	2	100%	4	100%	4	806	Normal tariff (Fee: 12ad * 2, Sykebesøk ved spesialist)
Onkolog (Oncology Appointment)	100%	2	100%	4	100%	4	2 142,17	Performance-based funding (DRG 913A: Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i kvinnelige kjønnsorganer)
Allmennlege (GP Appointment)	100%	2	100%	4	100%	4	386	Normal tariff (Fee: 2ad * 2, Konsultasjon hos allmennlege)
Komplett metabolsk panel (Complete metabolic panel)	100%	1	100%	1	100%	1	300	Normal tariff (Fee: 2 x 706f + 1e, Hematologisk analyse med celleteller /Taking og undersøkelse av hemoglobin, blodsenkning og telling av hvite blodlegemer og mikroskopering av urinsediment)

MSD har også inkludert en engangskostnad på 71 684 kr ved livets slutt i sin grunnanalyse, hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase v1.5.

DMPs vurdering

DMP har fått innspill fra de medisinske fagekspertene om at det ikke skilles mellom besøk hos spesialist eller besøk hos onkolog, det gjennomføres flere kontroller de første to årene enn det MSD har antatt, med estimert 4–6 sykehusbesøk for kontroll per år i progresjonsfri tilstand. I tillegg er komplett metabolsk panel og besøk hos fastlegen ikke en del av oppfølgingen. DMP gjør endringer på frekvens basert på innspill fra de medisinske fagekspertene om norsk klinisk praksis, som er vist i tabellen under.

Tabell 34. Oversikt over antatt frekvens av medisinske resurser knyttet til oppfølging i norsk klinisk praksis (kilde: kommunikasjon med rekrutterte medisinske fageksperter)

	Progresjonsfri	Progresjon 1	Progresjon 2
	Frekvens per år	Frekvens per år	Frekvens per år
CT Scan med contrast - Abdomen, Pelvis	1	1	1
Full blodtelling (Complete blood count)	2	4	4
Spesialist (Medical Consultant)	0	0	0
Onkolog (Oncology Appointment)	4 de første to årene; 2 i årene to til fem	4	4
Allmennlege (GP Appointment)	0	0	0
Komplett metabolsk panel (Complete metabolic panel)	0	0	0

DMP vurderer at rimelige endringer i enhetskostnader gir lite utslag på resultatet i analysene, og gjør ikke flere endringer.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

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

- Frekvens for besøk hos onkolog de første to årene
- Fjerner besøk hos spesialist, besøk hos fastlegen og komplett metabolsk panel

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

	Pembrolizumab + CRT	CRT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 644 523	1 115 142	1 529 381
Totale QALYs	10,47	9,02	1,45
Totale leveår	13,05	11,35	1,70
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 055 832
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			898 896

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:

- Påfølgende behandling i PD1 og PD2 er endret i begge armer.
- Framskrivning av TTP2 og PPS er endret fra hasard spline med 3 knuter i alle kurver til
 - TTP i pembrolizumab + kjemoterapi-armen: normal spline med to knuter,
 - TTP i kjemoterapi-armen: hasard spline med 1 knutepunkt,
 - PFS i pembrolizumab + kjemoterapi-armen: odds spline med to knuter,
 - PFS i kjemoterapi-armen: normal spline med to knuter
- Nyttevekter er basert på en linær mixed modell istedenfor deskriptiv tilnærming
- Pakningspriser for pembrolizumab og bevacizumab er oppdatert til korrekt nivå
- Besøk hos spesialist, besøk hos fastlegen og komplett metabolsk panel er fjernet fra ressursbruk
- Frekvens for besøk hos onkolog de første to årene er endret til 4 ganger per år

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

Tabell 36. 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				1 055 832																																			
Fordeling påfølgende behandling i begge armer i PD1*	Pembrolizumab	89 %	<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Pembrolizumab +CRT</td><td rowspan="2">CRT</td></tr><tr><td>Tidlig progresjon</td><td>Sen progresjon</td></tr><tr><td>Pembrolizumab</td><td>0 %</td><td>25 %</td><td>49 %</td></tr><tr><td>Paklitaksel</td><td>55 %</td><td>55 %</td><td>55 %</td></tr><tr><td>Carboplatin</td><td>36,67 %</td><td>36,67 %</td><td>36,67 %</td></tr><tr><td>Bevacizumab</td><td>39 %</td><td>38 %</td><td>39 %</td></tr><tr><td>Cisplatin</td><td>18,33 %</td><td>18,33 %</td><td>18,33 %</td></tr><tr><td>Annen behandling</td><td>40 %</td><td>40 %</td><td>40 %</td></tr><tr><td>Ingen behandling</td><td>5 %</td><td>5 %</td><td>5 %</td></tr></table>		Pembrolizumab +CRT		CRT	Tidlig progresjon	Sen progresjon	Pembrolizumab	0 %	25 %	49 %	Paklitaksel	55 %	55 %	55 %	Carboplatin	36,67 %	36,67 %	36,67 %	Bevacizumab	39 %	38 %	39 %	Cisplatin	18,33 %	18,33 %	18,33 %	Annen behandling	40 %	40 %	40 %	Ingen behandling	5 %	5 %	5 %	3.4.3.4 3.5.2.4 3.6.1.2 3.7.2	1 194 895 (+ 139 063)
		Pembrolizumab +CRT			CRT																																		
		Tidlig progresjon		Sen progresjon																																			
	Pembrolizumab	0 %		25 %	49 %																																		
	Paklitaksel	55 %		55 %	55 %																																		
	Carboplatin	36,67 %		36,67 %	36,67 %																																		
	Bevacizumab	39 %		38 %	39 %																																		
	Cisplatin	18,33 %		18,33 %	18,33 %																																		
	Annen behandling	40 %		40 %	40 %																																		
	Ingen behandling	5 %		5 %	5 %																																		
Paklitaksel	100 %																																						
Carboplatin	73,15 %																																						
Bevacizumab	63 %																																						
Cisplatin	26,85 %																																						
Fordeling påfølgende behandling i begge armer i PD2	Paklitaksel	37,59 %	<table><tr><td>Paklitaksel</td><td>30 %</td></tr><tr><td>Topotekan</td><td>10 %</td></tr><tr><td>Cemiplimab</td><td>15 %</td></tr><tr><td>Bevacizumab</td><td>15 %</td></tr><tr><td>Platinumbasert kjemoterapi</td><td>15 %</td></tr><tr><td>Annen behandling</td><td>30 %</td></tr><tr><td>Ingen behandling</td><td>15 %</td></tr></table>	Paklitaksel	30 %	Topotekan	10 %	Cemiplimab	15 %	Bevacizumab	15 %	Platinumbasert kjemoterapi	15 %	Annen behandling	30 %	Ingen behandling	15 %	3.4.3.4 3.5.2.4 3.7.2	1 053 117 (- 2 715)																				
	Paklitaksel	30 %																																					
	Topotekan	10 %																																					
	Cemiplimab	15 %																																					
	Bevacizumab	15 %																																					
	Platinumbasert kjemoterapi	15 %																																					
	Annen behandling	30 %																																					
	Ingen behandling	15 %																																					
Topotekan	5,52 %																																						
Irinotekan	6,55 %																																						
Vinorelbin	9,66 %																																						
Gemcitabin	40,69 %																																						
Framskrivning av TTP2 og PPS	Hasard spline med 3 knuter	TTP i pembrolizumab + kjemoterapi-armen: normal spline med to knuter, TTP i kjemoterapi-armen: hasard spline med 1 knutepunkt, PFS i pembrolizumab + kjemoterapi-armen: odds spline med to knuter, PFS i kjemoterapi-armen: normal spline med to knuter	3.6.1.2	1 065 970 (+ 10 138)																																			
Nyttevekter	0,840 i PF og 0,738 i PD1/PD2 (deskriptiv tilnærming)	0,835 i PF og 0,751 i PD1/PD2 (lineær mixed modell)	3.6.3	1 072 092 (+ 16 260)																																			
Frekvens spesialist, onkolog, allmennlege, og	Spesialist, onkolog og allmennlege: 2 ggr per år i PF, 4 ggr	Spesialist: 0 ggr Onkolog: 4 ggr per år de første to årene og 2 ggr per år i årene to til fem i PF, 4	3.7.5	1 057 829																																			

komplett metabolsk panel	per år i PD1 og PD2 Komplett metabolsk panel: 1 per år i PF, PD1 og PD2	ggr per år i PD1 og PD2 Allmennlege: 0 ggr Komplett metabolsk panel: 0 ggr		(+ 1 997)
--------------------------	--	--	--	-----------

*Dette påvirker både kostnader og effekt

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab + CRT	CRT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 218 351	826 787	1 391 563
Totale QALYs	9,71	8,59	1,12
Totale leveår	12,06	10,78	1,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 237 547
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 083 004

I slutfasen av saksbehandlingen ble antakelser angående påfølgende behandling justert til å være mer i tråd med antatt behandling i norsk klinisk praksis, etter tilbakemelding fra den ene rekrutterte medisinske fageksperten. Fageksperten påpekte at andelen som mottar pembrolizumab etter første progresjon i komparatorarmen sannsynligvis er høyere enn tidligere antatt. Basert på denne tilbakemeldingen har DMP oppjustert andelen til 70 %, som en egen vurdering. Dette er presentert som scenarioanalyse 3 i rapporten, og analysen er illustrert i tabellen under.

Tabell 38. Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs scenarioanalyse med justerte antakelser om påfølgende behandling. Basert på maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab + CRT	CRT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 218 351	947 316	1 271 034
Totale QALYs	9,71	8,86	0,85
Totale leveår	12,06	11,16	0,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 494 699
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 400 893

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse (se Tabell 39) betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Andel som mottar pembrolizumab i PD1 etter CRT
- Nyttevekt for progresjonsfri helsetilstand

Tabell 39. Enveis sensitivitetsanalyser

Parameter/ forutsetning		DMPs hovedanalyse	Sensitivitets- analyse	IKER med nedre terskel (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	IKER med øvre terskel (± endring fra hovedanalyse) (NOK)
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 237 547	
1	Andel som mottar pembrolizumab etter CRT (komparatorarm)	49 %	(± 20 %)*	1 168 725 (-68 822)	1 339 741 (+102 194)
2	Nyttevekt for progresjonsfri	0,835	0,822–0,847 [†]	1 271 108 (+33 561)	1 205 713 (-31 834)
3	Nyttevekt for progrediert 1 og 2	0,751	0,734–0,769 [†]	1 216 597 (-20 950)	1 259 232 (+21 685)
4	Andel som mottar pembrolizumab etter pembrolizumab + CRT (sen progresjon)	25 %	(± 20 %)	1 244 678 (+7 131)	1 229 178 (-8 369)

*Sensitivitetsanalysen er basert på ± 20 % av 49 %, og ikke på ± 20 prosentpoeng

[†]95 % konfidensintervall (KI) fra en nyttevektsmodell (FIGO III-IVA, IA2).

Scenarioanalyser

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

I denne saken er modellering av langtidsoverlevelse hovedsakelig informert av data fra MT-populasjonen i studien KN-826. Denne populasjonen er ikke representativ for den foreliggende metoden. Relativ effekt av intervensjonen etter progresjon kan være overestimert som følge. Det hadde vært ønskelig å belyse denne usikkerheten. Et plausibelt scenario er imidlertid ikke gjennomførbart uten relevante data.

Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 237 547	12,5
1	PD2 nyttevekt	0,751 (lik PD1 nyttevekt)	0,673	1 228 902 (- 8 645)	12,5 (0)
2	Effekt av «annen behandling» i PD1	20 % som pembrolizumab + kjemoterapi-armen fra KN-826 og 80 % som kjemoterapi-armen fra KN-826	50 % som «ingen behandling» og 50 % som kjemoterapi- armen fra KN- 826	1 162 355 (- 75 192)	12,9 (+ 0,4)
3	Andel pasienter i komparatorarmen som mottar pembrolizumab i PD1	49 %	70 %	1 494 699 (+ 257 152)	11,9 (- 0,6)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **PD2 nyttevekt.** Når nyttevekten for PD2 settes lavere enn for PD1 (basert på innspill fra de medisinske fagekspertene om at rimelig å anta at livskvaliteten blir dårligere for hver progresjon), reduseres IKER. Dette skyldes at det er en høyere sannsynlighet for progresjon i komparatorarmen, som dermed har lavere forventet QALYs sammenlignet med intervensjonsarmen. Dette fører til at de inkrementelle QALYs øker.
2. **Effekt av «annen behandling» i PD1.** Når 50 % av pasientene som mottar «annen behandling» antas å ha samme effekt som «ingen behandling», dør flere pasienter tidligere i begge armer. Dette fører til en reduksjon i QALYs i begge armer. Samtidig progredierer flere pasienter i komparatorarmen, noe som medfører en større reduksjon i QALYs der sammenlignet med intervensjonsarmen. Dermed øker de inkrementelle QALYs. Kostnadene reduseres i begge armer, ettersom flere pasienter dør tidligere, og kostnader knyttet til påfølgende behandling samt ressursbruk i PD1 og PD2 går ned. Selv om de inkrementelle kostnadene øker noe, fordi kostnadene reduseres mer i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen, fører de høyere inkrementelle QALYs til en reduksjon i IKER.
3. **Andel pasienter i komparatorarmen som mottar pembrolizumab i PD1.** Denne andelen er usikker (se kapittel 3.5.3.4). En høyere andel pasienter som mottar pembrolizumab i komparatorarmen etter progresjon fører til reduserte inkrementelle kostnader, ettersom kostnadene knyttet til påfølgende behandling i komparatorarmen øker. Samtidig vil en høyere andel pasienter i komparatorarmen oppleve bedre effekt i PD1-helsetilstanden, noe som øker totale QALYs i komparatorarmen fra 8,59 til 8,86. Dette resulterer i en reduksjon av de inkrementelle QALYs fra 1,12 til 0,85, som igjen fører til en høyere IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

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

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

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med CRT. Nærmere omtale finnes i Appendiks 6.

Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	49,8
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	27,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12,5 QALY.

Dersom antakelser om påfølgende behandling justeres til å være mer i tråd med de oppdaterte antakelsene om dagens behandling i norsk klinisk praksis, reduseres APT til 11,9 (se kapittel 3.5.3 og 4.1.3).

Som beskrevet i kapittel 3.6.1.2, kan den modellerte overlevelsen i begge armer være undervurdert. De rekrutterte medisinske fagekspertene er enige i at prognosen i dagens norske klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn modellert. Dette kan ha betydning for sykdommens beregnede alvorlighet i form av absolutt prognosetap, som kan være lavere enn beregnet i denne metodevurderingen.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for Keytruda + CRT sammenlignet med CRT, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,1 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført enveis sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Usikkerhetsmomentene som har stor innvirkning på IKER er effekt av «annen behandling» i PD1 og andel pasienter som mottar pembrolizumab i PD1 i hver arm (spesielt i komparatorarmen). Et alternativt plausibelt scenario for effekt av annen behandling i PD1, der 50 % av pasientene som mottar «annen behandling» antas å ha samme effekt som «ingen behandling», reduserte IKER med om lag 75 000 NOK. Et scenario der andelen pasienter i komparatorarmen som mottar pembrolizumab etter tilbakefall/progresjon er 70 % istedenfor 49 % økte IKER med om lag 257 000 NOK.

Det er usikkerheter rundt prognosen til pasienter i norsk klinisk praksis sammenlignet med studieresultater fra KN-A18 og videre ekstrapoleringer av effektdata i et livstidsperspektiv. Antakelig er prognosen i norsk klinisk praksis bedre enn det som legges til grunn basert på resultater fra KN-A18, både når det gjelder PFS og OS. Dette kan delvis skyldes forskjeller i radioterapi-teknikker, hvor man i Norge generelt følger en mer avansert protokoll enn KN-A18. Dette kan ha betydning for overførbarhet til beregning av sykdommens alvorlighet (absolutt prognosetap). Betydningen for relativ effekt er imidlertid usikker.

Pasientpopulasjonen som er brukt til å informere modellen post-progresjon (KN-826) er ikke representativ for den foreliggende metoden, blant annet med hensyn til tidligere behandlinger og metastasestatus ved første diagnose. Dette er viktige effektmodifiserende/prognostiske faktorer med betydning for effektestimaterne som er lagt til grunn ved modellering av langtidsoverlevelse. MSD har ikke ønsket å levere data fra en mer representativ populasjon fra KN-826. Påvirkningen på IKER ved bruk av data fra en mer representativ populasjon til å informere langtidsoverlevelse er derfor ukjent.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimert av antall pasienter aktuell for behandling med Keytruda ved lokalavansert livmorhalskreft i Norge

Aktuell godkjent indikasjon gjelder for FIGO 2014 stadium III-IVA. Kreftregisterets statistikkdatabank (20) oppgir 53 nye tilfeller med stadium III og 23 nye tilfeller med stadium IV i Norge i 2024. Det fremgår ikke av statistikkbanken om stadier er oppgitt iht. FIGO 2014 eller FIGO 2018⁸, men det er antagelig 2018. Videre er ikke antall per substadium (A, B, C) oppgitt i statistikken, og andel som blir aktuelle etter progresjon fra tidligere stadier er ukjent. Følgelig er det utfordrende å bruke offentlig tilgjengelige tall for å estimere antall aktuelle pasienter ved foreliggende indikasjon.

En av fagekspertene som er rekruttert til oppdraget har anslått omtrent 20 nye aktuelle pasienter årlig på landsbasis, basert på et uttrekk fra pasientdatabasen ved Radiumhospitalet. Uttrekket viser foreløpig ikke tegn som tyder på en nedadgående insidens over tid. Ifølge fagekspertene vil de aller fleste aktuelle pasienter motta Keytruda ved en eventuell innføring ved foreliggende indikasjon.

Anslaget er lavt sett i sammenheng med antallet som er estimert i metodevurderingen i neste linje (1), og lavere enn MSD sitt anslag på om lag 70 nye pasienter årlig, med synkende insidens på én pasient per år. Diskrepansen kan trolig forklares ved at MSD har lagt andre tall til grunn (kilde ikke oppgitt i innsendt dokumentasjon), samt gjort egne antagelser knyttet til fordeling av pasienter innad i de ulike stadiene.

Etter en helhetsvurdering, velger DMP å legge til grunn at 50 nye pasienter årlig, med stabil insidens over tid, vil få behandling med Keytruda, dersom Keytruda innføres, se tabell under. DMP anslår at totalt omtrent 85 pasienter vil få behandling med Keytruda i det femte budsjettåret (ca. 70 % av pasientene fortsetter behandling i det andre behandlingsåret ifølge TTD-data fra KN-A18).

⁸ De viktigste forskjellene mellom FIGO 2014 og FIGO 2018 er at regional lymfeknuteinvolvering er definert som stadium IIIC iht. FIGO 2018, mens lymfeknutestatus ikke er spesifikt hensyntatt i FIGO 2014 klassifiseringen.

Tabell 42. 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	50	50	50	50	50
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med CRT dersom Keytruda blir innført	50	50	50	50	50
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med CRT dersom Keytruda IKKE blir innført	50	50	50	50	50

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. Behandling med Keytruda har en tidsbegrenset behandlingsvarighet på 2 år, mens CRT har en behandlingsvarighet på maks 25 uker. Derfor er kostnader per pasient fra og med år 3 for Keytruda og fra og med år 2 for CRT ikke presentert. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

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

Her presenteres kun resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for legemidlene administrert i første linje som inngår i analysen. Merk at Tabell 43 kun viser legemiddelutgifter for førstelinjebehandling, mens budsjettkonsekvensene presentert i kapittel 5.3 også inkluderer legemiddelutgifter i andre behandlingslinje (behandling ved tilbakefall/progresjon). Dette er fordi behandling med Keytruda gitt i første linje antas å påvirke hvor mange som vil få Keytruda i andre linje. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 43. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda og CRT. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda	1 296 170	830 013	0	0	0
CRT	193 503	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Keytruda og CRT i første linje, samt for legemidlene i andre linje i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i første og andre linje i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

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 42 i kapittel 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient i første linje er som vist i Tabell 43 i kapittel 5.2. DMP har hentet legemiddelkostnadene i andre behandlingslinje per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 44.

Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda blir innført, hvorav	76 179 211	118 697 214	119 648 021	120 625 732	121 353 723
Legemiddelkostnader i første linje	74 483 645	115 984 310	115 984 310	115 984 310	115 984 310
Legemiddelkostnader i andre linje	1 695 566	2 712 904	3 663 710	4 641 421	5 369 413
Keytruda blir ikke innført, hvorav	20 669 979	25 932 643	28 499 981	30 141 671	31 318 848
Legemiddelkostnader i første linje	9 675 144	9 675 144	9 675 144	9 675 144	9 675 144
Legemiddelkostnader i andre linje	10 994 835	16 257 499	18 824 837	20 466 528	21 643 704
Budsjettvirkning av anbefaling	55 509 232	92 764 571	91 148 040	90 484 061	90 034 876
Legemiddelkostnader i første linje	64 808 501	106 309 167	106 309 167	106 309 167	106 309 167
Legemiddelkostnader i andre linje	-9 299 269	-13 544 596	-15 161 127	-15 825 106	-16 274 291

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 93 millioner NOK i budsjettåret med høyest budsjettvirkning, basert på maksimal AUP inkludert mva. Behandling med Keytruda i første linje ved

lokalavansert livmorhalskreft kan føre til besparelser knyttet til behandling med Keytruda i andre linje. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Nye metoder. ID2022_022 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 2025 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xxii/>].
2. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret; 2025.
3. Folkehelseinstituttet. Nøkkeltall for kreft: Livmorhalskreft 2025 [updated 06.06.2025. Available from: <https://www.fhi.no/kreft/nokkeltall/kreftformer/Livmorhalskreft/>].
4. Kreftlex. Symptomer på livmorhalskreft 2025 [Available from: <https://kreftlex.no/no/Livmorhals/BAKGRUNN/Symptomer?CancerType=Livmorhals>].
5. Helsedirektoratet. Gynekologisk kreft - handlingsprogram: 6. Livmorhalskreft (cervixcancer) 2023 [updated 11.04.2023. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/livmorhalskreft-cervixcancer>].
6. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):97-8.
7. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Ecker S, Kroon P, Lindegaard J, et al. 2638 EMBRACE II - a multicenter prospective interventional cohort study on IGRT-IMRT+cisplatin+MR-IGABT in locally advanced cervix cancer: overall results. Radiotherapy and Oncology. 2025;206:S837-S40.
8. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018;9:48-60.
9. European Medicines Agency (EMA). Preparatomtale (SPC) - Keytruda - 25 mg/ ml [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf].
10. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol. 2023;41(36):5505-11.
11. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-55.
12. Nye metoder. ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi 2024 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/cemiplimab-libtayo-indikasjon-iv/>].
13. Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2024;10(2):185-92.
14. European Medicines Agency (EMA) CfMPfHU. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0145. 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
15. Hernández Alava M, S. Pudney, and A. Wailoo, . Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. . Pharmacoeconomics. 2023;41(2):199-207.
16. 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 Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.
17. Colombo N DC, Lorusso D, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos Usta E, Yanez E, Gumus M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouelian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ, Investigators K-. . Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. . N Engl J Med 2021;385(20):1856-67.
18. Canada's Drug Agency L'agence des médicaments du Canada. CADTH Reimbursement Review Pembrolizumab (Keytruda). Therapeutic area: Persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. 2023 [Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0292-Keytruda-Cervical.pdf>].
19. Monk BJ SM, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. . Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27(28):4649-55.
20. Folkehelseinstituttet. Kreftregisterets statistikkbank 2025 [Available from: https://sb.kreftregisteret.no/?sub=incidence_table&lang=no].

21. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):538-47.

Appendiks 1: Andre relevante studier

Oversikt over Keynote (KN)-826

Keynote (KN)-826	
Studie ID	NCT03635567
Design	Fullført, fase III, dobbeltblindet, randomisert multisenter studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne kvinner med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som ikke tidligere hadde mottatt systemisk kjemoterapi og ikke var aktuelle for kurativ behandling (for eksempel kirurgi eller stråling) ble inkludert. Radiosensitiserende kjemoterapi var tillatt. Pasienter måtte ha ECOG funksjonsnivå 0 eller 1. Pasienter med CNS metastaser kunne ikke delta. Studien var stratifisert for: • metastasestatus ved diagnose (ja vs. nei) • bruk av bevacizumab (ja vs. nei) • PD-L1 status (CPS < 1 vs. CPS 1 - < 10 vs. CPS ≥ 10) N = 617 (total randomisert populasjon) n = 548 (populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg i.v. infusjon hver 3. uke (inntil 35 sykluser) + utprøvers valg av kjemoterapi (paklitaksel 175 mg/m ² i.v. infusjon + cisplatin 50 mg/m ² i.v. infusjon ELLER paklitaksel 175 mg/m ² i.v. infusjon + karboplatin AUC 5 i.v. infusjon) hver 3. uke (inntil 6 sykluser) ± bevacizumab 15 mg/kg i.v. infusjon.
Komparator	Placebo i.v. infusjon + utprøvers valg av kjemoterapi (paklitaksel 175 mg/m ² i.v. infusjon + cisplatin 50 mg/m ² i.v. infusjon ELLER paklitaksel 175 mg/m ² i.v. infusjon + karboplatin AUC 5 i.v. infusjon) hver 3. uke (inntil 6 sykluser) ± bevacizumab 15 mg/kg i.v. infusjon.
Primære endepunkter	• Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver • Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	• Objektiv responsrate (ORR) • Responsvarighet (DOR) • Sikkerhet • Helserelatert livskvalitet (HRQoL)
Observasjonstid	Endelig analyse: median 39,1 mnd
Datakutt	Endelig analyse: 03.10.2022

Pasientkarakteristika ved grunnlinje i KN-826

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)		Total (n=548)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age (Years)						
< 50	123	(45.1)	124	(45.1)	247	(45.1)
50 to 64	109	(39.9)	105	(38.2)	214	(39.1)
65 to 74	32	(11.7)	37	(13.5)	69	(12.6)
≥ 75	9	(3.3)	9	(3.3)	18	(3.3)
Mean	51.2		50.7		51.0	
SD	12.0		12.6		12.3	
Median	51.0	-	51.0	-	51.0	-
Range	25 to 82	-	22 to 78	-	22 to 82	-
Geographic region						
Asia Pacific	54	(19.8)	38	(13.8)	92	(16.8)
EU/EMEA	91	(33.3)	98	(35.6)	189	(34.5)
North America	35	(12.8)	38	(13.8)	73	(13.3)
Latin America	93	(34.1)	101	(36.7)	194	(35.4)
ECOG PS						
0	160	(58.6)	148	(53.8)	308	(56.2)
1	111	(40.7)	127	(46.2)	238	(43.4)
2	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Missing	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stage at initial diagnosis ^b						
I	55	(20.1)	48	(17.5)	103	(18.8)
II	76	(27.8)	85	(30.9)	161	(29.4)

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)		Total (n=548)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
III	5	(1.8)	7	(2.5)	12	(2.2)
IIIA	4	(1.5)	7	(2.5)	11	(2.0)
IIIB	41	(15.0)	37	(13.5)	78	(14.2)
IVA	6	(2.2)	3	(1.1)	9	(1.6)
IVB	86	(31.5)	88	(32.0)	174	(31.8)
Disease status at study entry						
Metastatic ^c	56	(20.5)	59	(21.5)	115	(21.0)
Persistent or recurrent with distant metastases	170	(62.3)	156	(56.7)	326	(59.5)
Persistent or recurrent without distant metastases	47	(17.2)	60	(21.8)	107	(19.5)
Histology of subtype						
Adenocarcinoma	47	(17.2)	66	(24.0)	113	(20.6)
Adenosquamous/Both – squamous and adenocarcinoma	13	(4.8)	12	(4.4)	25	(4.6)
Epidermoid carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Undifferentiated carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Squamous cell carcinoma	211	(77.3)	197	(71.6)	408	(74.5)
Bevacizumab use						
Yes	175	(64.1)	171	(62.2)	346	(63.1)
No	98	(35.9)	104	(37.8)	202	(36.9)
PD-L1 status						
1 ≤ CPS <10	115	(42.1)	116	(42.2)	231	(42.2)

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)		Total (n=548)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
CPS ≥10	158	(57.9)	159	(57.8)	317	(57.8)
Prior therapy						
CRT and Surgery	43	(15.8)	48	(17.5)	91	(16.6)
Radiation and Surgery	18	(6.6)	21	(7.6)	39	(7.1)
CRT only	112	(41.0)	103	(37.5)	215	(39.2)
Radiation only	28	(10.3)	21	(7.6)	49	(8.9)
Surgery only	16	(5.9)	23	(8.4)	39	(7.1)
None	56	(20.5)	59	(21.5)	115	(21.0)

Forkortelser: CPS, Combined Positive Score; CRT, chemoradiation; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EMEA, Europe, Middle East and Africa; EU, European Union; ITT, intention to treat; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Note: a Patients in France cannot report race by law.

b Stage at Initial Diagnosis determined using FIGO 2009/ NCCN 2017 criteria. The 2009 version of the TNM and FIGO Staging of Cervical Cancer was the latest version available at the time of KN826 SAP development.

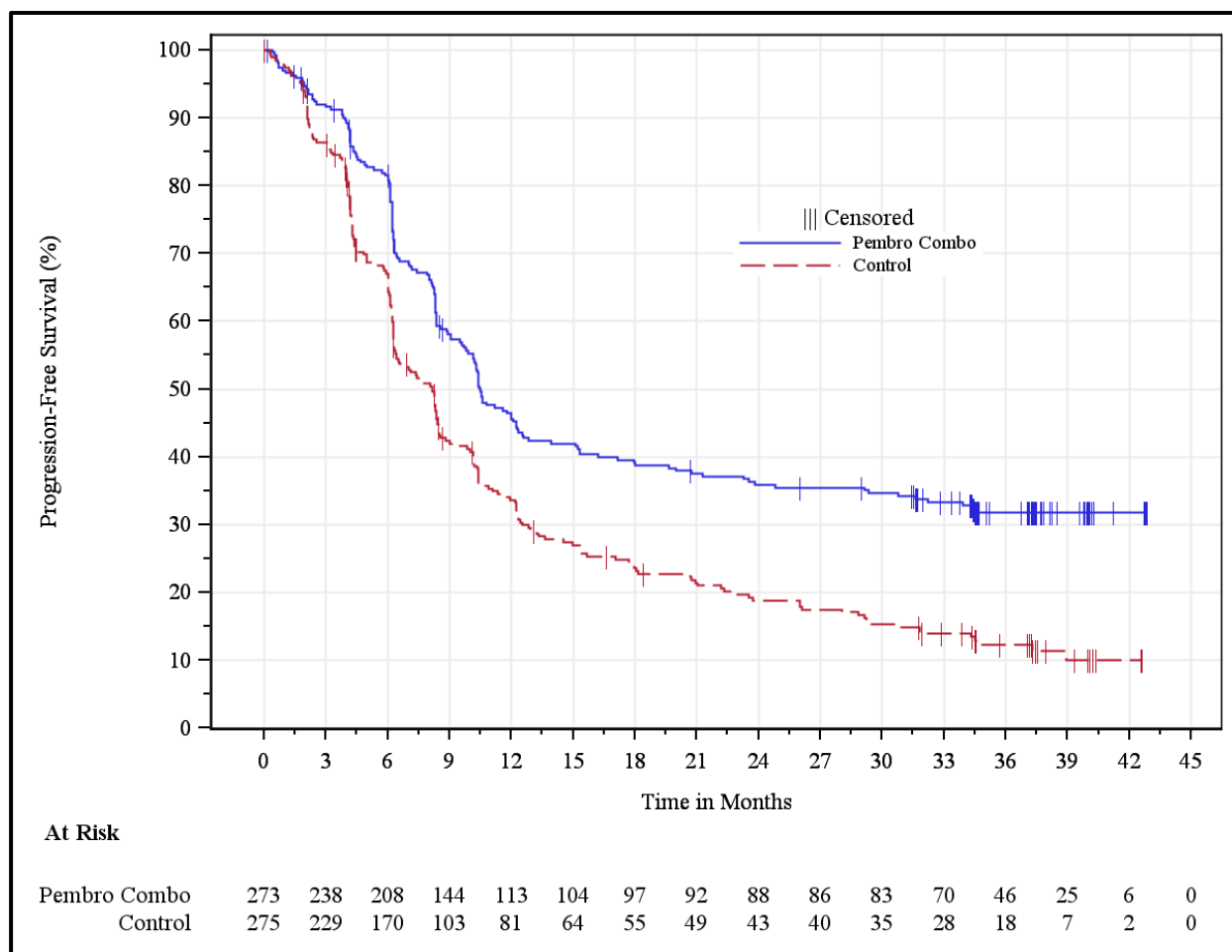
c Metastatic includes patients with para-aortic lymph node involvement. These patients are the patients diagnosed with stage IVB disease and enter the study without any prior treatment for their cervical cancer.

Data cut-off: October 3, 2022

Resultater som gjengis er for populasjonen med CPS ≥ 1 %. Denne subgruppen utgjorde 548 av totalt 617 randomiserte pasienter (89 %). Median observasjonstid ved endelig analyse (datakutt 03.10.2022) var 39,1 mnd.

PFS-resultater fra KN-826

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var et koprimeært endepunkt i KN826. Ved endelig analyse var median PFS 10,5 mnd. (95 % KI 9,7 – 12,3) i pembrolizumab-armen, og 8,2 mnd. (95 % KI 6,3 – 8,5) i placebo-armen, HR 0,58 (95 % KI 0,47 – 0,71). Kaplan-Meier kurver over PFS i KN826 vises i figuren under.



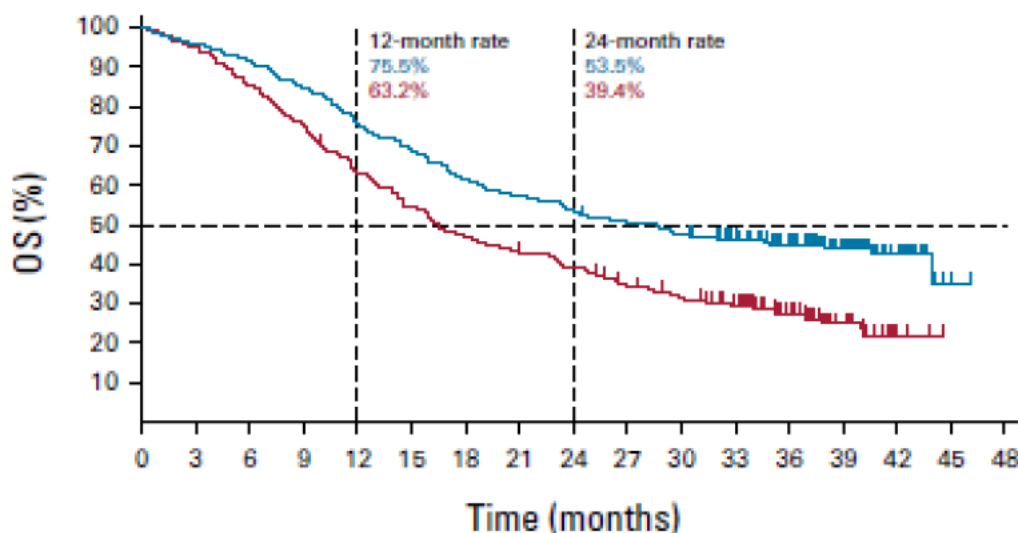
Kaplan-Meier kurver over PFS i KN826 ved endelig analyse, populasjon med CPS ≥ 1 . Kilde: innsendt dokumentasjon.

OS-resultater fra KN-826

Ved endelig analyse var median OS 28,6 mnd. (95 % KI 22,1 – 38,0) i pembrolizumab-armen, mot 16,5 mnd. (95 % KI 14,5 – 20,0) i placebo-armen, HR 0,60 (95 % KI 0,49 – 0,74).

A**OS: PD-L1 CPS ≥ 1 Population**

Treatment Group	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median OS, Months (95% CI)	HR (95% CI)
Pembro + chemo $\pm$ bev	153/273 (56.0)	28.6 (22.1 to 38.0)	0.60 (0.49 to 0.74)
Placebo + chemo $\pm$ bev	201/275 (73.1)	16.5 (14.5 to 20.0)	



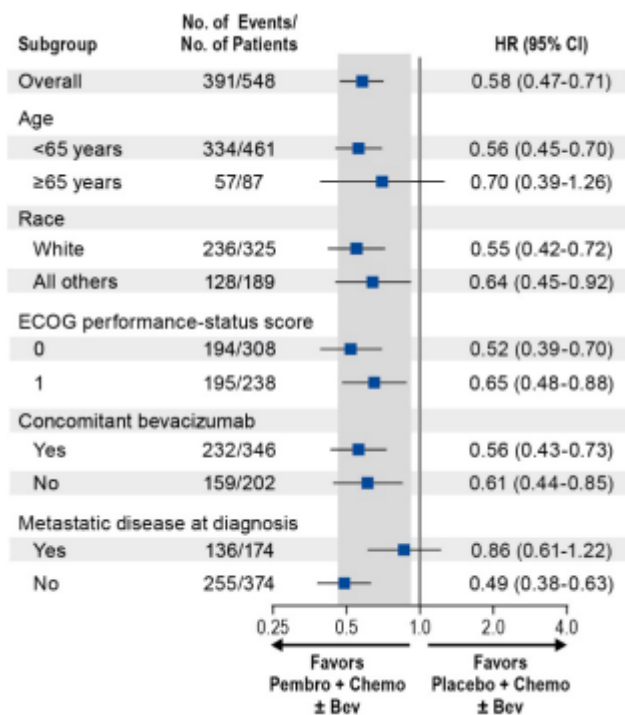
No. at risk:

273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52	22	2	0
275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24	3	0	0

Kaplan-Meier kurver over OS i KN826 ved endelig analyse, populasjon med CPS ≥ 1 . Kilde: (10)

Subgruppeanalyser fra KN-826

Prespesifiserte subgruppeanalyser av PFS fra et tidligere datakutt (mai 2021) viste relativt konsistent effekt i de ulike subgruppene, men det var tendens til bedre effekt av pembrolizumab på PFS hos pasienter uten metastatisk sykdom ved diagnose (HR 0,49, 95 % KI 0,38 – 0,63), sammenlignet med pasienter med metastatisk sykdom ved diagnose (HR 0,86, 95 % KI 0,61 – 1,22). Forest plot vises i figuren under.



Forestdiagram over PFS i protokollspesifiserte subgrupper i KN-826, populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1 .
Kilde:(13)

Appendiks 2: Sammenligning mot EMBRACE I/II

Tabell 45. PFS/DFS i KN-A18 (CRT-arm), EMBRACE 1 og EMBRACE 2. Kilde: innsendt dokumentasjon, (7) (21)

Studie	PFS/DFS 3 år	PFS/DFS 5 år
KN-A18 FIGO 2018 stadium III-IVA, CRT-arm, (95 % CI)	54% (48-59)	-
EMBRACE I FIGO 2009 stadium IIIA (95 % CI)	-	76 % (43-92)
EMBRACE I FIGO 2009 stadium IIIB (95 % CI)	-	59 % (52-66)
EMBRACE I FIGO 2009 stadium IVA (95 % CI)	-	47 % (28-63)
EMBRACE II T3/T4 + T1/T2N1+M1PAO	73 %	68 %
EMBRACE II T1-4 (excT3A), N0/1, M0	80 %	76 %

PFS (progression-free survival): per RECIST 1.1 or histopatologic confirmation (KN-A18)

DFS (disease-free survival: defined as absence of any disease event or death from any cause (EMBRACE I og II)

Tabell 46. OS ved 3 og 5 år i KN-A18 (CRT-arm), EMBRACE 1 og EMBRACE 2. Kilde: innsendt dokumentasjon, (7, 21)

Studie	OS 3 år	OS 5 år
KN-A18 FIGO 2014 stadium III-IVA, CRT-arm, (95% CI)	71 % (65-76)	66 % (59-72)*
EMBRACE1 FIGO 2009 stadium IIIA (95% CI)		76 % (42-91)
EMBRACE1 FIGO 2009 stadium IIIB (95% CI)		64 % (57-71)
EMBRACE1 FIGO 2009 stadium IVA (95% CI)		52 % (33-68)

EMBRACE II T3/T4 + T1/T2N1+M1PAO	84 %	78 %
EMBRACE II T1-4 (excT3A), N0/1, M0	89 %	85 %

*4 år for KN-A18

PFS (progression-free survival): per RECIST 1.1 or histopatologic confirmation (KN-A18)

DFS (disease-free survival: defined as absence of any disease event or death from any cause (EMBRACE I og II)

Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 47. 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: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra KN-A18 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra KN-A18 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Nei

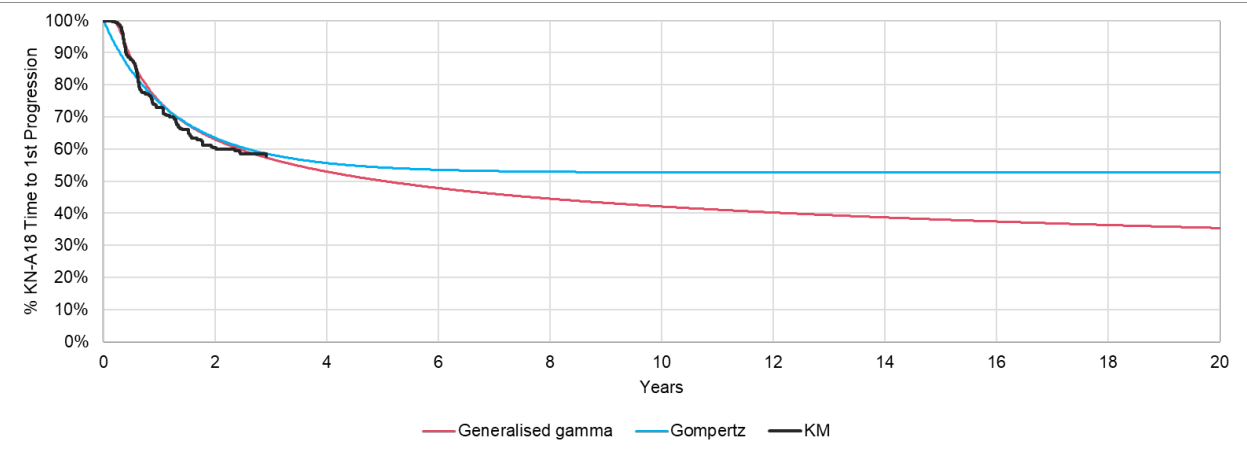
PFS KN-A18

Tabell 48. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTP-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-A18 (FA) (Kilde: MSD)

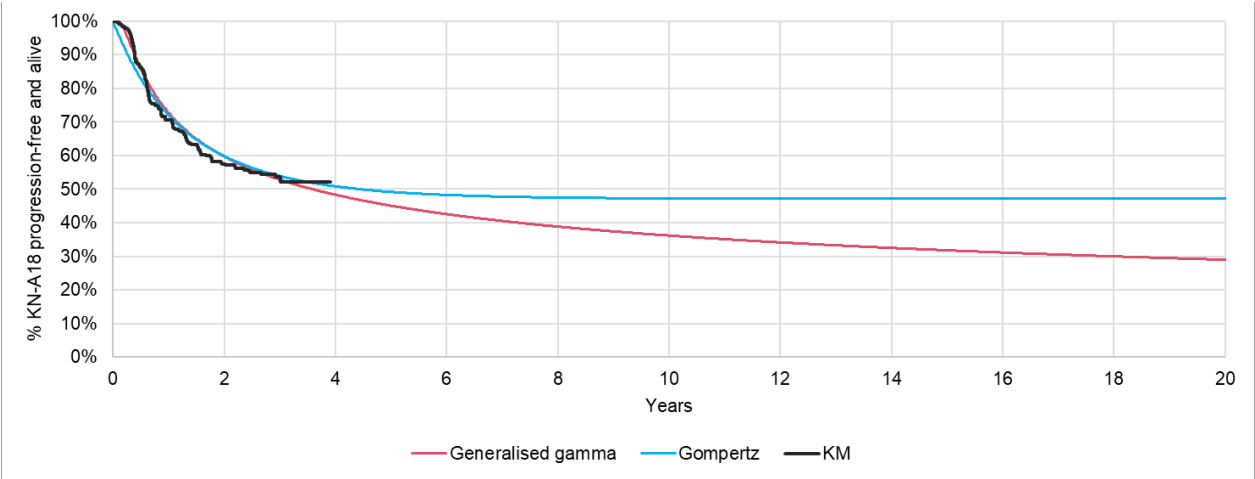
Distribution	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Pembrolizumab with CRT				
Exponential	1133.556	1137.246	5	4
Gamma	1134.969	1142.350	7	7
Generalized gamma	1117.793	1128.864	1	1
Gompertz	1129.259	1136.640	3	3
Log-logistic	1131.590	1138.971	4	5
Log-normal	1124.762	1132.143	2	2
Weibull (AFT)	1134.510	1141.891	6	6
CRT				
Exponential	1535.623	1539.343	6	5
Gamma	1536.367	1543.808	7	7
Generalized gamma	1459.613	1470.774	1	1
Gompertz	1507.073	1514.513	2	2
Log-logistic	1521.353	1528.794	4	4
Log-normal	1507.178	1514.619	3	3
Weibull (AFT)	1534.360	1541.800	5	6
Key: AFT, accelerated failure time; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; CRT, chemoradiotherapy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; FA, final analysis; TTP, time to progression.				

Tabell 49. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-A18 (FA) (Kilde: MSD)

Distribution	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Pembrolizumab with CRT				
Exponential	1313.071	1316.762	5	3
Gamma	1314.956	1322.337	7	7
Generalized gamma	1297.147	1308.218	1	1
Gompertz	1311.009	1318.390	3	4
Log-Logistic	1311.131	1318.512	4	5
Log-Normal	1303.556	1310.936	2	2
Weibull (AFT)	1314.675	1322.055	6	6
CRT				
Exponential	1711.254	1714.975	6	5
Gamma	1711.295	1718.735	7	7
Generalized gamma	1657.601	1668.762	1	1
Gompertz	1682.289	1689.729	3	3
Log-Logistic	1694.331	1701.772	4	4
Log-Normal	1681.401	1688.842	2	2
Weibull (AFT)	1708.849	1716.289	5	6
Key: AFT, accelerated failure time; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; CRT, chemoradiotherapy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; FA, final analysis; PFS, progression-free survival.				



Figur 19. TTP i komparatorarmen fra KN-A18 framskrevet med generalisert gamma sammenlignet med Gompertz



Figur 20. PFS i komparatorarmen fra KN-A18 framskrevet med generalisert gamma sammenlignet med Gompertz

PD1 KN826

Tabell 50. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTP-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD)

Model	AIC	Rank AIC	AIC	Rank AIC
	Pembrolizumab with CRT		CRT	
Hazard K=1	1623.174	7	1963.265	1
Hazard K=2	1611.978	6	1964.414	7
Hazard K=3	1609.428	4	1964.274	5
Odds K=1	1627.870	8	1963.672	4
Odds K=2	1607.797	2	1963.520	2
Odds K=3	1609.337	3	1964.653	8
Normal K=1	1652.483	9	1972.627	9
Normal K=2	1607.261	1	1963.624	3
Normal K=3	1609.856	5	1964.340	6
Key: AIC, Akaike information criterion; CRT, chemoradiotherapy; TTP; time to progression.				

Tabell 51. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD)

Model	AIC	Rank AIC	AIC	Rank AIC
	Pembrolizumab with CRT		CRT	
Hazard K=1	1896.849	7	2213.442	8
Hazard K=2	1876.629	3	2210.166	3
Hazard K=3	1883.028	6	2211.158	4
Odds K=1	1903.041	8	2213.214	7
Odds K=2	1874.324	1	2209.628	2
Odds K=3	1876.795	4	2211.633	6

Normal K=1	1919.359	9	2223.016	9
Normal K=2	1874.701	2	2209.096	1
Normal K=3	1877.693	5	2211.206	5
Key: AIC, Akaike information criterion; CRT, chemoradiotherapy; PFS, progression-free survival.				

PD2 KN826

Tabell 52. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PPS-data for intervensjonsarmen og komparatorarmen i KN-826 (Kilde: MSD)

Distribution	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Pembrolizumab with CRT				
Exponential	1192.636	1195.626	5	5
Gamma	-	-	-	-
Generalized gamma	1168.751	1177.722	1	2
Gompertz	1194.261	1200.241	6	6
Log-logistic	1173.483	1179.464	3	3
Log-normal	1169.446	1175.427	2	1
Weibull (AFT)	1187.771	1193.752	4	4
CRT				
Exponential	1552.732	1556.010	4	3
Gamma	-	-	-	-
Generalized gamma	1548.587	1558.421	2	4
Gompertz	1554.690	1561.247	6	6
Log-logistic	1547.864	1554.420	1	1
Log-normal	1548.608	1555.164	3	2
Weibull (AFT)	1553.277	1559.834	5	5
Key: AFT, accelerated failure time; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; CRT, chemoradiotherapy; PPS, post-progression survival.				

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 53. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 54. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

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

Tabell 55. Sannsynlighet for å oppleve uønskede hendelser per syklus (kilde: MSD)

	Months 0-12		Beyond 12 months	
Adverse event	Pembrolizumab + CRT	CRT	Pembrolizumab + CRT	CRT
Anemia	0,006	0,005	0,001	0,000
White blood cell count decreased	0,006	0,007	0,000	0,000
Neutrophil count decreased	0,004	0,004	0,000	0,000
Lymphocyte count decreased	0,003	0,004	0,000	0,000
Leukopenia	0,002	0,001	0,000	0,000

Neutropenia and/or febrile neutropenia	0,002	0,002	0,000	0,000
Lymphopenia	0,002	0,002	0,000	0,000
Hypokalemia	0,002	0,001	0,000	0,000
Diarrhea, grade 2+	0,006	0,004	0,000	0,000

Appendiks 5: Kostnader

Tabell 56. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i MSDs grunnanalyse

Adverse event	Cost (kr)	Source
Anaemia	9,822.62	ISF 2024 STG-RS04: Pasientadministrert legemiddelbehandling med anemilegemidler
White blood cell count decreased	6,008.52	ISF 2024 DRG 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
Neutrophil count decreased	6,008.52	ISF 2024 DRG 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
Lymphocyte count decreased	6,008.52	ISF 2024 DRG 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
Leukopenia	6,008.52	ISF 2024 DRG 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
Neutropenia and/or febrile neutropenia	47,127.70	ISF 2024 DRG 399: Retikuloendoteliale og immunologiske sykdommer ITAD u/bk
Lymphopenia	6,008.52	ISF 2024 DRG 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
Hypokalaemia	3,899.85	Legemiddelsøk: Potassium Chloride (296,4 kr/1,25) + DMP enhetskostnadsdatabase: intravenous administration cost (3 555 kr x Inflation factor)
Diarrhoea	8,411.93	ISF 2024 DRG 806H: Poliklinisk behandling av mage-tarmlidelser med infusjon av særskilte legemidler

Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med CRT. 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. Kilder for alder er KN-A18-studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁹. 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)¹⁰. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹¹ for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al¹². 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 (16), delt inn i

⁹ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹⁰ 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.

¹¹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹² 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.

aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. 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).

¹³ 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.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König 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.

König 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			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, 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

Vedlegg fra MSD

Oslo, 08.12.2025

Hurtig metodevurdering av ID2024_004: KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.

Takk for en grundig metodevurdering. Vi ønsker å komme med følgende faglige innspill til vurderingen:

1. Norsk pasientrepresentasjon i studien og samsvar med norsk klinisk praksis

Vi vil fremheve at 13 norske pasienter deltok i KEYNOTE-A18-studien. Dette, i en norsk målestokk, høye rekrutteringstallet viser at studieprotokollen er implementerbar i henhold til norsk klinisk praksis, og gir et verdifullt bidrag til vurderingen av behandlingens relevans for norske pasienter. To norske behandlingssteder (HUS og OUS) deltok i rekrutteringen til studien. Dette er 2 av 4 behandlende sykehus i Norge, og dekker >70% av pasientgrunnlaget noe som understreker studiens direkte tilknytning til norsk praksis.

Behandlingsprotokollen i studien, inkludert konkomitant cisplatin og ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi, samsvarer med etablert norsk praksis for kurativ behandling av lokalavansert livmorhalskreft. Norske pasienter ved begge studiestedene og i begge behandlingsarmene mottok strålebehandling i tråd med gjeldende nasjonale retningslinjer, både når det gjelder teknikk og total stråledose.

2. Data fra studien KEYNOTE-826

Når det gjelder bruken av data fra KN-826¹⁷ for å informere overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske modellen, er det korrekt at denne studien omfatter en annen pasientpopulasjon, nemlig pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft, ofte med tidligere behandling. Dette skiller seg fra pasientene inkludert i KN-A18 for behandlingsnaive pasienter med lokalavansert sykdom i en kurativ setting.

Vi ønsker imidlertid å kommentere kritikken om at pasientpopulasjonen fra KN-826 ikke ses som representativ, og at MSD ikke har levert data fra en mer relevant undergruppe. Kategorien som DMP foreslo utelukket for videre analyse, var pasienter med stadium IVB ved klinisk diagnose. Å utelukke denne gruppen ble ikke ansett å ville gi DMP de svarene som søktes, ettersom stadium IVB i KN-826 ikke utgjør en slik entydig eller homogen gruppe. Stadiuminndelingen i KN-826 er fra FIGO 2009, og inkluderer blant annet pasienter med paraaortisk lymfeknuteinvolvering i stadium IVB, en pasientgruppe som i dag ofte behandles med kurativ intensjon. Den gruppen som mest presist kunne informert DMPs modell er derfor ikke hele stadium IVB-populasjonen, men gruppen av pasienter som ved inklusjon i KN-826 ble klassifisert som «metastatic disease at study entry». Denne kategoriseringen omfatter tre undergrupper: (1) metastatic, (2) persistent or recurrent disease with distant metastases, og (3) persistent or recurrent disease without distant metastases. Samtidig er det viktig å presisere at pasientene i undergruppene (2) og (3) – altså de med tilbakevendende eller vedvarende sykdom med

¹⁷ Colombo N, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2021 Nov 11;385(20):1856-67.

eller uten fjernmetastaser – utgjør majoriteten av pasientpopulasjonen i KN-826 (omtrent 80 %). Disse pasientene representerer det nærmeste man kommer et scenario der pasienter med lokalavansert sykdom har progrediert eller fått tilbakefall etter behandling med kjemoradioterapi. Dermed gir KN-826 et relevant datagrunnlag for å modellere sykdomsforløpet etter progresjon i KN-A18, selv om det medfører metodiske utfordringer på grunn av forskjeller i behandlingsintensjon (kurativ vs. palliativ setting), tidligere behandlinger og sykdomsutbredelse.

Vi vil samtidig understreke at det er rimelig å anta at livskvaliteten reduseres ved hver progresjon. Dette har direkte implikasjoner for beregning av kvalitetsjusterte leveår (QALYs), ettersom komparatorarmen har høyere sannsynlighet for progresjon og dermed lavere forventet QALYs sammenlignet med intervensjonsarmen. Dette gir et mer nyansert bilde av nytteverdien av pembrolizumab i tidligere behandlingslinje.

3. Kommentar til immunrelaterte bivirkninger og nytte–risiko-balansen

Det er korrekt at pembrolizumab er forbundet med immunrelaterte bivirkninger, inkludert enkelte som kan være langvarige eller irreversible, slik som endokrine forstyrrelser. Dette er en kjent klasseeffekt for PD-1-hemmere og bør tas i betraktning, særlig i en kurativ setting der pasientene har potensial for langtidsoverlevelse. Data fra KEYNOTE-A18 viser at den ekstra toksisiteten ved pembrolizumab ikke ser ut til å påvirke gjennomførbarheten av standard kjemoradioterapi. Andelen pasienter som fullførte planlagt strålebehandling var høy og sammenlignbar mellom behandlingsarmene, noe som indikerer at kombinasjonen er gjennomførbar og tolererbar i praksis.

Immunrelaterte bivirkninger er generelt håndterbare med etablerte behandlingsalgoritmer, hvor tidlig identifisering og behandling kan redusere risikoen for alvorlige konsekvenser. EMA har med utgangspunkt i data fra studien vurdert nytte–risiko-balansen som positiv. Vi mener derfor at nytte–risiko-forholdet fremstår som akseptabel, og at den dokumenterte kliniske gevinsten veier opp for den økte toksisitetsrisikoen, særlig i lys av sykdommens alvorlighet og det uoppfylte medisinske behovet.

Resultatene fra KEYNOTE-A18-studien viser at tillegg av pembrolizumab ikke har hatt negativ innvirkning på pasientenes helserelaterte livskvalitet.¹⁸ Pasientrapporterte utfall, inkludert helsestatus, fysisk funksjon, symptomer og generell helseopplevelse, viste ingen meningsfulle forskjeller mellom behandlingsarmene. Dette indikerer at pembrolizumab pluss kjemoradioterapi opprettholder pasientenes livskvalitet gjennom behandlingsforløpet, og styrker det kliniske nyttebildet uten å kompromittere pasientens velvære.

4. Behov

Ingen annen immunterapi er ventet godkjent i samme bruksområde for kvinner som i gjennomsnitt ofte er rundt 50 år og ellers først vil kunne motta immunterapi etter påvist metastatisk kreftsykdom. Generelt forverres prognosen jo mer man venter med å introdusere immunterapi. Dette vitner om et stort behov for pembrolizumab i denne indikasjonen. Behandlingsregimet med pembrolizumab som tillegg til dagens standardbehandling har vist forbedret overlevelse og utsatt sykdomsprogresjon. Av sammenlignbare land har Finland, Danmark og Sverige implementert behandlingen i klinisk praksis.

Vi håper disse presiseringene kan bidra til en ytterligere nyansering av metodevurderingen og beslutningsgrunnlaget.

Med vennlig hilsen

Søren Klitkou

MSD (Norge) AS

¹⁸ Randall L, et al. Patient-reported outcomes from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study of pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy in participants with high-risk locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2025 Aug 1;199:88-95.