

Medicinrådets anbefaling  
vedrørende pembrolizumab i  
kombination med platin- og  
fluoropyrimidinbaseret kemo-  
terapi til førstelinjebehandling  
af lokalt fremskredent inoperabelt  
eller metastatisk karcinom i spise-  
røret eller HER2-negativ adeno-  
karcinom i den gastro-esofageale  
overgang, Siewert I, hos voksne  
med PD-L1 CPS  $\geq$  10

# Anl



### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 26. januar 2022

**Dokumentnummer** 131052

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddelfirma** MSD Danmark

**Lægemiddel** Pembrolizumab (Keytruda)

**Indikation** Pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af patienter med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i esophagus (spiserøret) eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang hos voksne med PD-L1 CPS  $\geq$  10

**ATC-nummer** L01XC18

### Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 26. februar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 25. august 2021

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 3. september 2021

Supplerende information fra ansøger modtaget 11. oktober 2021

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 20. december 2021

Rådets anbefaling 26. januar 2022

Sagsbehandlingstid 155 dage (22 uger og 1 dag)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttyperne lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esophageale overgang, Siewert type I, hos voksne med biomarkøren PD-L1 CPS  $\geq$  10.

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab sammen med kemoterapi forlænger patienternes levetid uden væsentlige ekstra bivirkninger i forhold til behandling med kemoterapi alene.

Behandlingen er dyrere end den nuværende. Medicinerådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige set i forhold til effekten, særligt fordi behandlingen medfører en væsentlig forlænget levetid hos en patientgruppe, der har en dårlig prognose. Pembrolizumab bør doseres vægtafhængigt. Medicinerådet anbefaler, at patienterne maksimalt får denne behandling i to år.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi til patienter over 18 år med fremskreden kræft i spiserøret eller mavesunden (overgangen til mavesækken). Derudover er patienterne kendetegnet ved følgende:

- kan ikke opereres/behandles med kurativt sigte, eller sygdommen har allerede spredt sig
- har kræft af den planocellulære type eller af typen HER2-negativ adenocellulær, Siewert I
- har et højt niveau af PD-L1 (*programmed death ligand 1*), der tæller CPS  $\geq 10$  (*combined positive score*).

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS.

## Lokalt fremskredent kræft i spiserør eller overgang til mavesækken, der enten ikke kan opereres, eller som har spredt sig med et PD-L1-niveau på CPS $\geq 10$

I Danmark er ca. 90 patienter årligt kandidater til førstelinje palliativ systemisk behandling af spiserørskræft af typen planocellulær karcinom og 42 patienter med den HER2-negative adenotype. Det vides endnu ikke, hvor stor en andel af danske patienter der har et højt niveau af PD-L1, som tæller CPS  $\geq 10$ . Hvis PD-L1-niveauerne for danske patienter ligner det, der blev fundet i studiet KEYNOTE-590, vil ca. halvdelen have et PD-L1-niveau på CPS  $\geq 10$ . Det betyder, at ca. 66 patienter i Danmark årligt kandiderer til behandlingen.

## Pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi

Pembrolizumab er et humaniseret antistof, der binder til programmed cell death-1-receptoren (PD-1-receptoren) og aktiverer et T-cellemediert respons. Pembrolizumab administreres intravenøst i kombination med kemoterapi (indtil progression eller uacceptabel toksicitet). Doseringen af pembrolizumab er i KEYNOTE-590 som fast dosis på 200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier.

## Nuværende behandling i Danmark

På nuværende tidspunkt er platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi den eneste behandlingsmulighed for patienter, der kandiderer til den ansøgte behandling.

I dansk praksis er der præference for en vægtbaseret dosering af pembrolizumab, hvilket adskiller sig fra KEYNOTE-590, hvor pembrolizumab blev givet som fast dosis. Kemoterapien, der blev anvendt i KEYNOTE-590, afviger ligeledes fra dansk praksis, hvor capecitabin og oxaliplatin (CAPEOX) fortrækkes, mens der i KEYNOTE-590 blev anvendt cisplatin + 5-fluorouracil. Begge typer kemoterapi er platin- og fluoropyrimidinbaseret, og effekten kan sidestilles. CAPEOX er brugt i de sundhedsøkonomiske analyser, da det er mest relevant i en dansk kontekst.



### Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på studiet KEYNOTE-590, som er et randomiseret, dobbeltblindet forsøg med to behandlingsarme. I alt var der 749 patienter inkluderet i studiet, hvoraf halvdelen havde et PD-L1-niveau på  $CPS \geq 10$ . Den ene behandlingsarm blev tildelt pembrolizumab + kemoterapi ( $n=373$ ), mens den anden bestod af placebo + kemoterapi ( $n=376$ ). KEYNOTE-590 havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. 37,3 % af studiepopulationen var kaukasisk, mens 53,9 % var asiater. Resultater fra en mindre post hoc-subgruppeanalyse af patienter fra EU er i overensstemmelse med resultater fra den samlede gruppe.

Blandt de patienter med PD-L1-niveau på  $CPS \geq 10$  efter opfølgning på median 22,6 mdr. blev den samlede overlevelse forlænget med 4,1 mdr. for patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Efter [redacted] mdr. var der [redacted] i live i den behandlingsarm, der fik pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (HR 0,62 (95 % CI 0,49; 0,78)). Tilsvarende var den progressionsfri overlevelse efter opfølgning på median 22,6 mdr. forlænget med 2 mdr. for behandlingsarmen med pembrolizumab + kemoterapi. Efter [redacted] var der [redacted] progressionsfri for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (HR på 0,51 (95 % CI 0,41; 0,65)).

Opgørelsen af bivirkninger og livskvalitet er hovedsageligt baseret på data for den samlede patientpopulation, da tilgængeligheden af data for PD-L1  $CPS \geq 10$  er begrænset. Pembrolizumab + kemoterapi var ikke mere toksisk sammenlignet med kemoterapi alene. Livskvaliteten forblev stabil for begge behandlingsarme (opgjort efter 18 uger).

### Omkostningseffektivitet

Den ansøgende virksomhed har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri og samlet overlevelse estimeret i KEYNOTE-590 samt den rapporterede EQ-5D-5L-data, der blev indsamlet i det første år af studiet. Udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet er modelleret på baggrund af, hvor lang tid patienterne har indtil død. På baggrund af, at der ikke er observeret forskelle i livskvalitet, er nytteværdierne modelleret uafhængigt af behandling.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. På baggrund af Medicinerådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette inkluderede ændringer i fremskrivningen af den samlede overlevelse, dosering af pembrolizumab, kemoterapibehandlingsregime, efterfølgende behandlingslinjer og håndteringen af bivirkninger.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, som er præsenteret i Tabel 1, viser, at ibrugtagning af pembrolizumab + CAPEOX vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). De inkrementelle omkostninger



er i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten drives af den forlængede tid for patienterne i både progressionsfrit og progredieret sygdomsstadie.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser for andre antagelser end de valgte. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.

Som følge af den relativt korte opfølgning i KN-590 er størrelsen på QALY-gevinsten i høj grad bestemt af tilgangen til ekstrapoleringen af de observerede overlevelsedata. Medicinrådet har derfor udført en række følsomhedsanalyser, der estimerer resultaterne ved brug af andre tilgange til ekstrapolation. Særligt valget mellem to parametriske fordelinger til ekstrapolation finder Medicinrådet usikkert. Her viser følsomhedsanalysen – med den anden tilgang til ekstrapolation – at de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY vil stige til ca. [REDACTED] DKK.

Der er ligeledes usikkerhed om estimering af patienternes livskvalitet, som benyttes i beregningen af QALY. Dels anvender ansøger en tilgang, hvor patienternes livskvalitet afhænger af, hvor lang tid patienten har til død, fremfor en traditionel opdeling i sygdomsstadier, dels viser de observerede nytteværdier en bemærkelsesværdig høj livskvalitet patienternes sygdom taget i betragtning. Følsomhedsanalyserne for nytteværdier viser, at resultaterne er relativt robuste over for valg af tilgang til modellering. Hvis livskvalitet i stedet modelleres på baggrund af en opdeling af progressionsfri patienter og progredierede patienter, estimeres således inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er derimod følsomme over for de høje observerede estimater for livskvalitet, hvor en sænkning på 20 % af de estimerede nytteværdier ville betyde inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK. Givet, at der benyttes EQ5D-5L-data med danske præferencevægte, er der få muligheder for at perspektivere nytteværdierne i mangel på publicerede normværdier for den relevante sygdomspopulation.

De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostningerne. Det har derfor stor betydning, om pembrolizumab gives i fast eller vægtbaseret dosis. Hvis pembrolizumab gives som fast dosis, viser følsomhedsanalysen, at de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY vil stige til ca [REDACTED] DKK.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.



**Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med CAPEOX, diskonterede tal**

	Pembrolizumab + CAPEOX	CAPEOX	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	95.209 DKK	48.364 DKK	46.845 DKK
Efterfølgende behandling	2.752 DKK	2.801 DKK	-49 DKK
Patientomkostninger	3.964 DKK	4.103 DKK	-139 DKK
<b>Totale omkostninger</b>			
Totale leveår	<b>1,81</b>	<b>1,09</b>	<b>0,72</b>
<b>Totale QALY</b>	<b>1,57</b>	<b>0,91</b>	<b>0,66</b>

<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår (ICER)</b>	
	Beregnet med AIP: 539.508 DKK
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	
	Beregnet med AIP: 590.823 DKK

### Budgetkonsekvenser

I tilfælde af en anbefaling forventes det, at alle nye patienter vil overgå til behandling med pembrolizumab fra år 2, mens omkring 10 % fortsat vil blive behandlet med CAPEOX i det første år, se Tabel 2. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5, se Tabel 3.

**Tabel 2. Estimat af antal nye patienter**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Pembrolizumab + CAPEOX	59	66	66	66	66
CAPEOX	7	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizu- mab + CAPEOX	0	0	0	0	0
CAPEOX	66	66	66	66	66

**Tabel 3. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■





# Indholdsfortegnelse

<b>Anbefaling</b> .....	<b>2</b>
<b>Opsummering</b> .....	<b>3</b>
<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Baggrund</b> .....	<b>12</b>
1.1 Problemstilling .....	12
1.2 Kræft i mavesæk, mavemund og spiserør .....	12
1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi .....	13
1.4 Nuværende behandling .....	13
<b>2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed</b> .....	<b>16</b>
2.1 Litteratursøgning .....	16
2.2 Kliniske studier: .....	17
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator .....	19
2.4 Population .....	20
2.5 Intervention .....	22
2.6 Komparator .....	23
2.7 Sammenligning af sikkerhed .....	34
2.8 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	35
<b>3. Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>37</b>
3.1 Analyseperspektiv .....	37
3.2 Metode, model og antagelser .....	37
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet .....	39
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	48
3.5 Resultater .....	48
<b>4. Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>53</b>
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel .....	53
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	53
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>54</b>
<b>6. Referencer</b> .....	<b>56</b>
<b>7. Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>59</b>
<b>8. Versionslog</b> .....	<b>60</b>



<b>9.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>61</b>
9.1	Godkendte EMA-indikationer for pembrolizumab .....	61
9.2	Livskvalitet .....	62
9.3	Bivirkninger grad $\geq 3$ .....	63
9.4	Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse .....	65



# Begreber og forkortelser

<b>5-FU:</b>	5-fluoropyrimidin
<b>ARR:</b>	Absolut risikoreduktion
<b>CPS:</b>	<i>Combined positive score</i>
<b>DEGC:</b>	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
<b>DOR:</b>	<i>Duration of Response</i>
<b>DMCG:</b>	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
<b>ECOG:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESMO:</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>ESMO-GI:</b>	<i>European Society for Medical Oncology Gastrointestinal (GI) Cancers</i>
<b>EU:</b>	<i>European Union</i>
<b>Ex-EU:</b>	<i>External to the European Union</i>
<b>GEJ:</b>	Gastroesophageale overgang ( <i>gastro-esophageal junction</i> )
<b>KN-590:</b>	KEYNOTE-590-studiet
<b>LSM:</b>	<i>Least Square Mean</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IQR:</b>	<i>Inter quartile range</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>ORR:</b>	<i>Overall Response Rate</i>
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PD-L1:</b>	<i>Programmed death ligand 1</i>
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>



<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår ( <i>Quality-adjusted life year</i> )
<b>TOT:</b>	Behandlingsvarighed ( <i>time on treatment</i> )
<b>VAS:</b>	Visuel analog skala



# 1. Baggrund

## 1.1 Problemstilling

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i mavemunden (GEJ, *gastroesophageal junction*). Den ansøgte indikation begrænser sig til en subpopulation af patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10 hos voksne. Indikationen har været godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) siden den 20. maj 2021.

Vurderingen er baseret på en ansøgning fra MSD Danmark.

## 1.2 Kræft i mavesæk, mavemund og spiserør

Den øvre gastrointestinale kanal inddeles i spiserøret, GEJ (mavemunden ved overgangen mellem spiserør og mavesæk) samt mavesæk. GEJ kan inddeles anatomisk i Siewert type I (den distale del af spiserøret), Siewert type II (den anatomiske del af selve overgangen mellem spiserør og mavesæk) og Siewert type III (den proksimale del af mavesækken) [1]. I denne vurderingsrapport afgrænses definitionen af spiserørskræft på baggrund af inklusionskriterierne i KEYNOTE-590 (KN-590)-studiet, dvs. som planocellulære og/eller HER2-negative adenokarcinomer i spiserøret + GEJ type 1 (1-5 cm over den anatomiske GEJ-linje) [2].

Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulært karcinom, oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, eller adenokarcinom, ofte lokaliseret distalt i spiserøret, men der findes også tilfælde af adenokarcinomer proksimalt i spiserøret [3]. Kræft i GEJ er primært af typen adenokarcinom [4]. I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af det gastrointestinale system med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [3].

De første symptomer på kræft i spiserøret vil ofte være synkebesvær og eventuelt opkastninger. Der ses ofte kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. De klager ofte over træthed og smerter, og de har muligvis lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [5,6]. Rygning og alkohol er de vigtigste faktorer, som øger risikoen for kræft i spiserøret af den planocellulære type. For adenokarcinomer er det især reflux (spiserørsbrok), Barretts spiserør og høj BMI, som øger risikoen [7].

Spiserørskræft er den 8. hyppigste kræftform. En opgørelse fra 2017 viste, at > 450.000 personer blev diagnosticeret med spiserørskræft på verdensplan [8]. I Danmark er det ligeledes den 8. hyppigste kræftform. Antallet af nydiagnosticerede blev i 2019 opgjort til 1.167 tilfælde af kræft i spiserør, GEJ og mavesæk samlet [3,9]. Mænd udgør en større



andel (76 %) af de nydiagnosticerede tilfælde end kvinder (24 %)[9]. Gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede med spiserørskræft i Danmark i årene 2016-2019 var 70 år [9].

### 1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, også kendt under handelsnavnet Keytruda. Pembrolizumab aktiverer T-cellemedieret respons, herunder anti-tumorrepons, ved at blokere bindingen mellem programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø. Pembrolizumab er godkendt til en lang række andre indikationer inden for kræft (se bilag 9.1) [10]. EMA har godkendt pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi for denne population baseret på et studie, hvor 5-FU + cisplatin er valgt som kemoterapi. Men indikationen er bredere og dækker derfor også CAPEOX, som er den anvendte kemoterapi i dansk praksis (se næste afsnit om nuværende standardbehandling, afsnit 1.4).

Pembrolizumab administreres, jf. EMAs produktresumé, ved 30 minutters intravenøs (i.v.)-infusion af 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge. Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [11]. I Danmark anvender man dog som udgangspunkt pembrolizumab i vægtbaseret dosering, da farmakokinetiske data viser, at der ingen klinisk betydende forskelle er mellem fast dosering og vægtbaseret dosering [12].

### 1.4 Nuværende behandling

I Danmark behandles spiserørskræft på fire afdelinger; Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger har multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling.

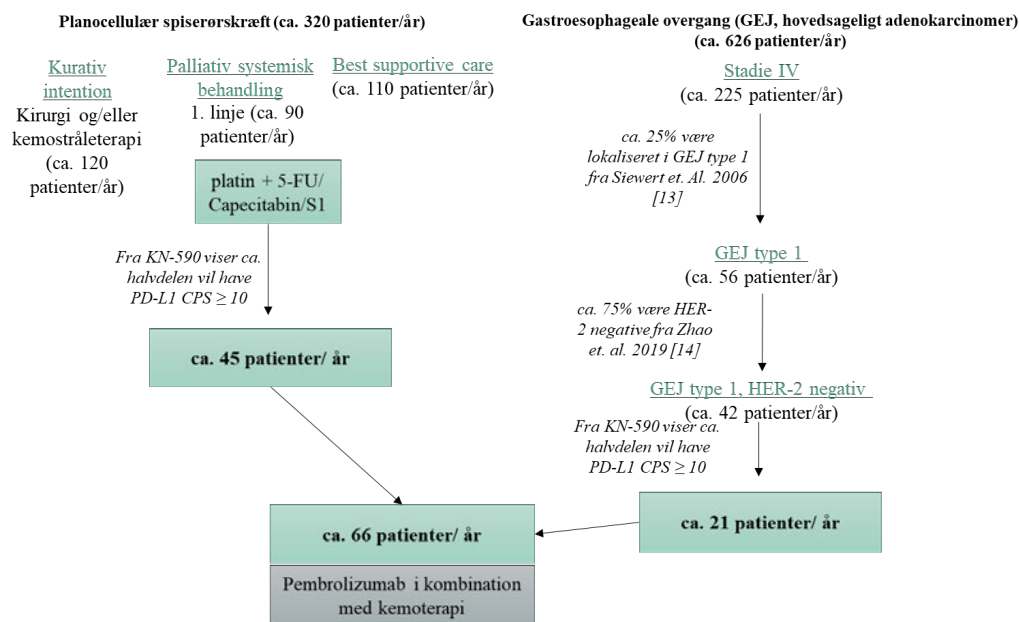
Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppens (DEGC) retningslinier anbefaler, at patienter med lokalavanceret ikke-kurabel eller metastatisk, planocellulær kræft i spiserøret eller HER2-negative adenokarcinomer i spiserør eller GEJ bør tilbydes kemoterapi, enten med to-stof (fluoropyrimidin og platin) eller tre-stof (fluoropyrimidin, platin og taxan), afhængig af patientens almentilstand, tumorstadium, behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske [13]. Standardvalget for fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi har traditionelt set været 5-FU + cisplatin [14], og det er i overvejende grad den behandling, der anvendes i de fleste kliniske studier inkl. KN-590. Nyere studier har vist, at capecitabin (oral fluoropyrimidin) og oxaliplatin (platin) (CAPEOX) er non-inferior sammenlignet med cisplatin og 5-FU [15–17], og CAPEOX anvendes nu i dansk klinisk praksis [13]. Herudover er cisplatin mere nyretoksisk og kræver lang hydrering før og efter behandlingen sammenlignet med oxaliplatin.

Et overblik over den danske patientgruppe, som forventes at være kandidater til behandlingskombinationen med pembrolizumab + kemoterapi er illustreret i figur 1. Det drejer sig om en subpopulation af voksne ( $\geq 18$  år) med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk kræfttilfælde, som enten er planocellulære eller HER2-negative adenokarcinomer, og som har PD-L1 CPS  $\geq 10$ . Estimatet for patientantallet er lavet på baggrund af



DEGCs databaserapport fra 2019 [3], hvor antallet af nydiagnosticerede spiserørs- og GEJ-kræfttilfælde i Danmark var 946 (alle stadier). Heraf var der:

- Af de 320 nydiagnosticerede tilfælde af planocellulær kræft i spiserøret anslår fagudvalget, at ca. 120 blev behandlet med kurativ intention. Heraf fik ca. 40 patienter foretaget kurativt kirurgisk indgreb, og ca. 80 patienter modtog behandling med kurativt intenderet kemoradioterapi. Ca. 110 patienter havde for dårlig almen tilstand til at være kandidater til kemoterapi og fik derfor best supportive care. Samlet anslår fagudvalget derfor, at der årligt er ca. 90 patienter med planocellulær spiserørskræft, der påbegynder palliativ systemisk førstelinjebehandling [5,9].
- 626 tilfælde af GEJ-karcinomer (hovedsageligt adenokarcinomer), heraf ca. 225 i stadie IV. Ud af disse 225 metastaserende adenokarcinomer vil ca. 25 % være lokaliseret i GEJ-type 1 [19], hvilket giver en patientpopulation på 56 patienter. Af disse vil ca. 75 % være HER2-negative [20], svarende til 42 personer.
- Der findes endnu ikke præcise oplysninger for andelen af PD-L1 CPS  $\geq 10$  blandt de danske patienter. Det antages derfor, at andelen svarer til patientandelen fra KN-590, hvor ca. halvdelen havde PD-L1 CPS  $\geq 10$ . På den baggrund vurderes der i dansk klinisk praksis årligt at være 50 % af de 90 patienter med planocellulær spiserørskræft og de 42 patienter med GEJ-karcinomer af type 1. Den danske patientgruppe, som må forventes at kandidere til pembrolizumab-kombinationsbehandlingen, **er således ca. 66 patienter**. Incidens, prævalens og forventede antal patienter i behandlingsgruppen de kommende år er vist i Tabel 4 og Tabel 5. Estimatet tager ikke højde for andelen af patienter med recidiverende uhelbredelig kræft i spiserøret eller GEJ, der kunne være kandidater til behandlingen, idet data herfor ikke er tilgængelige i den nationale kliniske kvalitetsdatabase.



**Figur 1. Oversigt over andel af patienter i dansk klinisk praksis, der årligt kandiderer til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (baseret på antagelsen om, at andelen af danske patienter, der har PD-L1 CPS ≥ 10, svarer til ca. 50 %, som det var for patienterne i KN-590 [21])**

**Tabel 4. Incidens de seneste 5 år**

	2016	2017	2018	2019	2020
Lokalavanceret ikke-resektabel eller metastatisk kræft i spiserøret eller HER2-negative adenokarcinomer i den gastro-esofageale overgang og PD-L1 CPS ≥ 10*	66	66	66	66	66

\*Baseret på antagelserne om, at 50 % af dansk klinisk praksis har PD-L1 CPS ≥ 10.

**Tabel 5. Forventet antal nye patienter i behandlingsgruppen for de kommende år**

	2022	2023	2024	2025	2026
Forventet antal patienter i Danmark til indikationen	33*	66	66	66	66

\*I 2022 vil behandlingen kun være tilgængelig i 2. halvdel af året, hvorfor der er halvt så mange patienter som fra 2022 og frem.





## 2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit beskrives dokumentationen for effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi over for kemoterapi alene samt resultaterne af disse studier. Ekstrapolation af samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse til videre brug i den sundhedsøkonomiske analyse bliver også beskrevet og vurderet.

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at KN-590-studiet er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi alene hos patienter med spiserørskræft. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for hverken intervention eller komparator [2].

Det relevante studie til denne ansøgning er fase 3 KN-590-studiet, NCT-nummer: NCT03189719 [21]. Studiestart var den 25. juli 2017 og slutdato den 2. juli 2020. Data i ansøgningen kommer udelukkende fra "data on file (Clinical Study Report)" [22], EPAR [23] og mundtlige præsentationer med tilhørende abstracts fra de onkologiske konferencer ESMO 2020 [24] og ESMO-GI 2021 [25]. Studiet er efterfølgende blevet publiceret i slutningen af august 2021, og Medicinrådet har derfor medtaget dette som reference i vurderingen [21].

## 2.2 Kliniske studier

Tabel 6. Studiet KN-590

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
KEYNOTE-590 (NCT03189719)	Patienter med lokal-avanceret eller metastatisk spiserørskræft	Pembrolizumab + kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Placebo + kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Overlevelse og progressionsfri overlevelse	Samlet responsrate, varighed af respons, bivirkninger, behandlingsophør grundet bivirkninger og livskvalitet	<i>Clinical Study report</i> [22], <i>EPAR</i> [23], <i>Kato et.al (protocol)</i> [2], <i>konference abstracts</i> [24,25], <i>KN-590-studiet Sun et al. 2021</i> [21]	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, <i>Time on Treatment, relative dose intensity, utilities and disutilities</i>

### 2.2.1 KN-590

KN-590 er et randomiseret, dobbeltblindet studie med to arme. KN-590-studiet havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (5-FU + cisplatin) vs. placebo kombineret med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (5-FU + cisplatin) som beskrevet i Tabel 6 [21].

Inklusionskriterierne for KN-590 var voksne patienter ( $\geq 18$  år) med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk planocellulær kræft i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i GEJ Siewert type I. Alle inkluderede patienter havde en tilgængelig vævsprøve til PD-L1 til immunohistokemisk analyse. Det var et krav, at patienterne var behandlingsnaive, havde ECOG performance status 0 eller 1 og med målbar sygdom, jf. RECIST v. 1.1. Eksklusionskriterierne omfattede blandt andet tidligere behandling for kræftsygdom, resektabel sygdom, aktive CNS-metastaser, meningeal karcinomatose eller aktiv autoimmunsygdom.

Studiet var designet med to primære endepunkter (dual primary-endpoints), hvor studiehypotesen var opfyldt, hvis pembrolizumab + kemoterapi var bedre end placebo + kemoterapi for ét af de primære endepunkter. De primære endepunkter i studiet var *overall survival* (samlet overlevelse) (OS) for de 4 grupper:

- Planocellulære karcinomer med PD-L1 CPS  $\geq 10$
- Planocellulære karcinomer
- PD-L1 CPS  $\geq 10$
- ITT-populationen

Samt *progression free survival* (progressionsfri overlevelse, PFS) for de 3 grupper:

- Planocellulære karcinomer
- PD-L1 CPS  $\geq 10$
- ITT-populationen

Sekundære endepunkter var *overall response rate* (samlet responsrate) (ORR) (pr. RECIST v. 1.1) og *duration of response* (responsvarighed) (DOR) hos *intention-to-treat* (patienter, der initielt tildeles behandling) [ITT]-populationen og også i flere subgrupper. Andre endepunkter var andel af uønskede hændelser, stop af behandling grundet uønskede hændelser og livskvalitet. Analyser var med data cut-off d. 2. juli 2020, med median follow-up af 22,6 mdr. (*inter quartile range* IQR 19,6; 27,1). Det er denne analyse, som ansøgningen er baseret på.

## 2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 7. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets kliniske vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Popula- tion	Nydiagnosticerede patienter med lokalavanceret ikke-resektabel eller metastatisk planocellulær kræft i spiserøret eller HER2-negative adenokarcinomer i GEJ Siewert type I. Den ansøgte indikation begrænser sig til voksne patienter med PD-L1 CPS $\geq$ 10.	Der foreligger kun baseline-karakteristika for den samlede patientpopulation (ITT) og dermed ikke specifikt for subgruppen med PD-L1 CPS $\geq$ 10, som denne vurdering omhandler.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra KN-590.
Interven- tion	Pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (5-FU + cisplatin)	I dansk praksis anvendes primært capecitabin i kombination med oxaliplatin (CAPEOX) i stedet for 5-FU + cisplatin. Effekten af de to regimer vurderes at være ligeværdig.	Pembrolizumab i kombination med CAPEOX benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor effekt antages at være identisk med effekten observeret i KN-590. Det er således kun lægemiddelomkostningerne, der ændres.
Kompara- tor	Platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (5-FU + cisplatin)	I dansk praksis anvendes primært capecitabin i kombination med oxaliplatin (CAPEOX) i stedet for 5-FU + cisplatin. Effekten af de to regimer vurderes at være ligeværdig.	CAPEOX benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor effekt antages at være identisk med effekten observeret i KN-590. Det er således kun lægemiddelomkostningerne, der ændres.
Effekt mål	Samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), livskvalitet (EORTC QLQ, tid til forværring for EORTC QLQ-OES18 og EQ-5D-VAS)	De inkluderede effektmål er klinisk relevante og indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed.	Effektmålene OS og PFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, mens de resterende effektmål ikke indgår. EQ-5D-5L-besvarelser benyttes desuden til at estimere nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

## 2.4 Population

Baselinekarakteristika for KN-590 fremgår af Tabel 8. De to behandlingsarme var sammenlignelige, bortset fra andelen af patienter > 65 år, som var højere i armen med pembrolizumab + kemoterapi (5-FU + cisplatin) vs. placebo + kemoterapi (5-FU + cisplatin). Væsentlige parametre som histologisk subtype, etnicitet, PD-L1-status og ECOG-score var ensartet fordelt mellem grupperne. Den ansøgte indikation begrænser sig til subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq$  10, hvilket indskrænker patientgruppens størrelse til n=186 for pembrolizumab + kemoterapi og n=197 for placebo + kemoterapi. Baselinekarakteristika for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq$  10 er ikke oplyst i ansøgningen og dermed ikke vurderet. Der antages, at patientkarakteristika for patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10 er sammenlignelige med den samlede patientpopulation, og de er tilsvarende sammenlignelige for de to behandlingsarme.

**Tabel 8. Demografi og baselinekarakteristik for ITT-populationen fordelt i behandlingsarme fra KN-590**

Karakteristika, n (%)	Pembrolizumab + kemoterapi n=373	Kemoterapi n=376
Alder, median (min.-maks.), år	64,0 (28-94)	62,0 (27-89)
$\geq$ 65 år	172 (46,1)	150 (39,9)
Mænd	306 (82,0)	319 (84,8)
<i>Fra Asien</i> <sup>†</sup>	196 (52,5)	197 (52,4)
<b>Etnicitet n (%)</b>		
Asiatisk	201 (53,9)	199 (52,9)
Kaukasisk	139 (37,3)	139 (37,0)
Ikke registreret	14 (3,8)	15 (4,0)
Amerikansk-indiansk	9 (2,4)	12 (3,2)
Amerikansk-afrikansk	5 (1,3)	2 (0,5)
Anden	5 (1,3)	9 (2,3)
<b>ECOG Performance Status n (%)</b>		
0	149 (39,9)	150 (39,9)
1	223 (59,8)	225 (59,8)
2	1 (0,3)	1 (0,3)

Karakteristika, n (%)	Pembrolizumab + kemoterapi n=373	Kemoterapi n=376
<b>Primær diagnose (%)</b>		
Planocellulær	274 (73,5)	274 (72,9)
Adenokarcinom	99 (26,5)	102 (27,1)
Adenokarcinom i spiserøret	58 (15,5)	52 (13,8)
Siewert type 1 GEJ adenokarcinom	41 (11,0)	50 (13,3)
<b>Sygdom status n (%)</b>		
Metastatisk	344 (92,2)	339 (90,2)
Lokalt fremskredent inoperabelt	29 (7,8)	37 (9,8)
<b>PD-L1 Status n (%)</b>		
CPS ≥ 10	186 (49,9)	197 (52,4)
ESCC	143 (38,3)	143 (38,0)
Adenokarcinom	43 (11,5)	54 (14,3)
CPS < 10	175 (46,9)	172 (45,7)
ESCC	121 (32,4)	126 (33,5)
Adenokarcinom	54 (14,4)	46 (12,2)
Ikke oplyst	12 (3,2)	7 (1,9)

\*Lande i Asien inkluderede: Kina, Hong Kong, Japan, Korea, and Taiwan

### Medicinerådets vurdering af studiepopulationen

Medicinerådet bemærker, at der i dansk klinisk praksis endnu ikke rutinemæssigt evalueres PD-L1-status for denne type patienter, og vi ved derfor ikke, hvor stor en andel der reelt har PD-L1 CPS ≥ 10. Derudover har danske patienter typisk en anelse højere gennemsnitsalder (omkring 68-70 år). Det bemærkes endvidere, at etniciteten i dansk klinisk praksis i overvejende grad er kaukasier. I KN-590 var 37,3 % af studiepopulationen kaukasisk, mens 53,9 % af patienterne var asiater. Dette kan være problematisk, da der er indikationer for, at asiater kan have større effekt af PD-1/PD-L1-hæmmere sammenlignet med kaukasiere generelt set [26]. Ansøger har derfor vedlagt resultater for EU-subpopulationen, da denne hovedsageligt består af kaukasiere (n=114, hvoraf kun n=57 har PD-L1 CPS ≥ 10). Denne subgruppeanalyse indikerer, at kaukasiske patienter tilsvarende har gavn af behandlingen. Hazard ratio for OS var helt sammenlignelig for alle patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 og EU-subgruppen med PD-L1 CPS ≥ 10, HR=0,62 (95 % CI 0,49; 0,78) vs. HR=0,6 (CI og p-værdi ikke tilgængelig) [23]. For PFS for EU subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 10 var HR 0,48, og HR for den samlede population med PD-L1 CPS > 10 var 0,51 (95 % CI 0,41; 0,65) [23]. Da EU-populationen med PD-L1 CPS > 10 udgør 7,6 % af det samlede antal patienter fra KN-590, anvendes disse data ikke videre til at estimere effekten

af behandlingen på grund af høj usikkerhed, men de indikerer, at betydningen af patienternes etnicitet i denne sammenhæng er begrænset. EMA har ligeledes belyst problematikken og er nået frem til, at effekten af pembrolizumab ser ud til at være drevet af PD-L1-ekspressionen og ikke af etnicitet, region eller histologi [22]. Det bakkes op af andre studier, som peger på en klasseeffekt ved behandling med checkpoint-inhibitorer i første linje hos patienter med spiserørs- og GEJ-kræft kombineret med et højt PD-L1-udtryk. I CheckMate 649 var hovedparten af de inkluderede patienter (76 %) af anden etnicitet end asiatiske. Her var konklusionen, at checkpoint-inhibitoren nivolumab i kombination med kemoterapi forbedrede overlevelsen sammenlignet med kemoterapi alene [27]. Ligeledes var der i CheckMate 648-studiet, ikke forskel mellem OS for asiater vs. ikke-asiater [28]. Samlet set kan det ikke estimeres, i hvilket omfang etnicitet påvirker effekten af pembrolizumab.

## 2.5 Intervention

Den ansøgte intervention svarer til den anvendte i KN-590, dvs. pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, som gives indtil progression eller toksicitet. Doseringen fremgår af Tabel 9. Som det fremgår af tabellen, er den valgte platin- og fluoropyrimidinbaserede kemoterapi i KN-590 5-FU + cisplatin. Dette adskiller sig fra dansk klinisk praksis som beskrevet under afsnit 1.4 Nuværende behandling, hvor CAPEOX er det foretrukne behandlingsvalg for platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi.

**Tabel 9. Dosering for den ansøgte behandlingskombination svarer til den anvendte i KEYNOTE-590-studiet**

Interventionsarm for KEYNOTE-590		Dansk klinisk praksis
Lægemiddel:	Dosis:	
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier	2 mg/kg i.v. hver 3. uge (vægtbaseret)
Platinbaseret kemoterapi	Cisplatin: 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 3. uge i op til 6 serier	Capecitabin: 2.000 mg/m <sup>2</sup> , hver 3. uge på dag 1-14
fluoropyrimidinbaseret kemoterapi	5-flourouracil: 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. på dag 1-5 hver 3. uge i op til 35 serier	Oxaliplatin: 130 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske analyse antaget, at pembrolizumab gives som fast dosis på 200 mg hver 3. uge i op til 35 serier. Det stemmer overens med administrationen i KN-590 og produktresuméet fra EMA [11]. I Danmark doseres pembrolizumab oftest baseret på patientens vægt. Ansøger har derfor inkluderet muligheden for at vælge en vægtbaseret dosering for pembrolizumab. Doseringen af platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi antages at være tilsvarende doseringerne, der blev givet i KN-590 men vil i dansk klinisk praksis blive baseret på CAPEOX i stedet for 5-FU + cisplatin.

### Medicinerådets vurdering af interventionen

Det vurderes, at effekten af CAPEOX kan sidestilles med 5-FU + cisplatin, jf. DEGCs retningslinier [13]. Medicinerådet ændrer derfor interventionen i den sundhedsøkonomiske analyse til pembrolizumab + CAPEOX. Alle effektinput og bivirkninger i den sundhedsøkonomiske analyse bygger på data fra interventionsarmen i KN-590, og den eneste betydning, ændringen har for analysen, er lægemiddelomkostningerne forbundet med de to regimer, hvilket gælder for både intervention og komparator.

De danske kliniske retningslinjer på området [3] indeholder endnu ikke anbefalinger af vægtbaseret vs. fast dosis. Data fra andre onkologiske indikationer har vist, at vægtbaseret dosering af pembrolizumab på 2 mg/kg har samme effekt som en fast dosis på 200 mg [29]. Farmakokinetiske data fra SmPC viser, at effekten er sammenlignelig for den faste dosis sammenholdt med den vægtbaserede. Den vægtbaserede dosis er således implementeret i praksis inden for andre sygdomsområder (malignt melanom, kolorektalkræft, hoved- og halskræft samt ikke-småcellet lungekræft), og der foreligger her overbevisende farmakokinetiske data, der viser, at eksponeringen ved brug af de vægtbaserede regimer er tilsvarende flat dose-regimerne [29]. Fordelen ved at anvende vægtbaseret dosis frem for flat dose er, at mængderne herved kan reduceres for en stor andel af patienterne. Det er en fordel både i forhold til nedbringelse af risikoen for toksicitet (særligt for små/spinkle patienter, hvor dosis bliver reduceret mest) og af økonomiske hensyn.

Den vægtbaserede dosis med 2 mg/kg hver 3. uge vil formentlig blive praksis for denne indikation, og den sundhedsøkonomiske hovedanalyse er således baseret på dette, mens der er lavet en følsomhedsanalyse med udgangspunkt i produktresumeeet, hvor pembrolizumab gives som fast dosis på 200 mg hver 3. uge.

## 2.6 Komparator

Platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er den nuværende standardbehandling for patienterne i dansk klinisk praksis og ligeledes komparatoren i KN-590. De anvendte doser i KN-590 er baseret på 5-FU + cisplatin, mens CAPEOX benyttes i dansk klinisk praksis (Tabel 10).

**Tabel 10. Dosering for komparator i KN-590 og behandling i dansk klinisk praksis**

KN-590-komparator: Cisplatin + 5-flourouracil	Dansk klinisk praksis: Capecitabin + oxaliplatin
Lægemiddel og dosis:	
Cisplatin: 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 3. uge i op til 6 serier	Capecitabin 2.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 3. uge på dag 1-14
5-flourouracil: 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. på dag 1-5 hver 3. uge i op til 35 serier	Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> p.o. hver 3. uge

I ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske analyse sammenlignes pembrolizumab i kombination med 5-FU + cisplatin og placebo + 5-FU + cisplatin.



### Medicinerådets vurdering af komparator

Komparatoren i KN-590 adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPEOX er det foretrukne behandlingsvalg (som beskrevet under afsnit 1.4 Nuværende behandling). Effektmæssigt forventes de to typer af platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi at være sammenlignelige. I den sundhedsøkonomiske analyse ændres komparatoren derfor fra 5-FU + cisplatin til CAPEOX.

#### 2.6.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

##### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra KN-590-studiet for hhv. ITT-populationen og patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10. Analysen af primære og sekundære effektmål var for hele ITT-populationen og til dels for PD-L1 CPS  $\geq$  10. Uønskede hændelser er opgjort for patienter, der har fået mindst én dosis af intervention eller komparator. Kaplan-Meier-estimatoren er anvendt til estimering af OS og PFS og stratificeret *Cox proportional hazards*-model-ler til estimering af *hazard ratios* (HR) og 95 % *konfidensintervaller* (CI) [21].

##### Vurdering af ansøgers analyse

Analysen af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene er udelukkende baseret på subgruppeanalysen for patienter med karcinomer, hvor PD-L1 CPS  $\geq$  10, da indikationen begrænser sig til denne population i overensstemmelse med EMAs anbefaling [22].

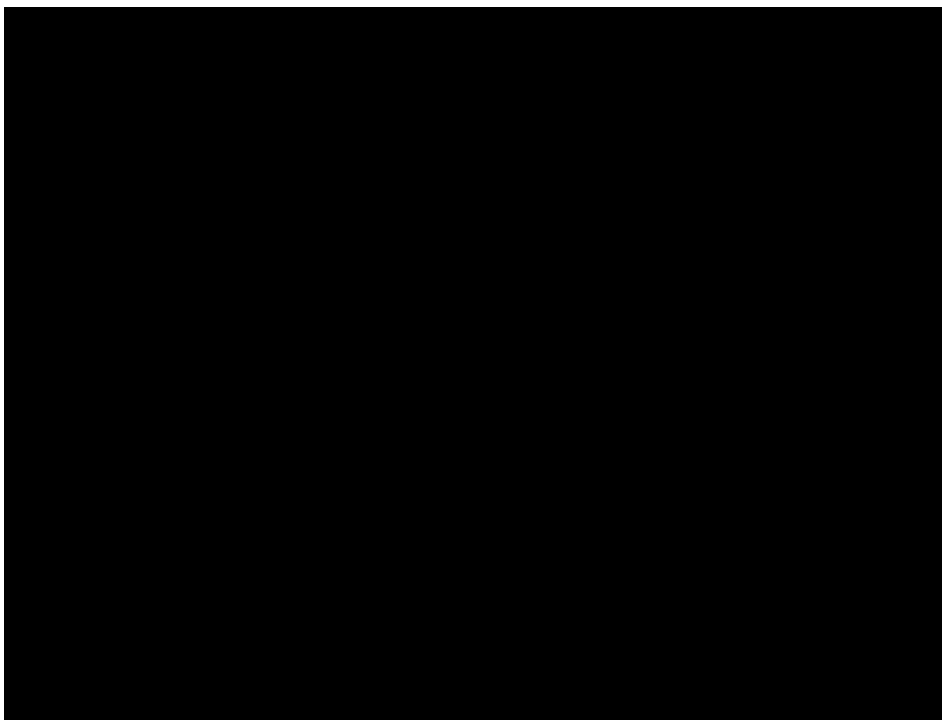
#### 2.6.2 Samlet overlevelse (Overall Survival, OS)

OS-analysen blev foretaget for ITT-populationen med PD-L1 CPS  $\geq$  10. Den mediane opfølgningstid var 22,6 mdr. (IQR: 19,6;27,1).

Den mediane OS var på 13,5 mdr. (95 % CI 11,1; 15,6 mdr.) for pembrolizumab + kemoterapi (5-FU + cisplatin) vs. 9,4 mdr. (95 % CI 8,0; 10,7) for placebo + kemoterapi (5-FU + cisplatin) (Forskel: 4,1 mdr). Cox-regressionen gav en HR på 0,62 (95 % CI 0,49; 0,78). Resultaterne kan ses i Tabel 11.

**Tabel 11. Median OS i KN-590 for patientpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq$  10[23,24]**

	Median OS (95 % CI)	Forskel i median OS	HR for OS (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=186)	13,5 mdr. (95 % CI 11,1; 15,6)		0,62
Placebo + kemoterapi (n=197)	9,4 mdr. (95 % CI 8,0; 10,7)	4,1 mdr.	(95 % CI 0,49; 0,78)



Efter 12 og [redacted]. var forskellen i OS mellem pembrolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi hhv. 16,7 % [redacted] som det fremgår af Tabel 12.

**Tabel 12. Overlevelseshæder i KN-590 for patientpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 10 [22,23]**

	OS-rate vedr. 12 mdr. (95 % CI)	Forskel i OS-rate vedr. 12 mdr.	OS-rate vedr. 24 mdr. (95 % CI)	Forskel i OS-rate vedr. 24 mdr.
Pembrolizumab + kemoterapi (n=186)	53,8 % (95 % CI 46,3; 60,6)	16,7 % ARR*	[redacted]	[redacted]
Placebo + kemoterapi (n=197)	37,1 % (95 % CI 30,3; 43,8)		[redacted]	[redacted]

\*ARR: Absolut risikoreduktion.

### Medicinerådets vurdering af den samlede overlevelse

KN-590 viste en forskel i median OS på 4,1 mdr. (HR 0,62 (95 % CI 0,49; 0,78)) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi efter en median opfølgningstid på 22,6 mdr. i gruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 10. Andelen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 10, som var i live efter 24 mdr., var [redacted] højere hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi.

Medicinerådet vurderer, at overlevelseshæder fra KN-590 ud fra den beskrevne patientpopulation forventes at være nogenlunde sammenlignelige med en dansk klinisk kontekst, hvorfor den kan anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Det vurderes ligeledes, at den observerede overlevelse i komparatorarmen er sammenlignelig med nuværende

dansk klinisk praksis. I DEGCs årsrapport fra 2019 ses andelen af patienter i live et år efter første systemiske, palliative behandling i Danmark at være 34,5 % [9], hvilket korrelerer fint med komparatorarmen i KN-590 på 37 %.

Ansøgers analyse tager udgangspunkt i antagelsen om, at pembrolizumab gives i kombination med 5-FU og cisplatin. Som beskrevet i afsnit 1.4 vil man i dansk praksis anvende CAPEOX i stedet for 5-FU og cisplatin. Da Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler er effektmæssigt ligeværdige, vurderes det at være uproblematisk at anvende OS-data fra KN-590.

#### **Ekstrapolering af overlevelsedata i den sundhedsøkonomiske analyse**

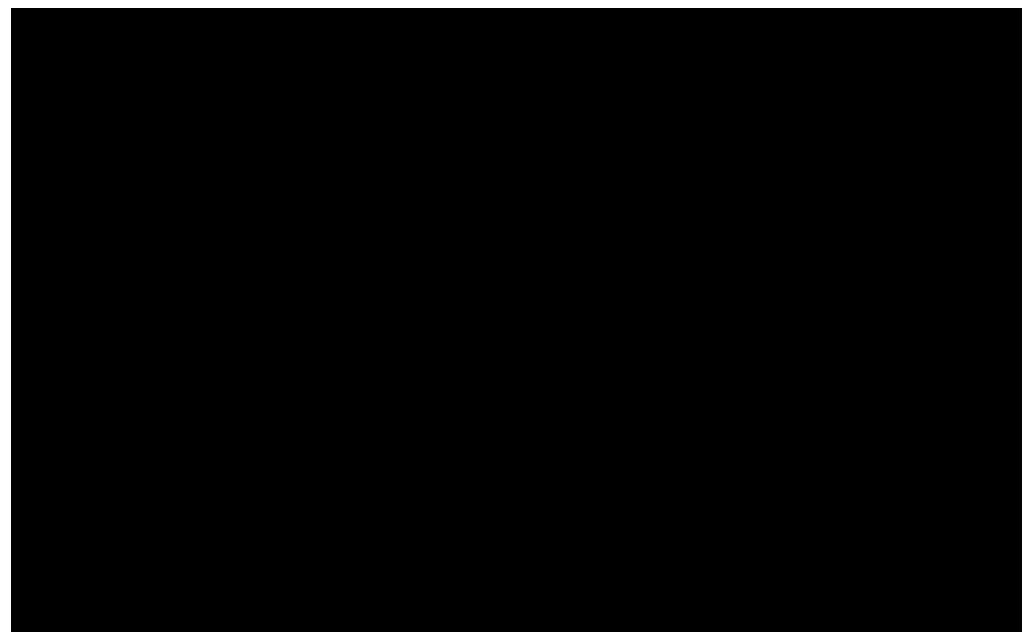
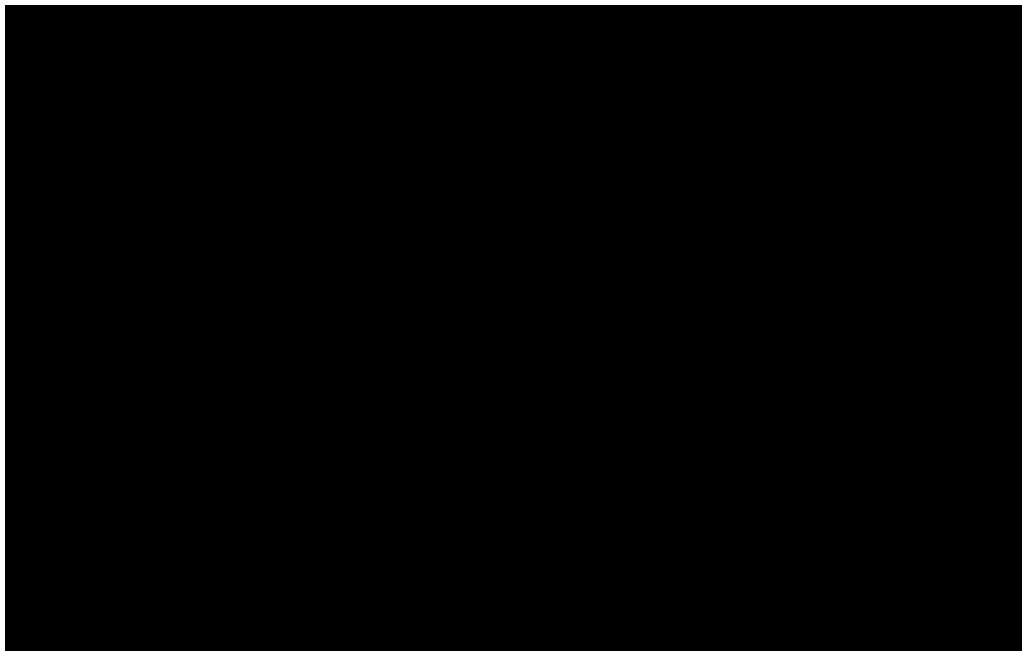
I den sundhedsøkonomiske analyse skal de samlede forventede gevinster i sundhed, levetid og omkostninger forbundet med at anvende pembrolizumab + CAPEOX estimeres, hvilket kræver, at de observerede OS-data fra KN-590 ekstrapoleres. Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, indsendt forskellige ekstrapolationer baseret på en række standardparametriske modeller. Ansøger anvender en *stykvis* tilgang, hvor den første del af OS-kurven er baseret på observeret data (Kaplan-Meier), hvorefter der fra et cut-off (uge 40) ekstrapoleres ved brug af en log-normal fordeling. Denne tilgang er valgt for begge arme.

Ansøgers model giver mulighed for at vælge at basere ekstrapoleringen af OS-data på de parametriske modeller alene, dvs. fra uge 0, men ansøger argumenterer for, at denne tilgang giver et dårligt fit på data, da den modellerede overlevelse i så fald estimeres systematisk lavere end de observerede data i de første 8 mdr. Derfor vurderer ansøger, at det er mest hensigtsmæssigt at anvende en *stykvis* tilgang.

Ansøger har desuden undersøgt cut-offs ved uge 32 og 40, hvorfra den parametriske model anvendes til at ekstrapolere ud over det observerede data. På baggrund af statistiske tests (Chow tests) argumenterer ansøger for, at et cut-off ved uge 40 passer bedst med data, mens der ved et senere tidspunkt er for få patienter i live og dermed for lidt data at basere modellen på. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede OS-data med en log-normal fordeling giver både et statistisk godt fit og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede overlevelse. Ifølge ansøger har internationale kliniske eksperter vurderet, at ved behandling med pembrolizumab kombineret med kemoterapi kan det forventes, at 5-års-overlevelsen vil ligge højere end 10 %.

■■■■ viser OS-kurver for pembrolizumab + kemoterapi ved anvendelsen af forskellige parametriske modeller sammenholdt med den observerede OS-kurve. ■■■■ OS-kurver for kemoterapi alene samt den observerede OS-kurve ved anvendelsen af forskellige parametriske funktioner.

Sammenlignet med kemoterapi alene var der flere patienter i live ved cut-off for pembrolizumab + kemoterapi, hvorfor der er større variation i ekstrapoleret data for sidstnævnte som følge af den parametriske model, der vælges.



På baggrund af ansøgers valg af tilgang til ekstrapolation og parametrisk model estimeres den gennemsnitlige overlevelse for patienter, der modtager pembrolizumab + kemoterapi, til [redacted] mens den for patienter, der modtager placebo + kemoterapi, estimeres til [redacted]

**Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse**

Det har stor betydning for den estimerede gennemsnitlige overlevelse, om ekstrapolering af observeret OS-data laves på baggrund af en *stykvis* tilgang eller en parametrisk model alene. Medicinrådet accepterer ansøgers valg af *stykvis* tilgang og det valgte cut-off ved uge 40, da Medicinrådet er enig i, at kurver, der kun baseres på en parametrisk model, har et dårligt visuelt fit på det observerede data. Betydningen af at anvende et cut-off ved uge 32 undersøges i en følsomhedsanalyse.

Ca [redacted] patienterne i pembrolizumab-armen var fortsat i live efter 36 måneder i det KM-data ansøgers analyse baseres på, og der ses variation i de forskellige ekstrapolerede kurveforløb. Valg af parametrisk funktion til ekstrapolering af OS-data for pembrolizumab + kemoterapi har derfor stor betydning for den estimerede gennemsnitlige overlevelse [redacted] patienterne var i live i komparatorarmen ved det anvendte data-cut i denne arm, og der ses derfor mindre variation i de forskellige kurveforløb.

Medicinrådet er uenig i ansøgers valg af parametrisk model til ekstrapolering af observeret data. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk ekspertise, at der ikke vil være nogen patienter i live efter 10 år, uanset hvilken behandling patienterne modtager. Da dette er tilfældet med log-normal-fordelingen, vurderer Medicinrådet, at ansøgers ekstrapolering overestimerer den gennemsnitlige overlevelse. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk ekspertise, at ekstrapolering med Weibull-modellen eller en eksponentiel model repræsenterer et mere plausibelt forløb for denne patientpopulation. Den eksponentielle kurve ser ud til at overestimere overlevelsen en smule mellem måned 10 og 20, men kan potentielt afspejle et mere realistisk billede ift. andelen af patienter i live omkring måned 120 (år 10), da ingen patienter estimeres at være i live her med denne model. Statistisk har Weibull-modellen et lidt bedre fit end den eksponentielle model, når det vurderes ud fra *Akaike Information Criterion (AIC)*-værdierne og *Bayesian Information Criterion (BIC)*-værdierne, men denne forskel vurderes at være ubetydelig, især når der ekstrapoleres så langt ud over det observerede data. Da der er usikkerhed om, hvorvidt Weibull-modellen eller den eksponentielle model giver den bedste repræsentation af overlevelsen, præsenterer Medicinrådet resultater ved brug af begge modeller. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes Weibull-modellen, mens der præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor den eksponentielle model anvendes. Begge analyser repræsenterer realistiske scenarier og bør derfor tillægges ligelig opmærksomhed.

Medicinrådet vurderer ikke, at der er nogen kliniske argumenter for, at de parametriske modeller bør variere mellem de to arme. Derfor anvendes også Weibull-modellen til ekstrapolering af observeret OS-data for komparatorarmen. Valget af parametrisk model til ekstrapolering af observeret OS-data for kemoterapi har mindre betydning for estimeringen af den gennemsnitlige overlevelse.

Ved brug af Medicinrådets antagelser ved ekstrapolering af observeret OS-data ift. ansøgers valg reduceres den estimerede gennemsnitlige overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi således fra [redacted] til [redacted] ved brug af Weibull-modellen i stedet for log-normal, mens den for placebo + kemoterapi reduceres fra [redacted] til [redacted].

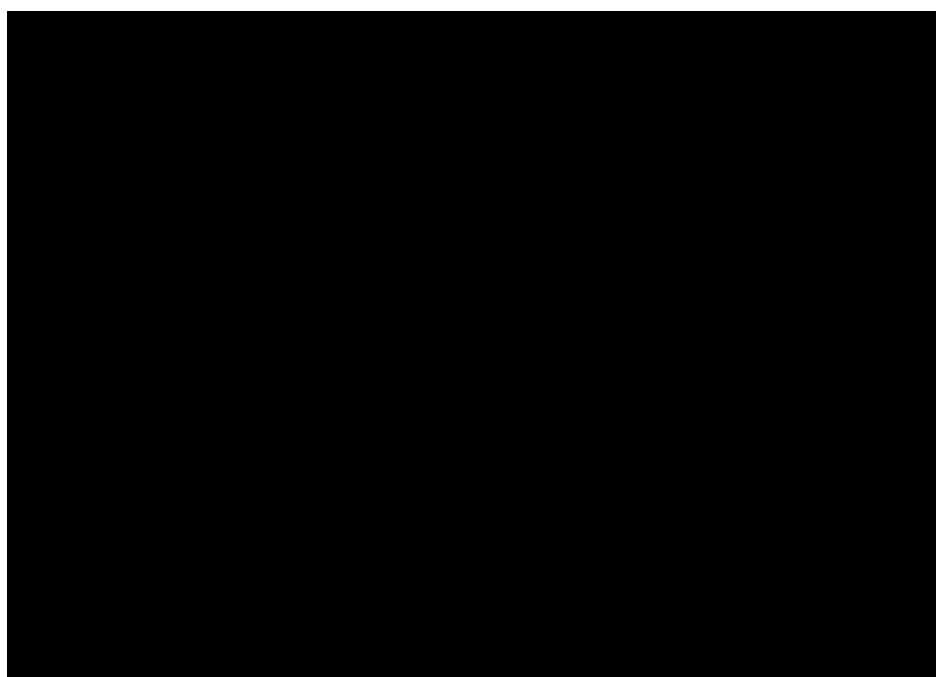
### 2.6.3 Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival, PFS)

PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 eller død. PFS blev registreret for den samlede ITT-population med en median opfølgningstid på 22,6 mdr. (IQR: 19,6-27,1 mdr.). Resultaterne fremgår af Tabel 13, hvoraf median PFS for subpopulationen med PD-L1 CPS > 10 var 7,5 mdr. (95 % CI 6,2; 8,2 mdr.) for pembrolizumab + kemoterapi (5-FU + cisplatin) vs. 5,5 mdr. (95 % CI 4,3; 6,0 mdr.) for placebo + kemoterapi (5-FU + cisplatin). Cox-regressionen gav en statistisk signifikant HR på 0,51 (95

% CI 0,41; 0,65). Efter 12 og 18 mdr. sås en absolut forskel i PFS-rate for de to behandlingsarme på hhv. [redacted] til fordel for behandlingen med pembrolizumab + kemoterapi (se Tabel 14)[22–24].

**Tabel 13. Median PFS i KN-590 for patientpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 10 [23,24]**

	Median PFS (95 % CI)	Forskel i median PFS	HR for PFS (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=186)	7,5 mdr. (95 % CI 6,2; 8,2)	2 mdr.	0,51 (95 % CI 0,41; 0,65)
Placebo + kemoterapi (n=197)	5,5 mdr. (95 % CI 4,3; 6,0 mdr.)		



**Tabel 14. PFS-rater i KN-590 for patientpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 10 [22]**

	PFS-rate vedr. 12 mdr. (95 % CI)	Forskel i PFS-rate vedr. 12 mdr.	PFS-rate vedr. 18 mdr. (95 % CI)	Forskel i PFS-rate vedr. 18 mdr.
Pembrolizumab + kemoterapi (n=186)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Placebo + kemoterapi (n=197)	[redacted]		[redacted]	

\*ARR: Absolut risikoreduktion.

### Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

KN-590 viste en forskel i median PFS på 2 mdr. (HR 0,51 (95 % CI 0,41; 0,65)) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi efter en median opfølgningstid på 22,6 mdr. i gruppen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10. Andelen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10, som var progressionsfri efter 18 mdr., var [REDACTED] højere hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi.

Som beskrevet for den samlede overlevelse forventes resultaterne fra KN-590 at være overførbare til dansk klinisk praksis og dermed den sundhedsøkonomiske analyse.

### Progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

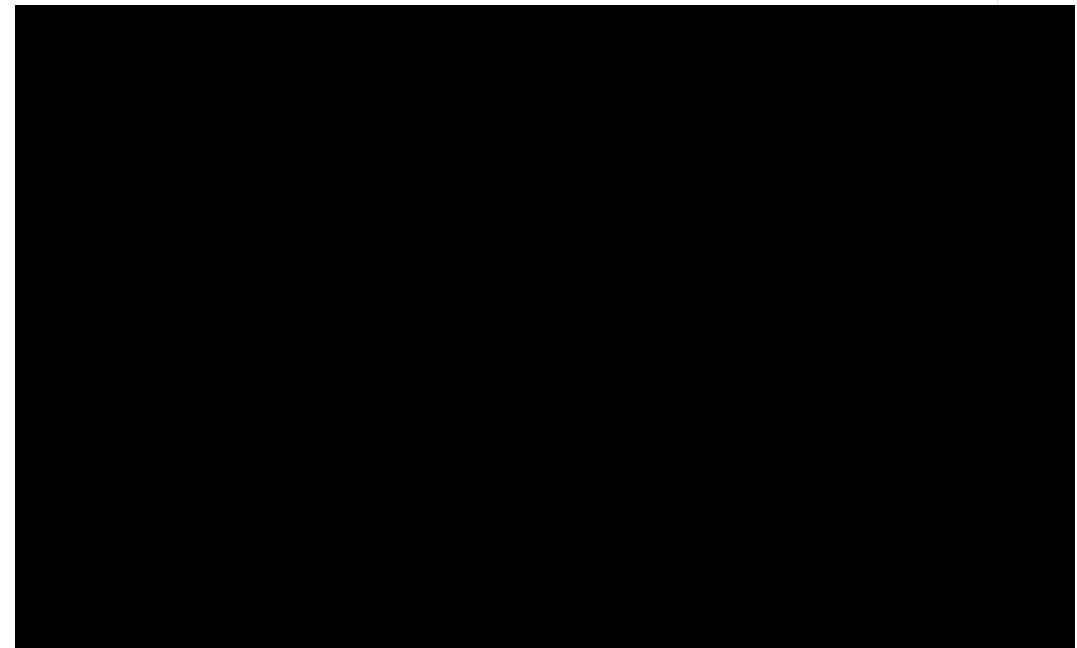
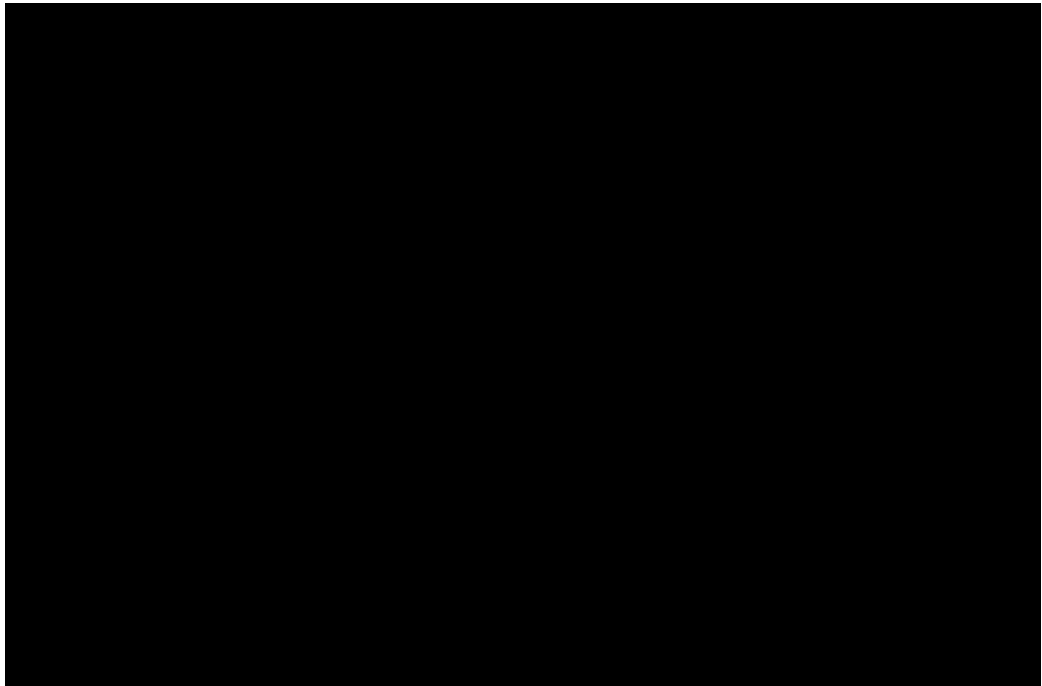
Ansøgers analyse tager udgangspunkt i antagelsen om, at pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi (5-FU og cisplatin). Som beskrevet i afsnit 2.6 vil man i dansk praksis anvende CAPEOX i stedet for 5-FU og cisplatin. Da Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler er effektmæssigt ligeværdige, vurderes det at være uproblematisk at anvende PFS-data fra KN-590.

I den sundhedsøkonomiske analyse skal de samlede forventede gevinster i sundhed, levetid og omkostninger forbundet med at anvende pembrolizumab + kemoterapi (CAPEOX) estimeres, hvilket kræver, at de observerede PFS-data fra KN-590 ekstrapoleres. Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, indsendt forskellige ekstrapolationer baseret på en række standardparametriske modeller. Ansøger anvender en *stykvis* tilgang, hvor den første del af PFS-kurven er baseret på observeret data (Kaplan-Meier), hvorefter der fra et cut-off ved uge 10 og frem ekstrapoleres ved brug af en log-normal model. Denne tilgang er valgt for begge arme.

Ansøgers model har ikke muligheden for at vælge at basere ekstrapoleringen af observeret PFS-data udelukkende på en parametriske model. Ansøger argumenterer for, at det er mest hensigtsmæssigt at anvende en *stykvis* tilgang, da der fra randomiseringen og frem til uge 10 er en større andel patienter, der progredierer, og der ses derfor et mere stejlt fald i KM-kurven på dette tidspunkt. Som følge deraf vil den parametriske form af data være forskellig før og efter uge 10, hvorfor man bør anvende KM-data i starten af kurveforløbet.

Til ekstrapolering af det observerede PFS-data anvender ansøger log-logistic-modellen, idet ansøger argumenterer for, at modellen har det bedste statistiske fit baseret på AIC- og BIC-værdierne og visuel inspektion. Derudover har internationale kliniske eksperter vurderet, at kurven er klinisk plausibel. Dette gør sig gældende for begge arme.

[REDACTED] viser PFS-kurver for pembrolizumab + kemoterapi ved en *stykvis* tilgang og anvendelsen af forskellige parametriske modeller, mens [REDACTED] viser PFS-kurver for placebo + kemoterapi.



På baggrund af ansøgers valg af tilgang til ekstrapolation og parametrisk model estimeres den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse for patienter, der modtager pembrolizumab + kemoterapi, til ■■■ mdr., mens den for patienter, der modtager placebo + kemoterapi, estimeres til ■■■■

**Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse**

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af en *stykvis* tilgang og cut-off ved uge 10. Medicinrådet vurderer, at PFS-data er relativt modne, da ca. ■■■ af patienterne fra pembrolizumab-armen fortsat var progressionsfri og i live efter 36 uger i det KM-data som ansøgers analyse baseres på, mens det gjorde sig gældende for ca. ■■■ af patienterne i



komparatorarmen. Der ses derfor minimal variation i de forskellige ekstrapolerede kurveforløb, som ikke har væsentlig betydning for analysens resultat. Medicinrådet vurderer, at alle de undersøgte kurveforløb kan være klinisk plausible, og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg af parametrisk model.

#### 2.6.4 Livskvalitet

I KN-590 er forskellen i livskvalitet mellem behandlingsarmene undersøgt med forskellige måleredskaber. Ved brug af henholdsvis *European Organisation for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30)-spørgeskemaet, EORTC *oesophagael cancer module* (QLQ-OES18) og baseret på EQ-5D. QLQ-OES18 er et mål for tid til forværring (opgjort frem til uge 18). EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-OES18 er sygdomsspecifikke mål for livskvalitet, men er medtaget her, da de udgør et mere nuanceret sygdomsspecifikt mål for livskvalitet. EQ-5D VAS er et generisk livskvalitetsinstrument og giver patientens perspektiv for det overordnede helbred uanset sygdom. Måleredskaberne anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. For alle måleredskaber indikerer en høj score god livskvalitet.

Data for EQ-5D-5L-spørgeskemaet fra KN-590 er anvendt til at estimere *utilities* (helbredsrelateret livskvalitet) i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3.

Hovedparten af resultaterne for livskvalitet er endnu ikke opgjort for PD-L1-subpopulationen, men kun for den samlede studiepopulation. Resultaterne blev præsenteret på ESMO-GI-kongressen i 2021, men er endnu ikke publiceret. Ansøger har derfor sendt data fra abstrakt [25] og *Clinical Study Report* [22].

#### **EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life-score**

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner. Spørgeskemaet er sammensat af *multi-item*-skalaer og enkelte elementer med scorer på 15 underskalaer (fra 0 til 100). En underskala er *Global Health Status/Quality of Life*, og effekten af behandling fra denne underskala er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 18 og uge 60. Data fremgår af Tabel 15 og er angivet som *Least Square (LS) Means*, dvs. forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater. Svarprocenten var  $\geq 90\%$  ved baseline og uge 18.

**Tabel 15. EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life-score, Least Square Means (LSM) ved baseline for ITT-populationen efter 18 og 60 uger**

	EORTC-QLQ-C30, LSMs fra baseline til uge 18 (95 % CI)	Forskel uge 18 (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=356)	[REDACTED]	-0,10 point (95 % CI -3,40; 3,20)
Placebo + kemoterapi (n=355)	[REDACTED]	
	EORTC-QLQ-C30, LSM fra baseline til uge 60 (95 % CI)	Forskel uge 60 (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=356)	[REDACTED]	[REDACTED]
Placebo + kemoterapi (n=353)	[REDACTED]	

\* Ved uge 60 var der [REDACTED] respondenter [REDACTED] var i live) i behandlingsarmene pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi.

Ved uge 18 sås ikke statistisk signifikant forskel i EORTC-QLQ-C30. Forskellen ved 60 uger lå på 5 point til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [22,25] (CI og p-værdi ikke tilgængelig). For subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq$  10, forskel mellem arme var -1,77 point (95 % CI -6,7; 3,17), efter 18 uger. Data for 60 uger er ikke beskrevet i detaljer, men ESMO-GI-abstractet viser en kurve, hvor forskellen er ca. 5-7 point, se bilag 9.2, Figur B [25].

#### Tid til forværring i EORTC QLQ-OES18

QLQ-OES18 indeholder 18 spørgsmål, der er specifikke for kræft i spiserøret, med 6 enkelte elementer og 12 *multi-item*-skalaer for symptomer. Skalaen går fra 0 til 100. Der var ingen forskel mellem de to arme (HR 1,03 (95 % CI 0,80;1,32)) for tid til forværring efter 18 uger. For smertepåvirkning alene var HR 0,69 (95 % CI 0,51; 0,95) i pembrolizumabs favør. Bilag 9.2 viser grafer for de forskellige opførelser. Der er ligeledes en kurve for PD-L1 CPS  $\geq$  10, hvor det fremgår, at data her er sammenlignelige med den samlede ITT-population, selvom det endnu ikke er opgjort i detaljer.

#### EQ-5D-5L VAS

EQ-5D-5L (som evaluerer mobilitet, self-care, vanlig aktivitet, smerte/ubehag, angst/depression) er målt vha. en visuel analog skala (fra 0 til 100) og opgøres som gennemsnitlig ændring fra baseline efter 18 uger.

I pembrolizumab-armen ses en ændring opgjort i LS Means på -2,29 (29 (95 % CI -4,35; -0,24) vs. -3,49 (95 % CI 5,61; 1,37) for placebo + kemoterapi. Forskellen mellem behandlingerne er 1,20 (95 % CI -1,61; 4,01) til pembrolizumab-armens fordel (se Tabel 16).

**Tabel 16. Ændringen i EQ-5D VAS for ITT-populationen fra baseline til 18 uger**

	n	LSM (95 %CI)	Forskel i LSM (95 %CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	367	-2,29 (-4,35; -0,24)	1,20 (-1,61; 4,01)
Placebo + kemoterapi	359	-3,49 (-5,61; -1,37)	

### Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Størstedelen af analyserne for livskvalitet er baseret på hele ITT-populationen, mens det er sparsomt, hvad der foreligger på PD-L1 CPS  $\geq$  10-subpopulationen. Dog antyder kurverne for EORTC-QLQ-C30 LS Means og QLQ-OES18, at der ikke er væsentlige forskelle på livskvaliteten sammenlignet for patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10 sammenlignet med ITT-populationen. Det vurderes, at der ikke er væsentlige forskelle mellem pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + i løbet af de opgjorte 18 ugers opfølgningstid. Opfølgningstiden for livskvalitet er meget kort, særligt set i lyset af, at behandlingen gives i op til 7,7 mdr. i pembrolizumab- + kemoterapiarmen og 5,8 mdr. i kemoterapiarmen alene.

## 2.7 Sammenligning af sikkerhed

I KN-590 er bivirkninger opgjort for patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin (*as-treated*-population og ikke ITT-populationen). Dette var tilfældet for 370 patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi og 370 patienter, der blev behandlet med placebo + kemoterapi. Den mediane opfølgningstid for bivirkninger var 22,6 mdr. (IQR 19,6-27,1 mdr). Den gennemsnitlige behandlingstid for grupperne er forskellig med længere behandling for pembrolizumab + kemoterapi med 7,7 mdr. (mellem 0,03 og 26,02 mdr. og i gennemsnit 11,0 cyklusser) vs. 5,8 mdr. (mellem 0,10 og 26,58 mdr. og i gennemsnit 8,5 serier) for placebo + kemoterapi.

Opgørelsen af bivirkninger er hovedsageligt baseret på data fra den samlede patientpopulation, da tilgængeligheden af data for PD-L1 CPS  $\geq$  10 er begrænset. Data for både den samlede patientpopulation (Tabel A) og de tilgængelige data fra subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq$  10 (Tabel B) for grad  $\geq$  3 bivirkninger fremgår af bilag 9.4.

Der ses ingen forskel på grad  $\geq$  3 bivirkninger for patienter i pembrolizumab + kemoterapi-behandling (85,9 %) sammenlignet med placebo + kemoterapi (83,2 %). Den relative risiko er beregnet til 1,03 (95 % CI 0,97; 1,1) (se Tabel 17).

De hyppigste ( $\geq$  5 %) grad 3-5 bivirkninger rapporteret i de to behandlingsgrupper er nedsat antal neutrofile leukocytter (24,1 % vs. 17,3 %) samt anæmi (17,0 % vs. 21,9 %) og neutropeni (14,6 % vs. 16,5 %) for henholdsvis pembrolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi [23] (se bilag 9.3, Tabel A). Der var en højere andel med nedsat antal hvide blodlegemer (9,2 % vs. 4,9 %) samt stomatitis (5,7 % vs. 3,8 %) i pembrolizumab-gruppen. For de hyppigste ( $\geq$  5 %) grad 3-5 bivirkninger for subpopulationen med PD-L1 CPS  $\geq$  10 se bilag 9.3 Tabel B. Bivirkninger af særlig interesse, uanset sværhedsgrad, for den samlede patientpopulation fremgår af bilag 9.3 Tabel C [21].

**Tabel 17. Alle grad  $\geq 3$  bivirkninger for KN-590-patienter, der har fået mindst en dosis studiemedicin [23]**

	Gennemsnitlig behandlings- længde	All-cause grad $\geq 3$ bivirkninger	Forskel i all-cause grad $\geq 3$ bivirkninger (95 % CI)	RR* (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=370)	7,7 mdr. (SD* 6,48)	85,9 %	2,7 % (95 % CI 7,9; 2,4)	1,03 (95 % CI 0,97; 1,1)
Placebo + kemoterapi (n=370)	5,8 mdr. (SD* 4,76)	83,2 %		

\*RR: Relativ risiko; \*SD: Standard deviation.

Incidensen af alvorlige hændelser (SAE) var ens i de to behandlingsarme med 55,4 % for pembrolizumab + kemoterapi vs. 55,1 % for placebo + kemoterapi [23]. Den hyppigst rapporterede af de mest alvorlige bivirkninger var pneumoni (henholdsvis [redacted]). Den største forskel blev observeret for pneumonitis med [redacted] % [redacted] for pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi [22]. Dødsfald i forbindelse med bivirkninger blev rapporteret i henholdsvis pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene hos 28 (7,6 %) vs. 38 (10,3 %) af patienterne [23].

#### Medicinerådets vurdering

Resultaterne fra KN-590 indikerer, at både pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi alene var forbundet med en høj andel af  $\geq 3$  bivirkninger, men tillæg af pembrolizumab til kemoterapi ser generelt ikke ud til at være forbundet med en øget toksicitet af klinisk betydning. Af bivirkningstabellen fremgår det, at der er meget få behandlingsrelaterede (pembrolizumab-relaterede) dødsfald og numerisk flere i armen for kemoterapi alene, omend resultatet ikke er statistisk signifikant. Med det forelæggende data ser bivirkningsprofilerne ud til at være uafhængig af PD-L1-status. I ansøgningen er bivirkninger opgjort på baggrund af data fra KN-590, hvor den platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er baseret på 5-FU + cisplatin. Dansk klinisk praksis adskiller sig fra KN-590 ved at bruge kemoterapien CAPEOX frem for 5-FU + cisplatin. Det har indflydelse på bivirkningsprofilen, da oxaliplatin og cisplatin er forskellige, hvad angår bivirkninger med en lavere incidens af grad 3-4 neutropeni, alopeci, nyrepåvirkning og tromboemboli ved oxaliplatin, men højere incidens af grad 3-4 diarré og neuropati [30]. Da bivirkningsprofilerne er forskellige, men bivirkningerne er ens i sværhedsgrad, og lægemidlerne er ligestillet i de danske kliniske retningslinjer, er det i de kliniske retningslinjer specificeret, at der skal tages højde for patientpræference i forhold til valg af behandling i samråd med den behandlende onkolog [13].

## 2.8 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

KN-590-studiet er overordnet set af god kvalitet, og samtlige effektmål har lav risiko for bias. Dog er der risiko for unøjagtigheder for de rapporterede effektestimater, idet ansøgningen udelukkende er baseret på et enkelt studie: KN-590.

Studiepopulationen ligner på de fleste parametre de danske patienter – de er dog lidt yngre, og hovedparten (54 %) er asiater. Der er ikke fremsendt baselinekarakteristik for subgruppen af patienter med PD-L1 CPS  $\geq$  10. Disse forhold udgør en usikkerhed vedr. overførbareheden af studieresultaterne til danske forhold. [26].

I KN-590 er den valgte kemoterapi 5-FU + cisplatin, men i dansk praksis er CAPEOX standardvalget for denne type patienter. Det vurderes dog, at effekten er sammenlignelig.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapien CAPEOX sammenlignet med behandling med kemoterapien CAPEOX alene.

Som beskrevet i afsnit 2.5 og 2.6 er CAPEOX valgt for både intervention og komparator fremfor 5-FU + cisplatin, som var komparator i KN-590 og i ansøgers analyse, da man i dansk praksis oftest anvender CAPEOX. Medicinrådet vurderer, at 5-FU + cisplatin og CAPEOX er ligeværdige behandlingsregimer i forhold til effekt, hvorfor effektestimater fra KN-590 kan benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse for intervention såvel som komparator.

### 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 30 år. Ansøger argumenterer for, at dette er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger inkluderes, da gennemsnitsalderen for PD-L1-positive patienter i KN-590 var 61,9 år ved behandlingsstart.

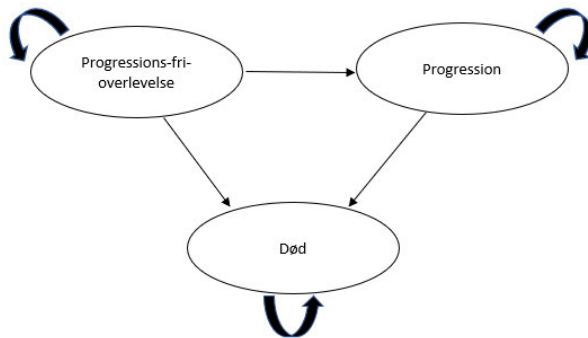
Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %.

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. analyseperspektiv, men ændrer tidshorisonten til 15 år. Denne ændring foretages som følge af vurderingen af, at ingen patienter vil være i live i længere tid end 10 år som beskrevet i afsnit 2.6.2, hvorfor en tidshorisont på 15 år er tilstrækkelig.

### 3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger anvender en *partitioned survival model*, der består af tre sygdomsstadier, som patienterne bevæger sig imellem i takt med sygdommens progression. Ansøgers model indeholder sygdomsstadierne progressionsfri overlevelse (PFS), progression og død, se Figur 8.

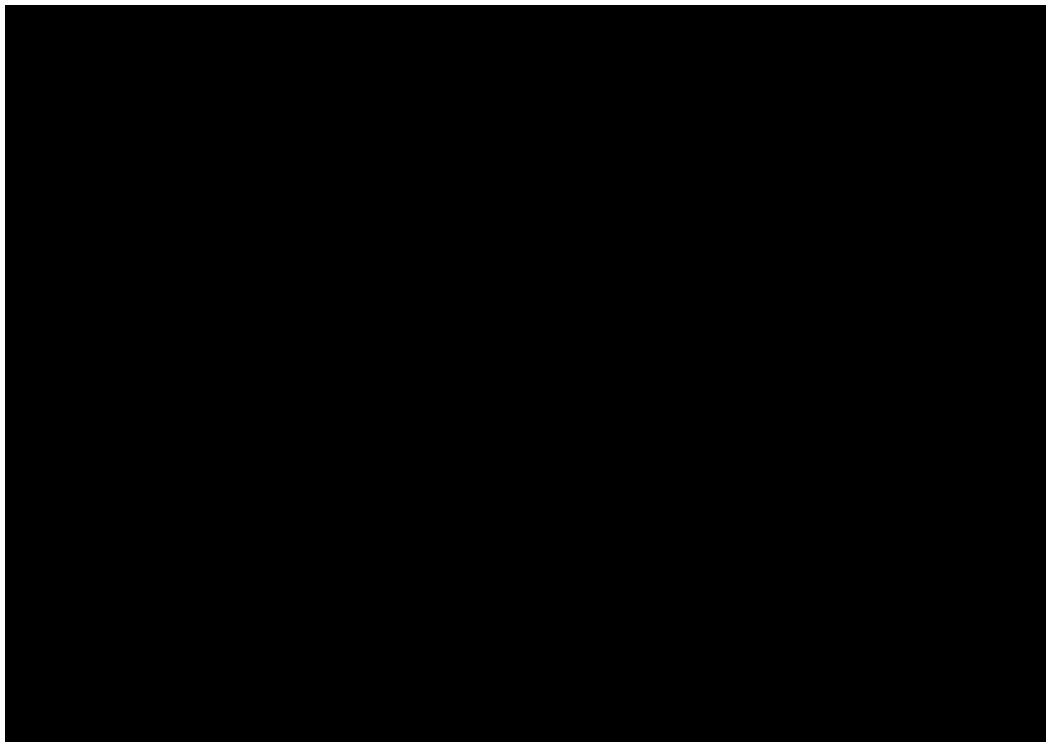


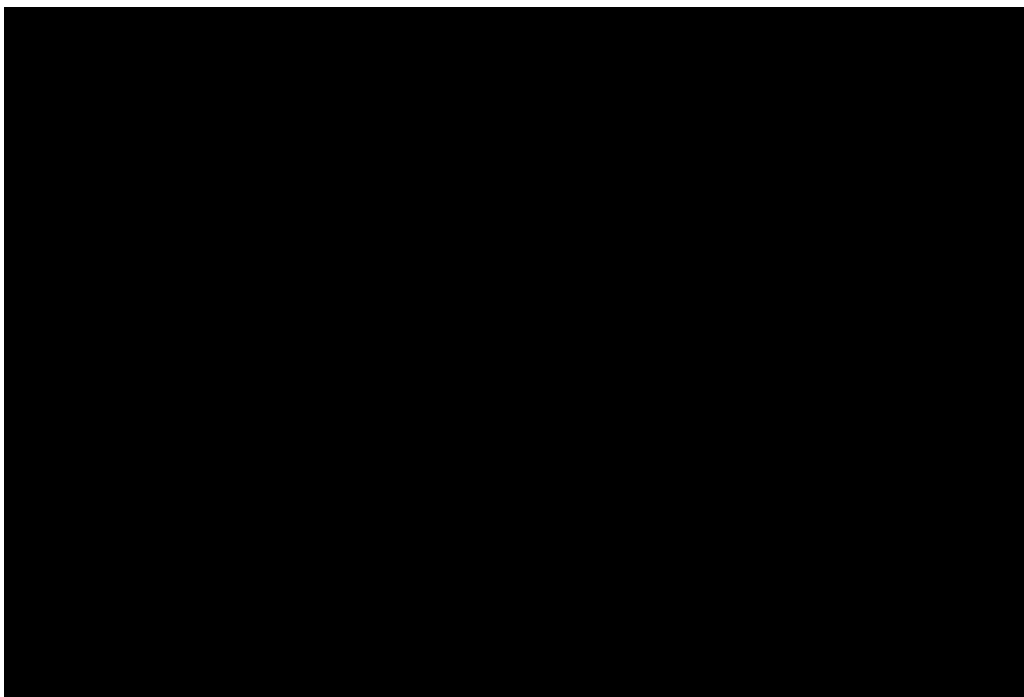
**Figur 8. Beskrivelse af modelstrukturen**

Alle patienter starter i PFS-stadiet, hvorfra deres sygdomsprogression og bevægelse gennem modellens forløb bestemmes ud fra observeret og ekstrapoleret OS- og PFS-data fra KN-590 som beskrevet i afsnit 2.6.2 og 2.6.3. Modellens cykluslængde er en uge og gør ikke brug af half-cycle correction.

**Behandlingsvarighed**

Ansøger anvender den observerede behandlingsvarighed fra KN-590 (ToT) til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for pembrolizumab + CAPEOX. Ved CAPEOX som komparator antages de samme TOT-kurver som for 5-FU + cisplatin, hvor capecitabin svarer til 5-FU og oxaliplatin svarer til cisplatin. TOT-kurverne deler sig, da patienterne i KN-590 kunne stoppe behandling med 5-FU, mens de fortsat var i behandling med pembrolizumab, se [redacted] og [redacted]





### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingens længde, men vælger at benytte half-cycle correction i modellen. Tabel 18 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, som benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 18. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i modellen

Behandling	Behandlingsvarighed [mdr.]	PFS [mdr.]	OS [mdr.]
Pembrolizumab + CAPEOX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Note: Behandlingsvarighed (TOT), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger estimerer helbredsrelateret livskvalitet forbundet med behandling med pembrolizumab + 5-FU + cisplatin og 5-FU + cisplatin ved brug af EQ-5D-5L-data indsamlet i KN-590. Ansøger anvender, jf. Medicinrådets metodevejledning, de danske præferencevægte til at estimere nytteværdier. Til estimering af gennemsnitlige nytteværdier anvendes en lineær *mixed-effects*-model, som tager højde for gentagne målinger på hver patient. I KN-590 blev der indsamlet EQ-5D-5L-data, mens patienterne var i behandling i op



til 1 år, eller indtil at patienten stoppede behandling, hvis dette forekom inden for det første år. Der blev også indsamlet EQ-5D-5L-data ved behandlingsstop og 30 dage post behandlingsstop.

I modellen har ansøger valgt en tilgang, hvor nytteværdierne er estimeret på basis af, hvor lang tid patienten har indtil død, uanset hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i og uafhængigt af behandling. Det betyder, at der ikke er knyttet en gennemsnitlig nytteværdi til de to sygdomsstadier i modellen, som der ellers traditionelt er i *partitioned survival*-modeller. I stedet har ansøger defineret fem tidsintervaller for tiden til død, hvor nytteværdier estimeres for de enkelte intervaller, se Tabel 19. Ansøger argumenterer for, at tiden til død bedre afspejler de faktiske fald i livskvalitet for patientpopulationen, fremfor hvorvidt patienterne er progredieret eller ej. Ansøger har også estimeret nytteværdier på baggrund af sygdomsstadier, hvilket muliggør en følsomhedsanalyse af ansøgers valgte tilgang. I opgørelsen af nytteværdier skelnes der ikke mellem behandlinger.

Ansøger aldersjusterer derudover nytteværdierne, jf. Medicinrådets metodevejledning.

**Tabel 19. Nytteværdier for ITT-populationen, når tid indtil død anvendes i den sundhedskøonomiske model**

Tid til død (dage)	Estimeret gennemsnitlig nytteværdi	95 % CI	Antal rapporteringer	Antal patienter	Kilde
≥ 360	█	█	█	█	KN-590
180-360	█	█	█	█	KN-590
90-180	█	█	█	█	KN-590
30-90	█	█	█	█	KN-590
< 30	█	█	█	█	KN-590

**Tabel 20. Nytteværdier for ITT-populationen, når progressionsstatus anvendes i den sundhedskøonomiske model**

Stadie	Estimeret gennemsnitlig nytteværdi	95 % CI	Antal rapporteringer	Antal patienter	Kilde
Progressionsfri	█	█	█	█	KN-590
Progredieret	█	█	█	█	KN-590

Fald i nytte som følge af bivirkninger bliver opgjort separat for intervention og komparator baseret udelukkende på grad 3 og 4 bivirkninger. Til at opgøre fald i livskvalitet som følge af bivirkninger benytter ansøger igen en linear mixed effect-model, hvor den estimerede sammenhæng mellem rapporteret livskvalitet og tilstedeværelse af bivirkninger estimeres. Derved opnås et estimat for den generelle reduktion i livskvalitet ved tilstedeværelse af en grad 3-4 bivirkning, uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager. Det gennemsnitlige fald i livskvalitet udregnes da separat for pembrolizumab + CAPEOX og CAPEOX på baggrund af bivirkningsfrekvenserne fra de to behandlingsarme i KEY-NOTE-590-studiet samt den gennemsnitlige varighed af bivirkninger fundet i studiet. Tabel 21 viser de estimerede negative nytteværdier for pembrolizumab + CAPEOX og CAPEOX, som er implementeret i modellens første cyklus på en uge.

**Tabel 21. Negative nytteværdier som følge af grad 3-4 bivirkninger**

	Pembrolizumab + CAPEOX	CAPEOX
Negativ nytteværdi	■	■

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at nytteværdier baseret på tid til patientens død i den konkrete population giver mulighed for en mere nuanceret estimering af den forværring i livskvalitet, der opstår som følge af sygdommens progression. Metoden er velbeskrevet og anvendes i andre sammenhænge til at estimere livskvalitet i forbindelse med onkologiske sygdomme med brug af tilsvarende tidsintervaller [31–34]. Medicinerådet er opmærksom på, at metoden medfører, at EQ-5D-5L-målinger, hvor dødsdato er ukendt ved studiets afslutning, ikke indgår i analysen. Problemstillingen vurderes dog i dette tilfælde at være acceptabel, da der kun er 5,5 % af EQ-5D-5L-målingerne, hvor dødsdato var ukendt.

Estimeringen af nytteværdierne baseret på tid til død medfører estimering af fem kategorier. Det kan medføre større statistisk usikkerhed om estimaterne, når de baseres på tid til død, end når nytteværdier estimeres på basis af de to sygdomsstadier, der indgår i modellen. Yderligere kan usikkerheden blive forstærket lidt på grund af de 5,5 % besvarelser, der ikke kan benyttes med tid-til-død-modellen, men som kan inkluderes, når nytteværdier alene afhænger af sygdomsstadier.

Medicinerådet bemærker, at der estimeres bemærkelsesværdigt høje nytteværdier i begge modeller. For mere end 360 dage til død estimeres der således nytteværdier, der er højere end den generelle befolknings inden for samme aldersgruppe, ligesom der for 180-360 dage før død estimeres en livskvalitet, der er den samme som den generelle befolknings i samme aldersgruppe. Medicinerådet finder det ikke plausibelt, at patienternes livskvalitet generelt vil være bedre eller lig den generelle befolknings livskvalitet, givet sygdommens symptomer, som er beskrevet i afsnit 1.1. En overestimering af nytteværdierne vil givet den længere overlevelse betyde en overestimering af de inkrementelle QALY forbundet med pembrolizumab + CAPEOX vs. CAPEOX. Usikkerheden forstærkes desuden lidt af, at 5,5 % af besvarelserne ikke kunne benyttes pga. ukendt dødsdato.

Medicinrådet vurderer, at det estimerede fald i nytte som følge af bivirkninger er i overensstemmelse med vurderingen af sikkerhedsprofilen beskrevet i afsnit 2.7, hvor der blev observeret mindre forskelle i bivirkningsprofil mellem de to behandlinger. Som beskrevet i afsnit 2.7 er behandling med cisplatin mere nyretoksisk end oxaliplatin, som anvendes i dansk klinisk praksis, hvorfor brug af bivirkningsfrekvenser fra KN-590 potentielt vil overestimere betydningen af bivirkninger for livskvalitet i en dansk patientpopulation. Dette vurderes dog at være af minimal betydning for analysens resultat, siden overestimering i så fald vil forekomme for begge behandlinger. Yderligere finder Medicinrådet det rimeligt, at de estimerede nytteværdier i Tabel 19 er uafhængige af, hvilken behandling patienten modtager, jf. konklusionen i afsnit 2.6.4. Her blev det vurderet, at der ikke var forskel i rapporteret livskvalitet som følge af behandling, hvormed forskelle i livskvalitet mellem de to behandlinger udelukkende er drevet af forskelle i progressionsfri og samlet overlevelse.

Medicinrådet accepterer metoden, hvor nytteværdier estimeres på basis af den tid, patienten har til død, men på baggrund af de betydelige usikkerheder om estimaterne præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdier estimeres på baggrund af progressionsstatus, og en følsomhedsanalyse, hvor de nederste grænser i konfidensintervallerne benyttes. For at undersøge betydningen af de høje observerede nytteværdier udføres desuden en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne sænkes med 20 %.

### 3.3.1 Lægemedielomkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger i den sundhedsøkonomiske model.

Som beskrevet i afsnit 2.5 antager ansøger, at pembrolizumab gives som fast dosis på 200 mg hver 3. uge i maks. 35 serier. For intervention og komparator antager ansøger, at doseringen af oxaliplatin er 80 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge, og doseringen af capecitabin er 2.000 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge på dag 1-14. For lægemidler, der doseres efter kropsoverfladeareal (BSA), anvender ansøger BSA fra den PD-L1-positive population med CPS  $\geq$  10 fra KN-590, som er på 1,70 m<sup>2</sup>. Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med spild af lægemidler, da det antages, at det er muligt at dele hætteglas mellem patienter.

Ansøger anvender relative dosisintensiteter (RDI) baseret på data om RDI fra KN-590, se Tabel 22. Ansøger antager, at RDI for capecitabin er den samme som RDI for 5-FU i komparatorarmen i KN-590, og at RDI for oxaliplatin er den samme som RDI for cisplatin.

**Tabel 22. Dosisintensitet anvendt for lægemidlerne i den sundhedsøkonomiske model**

Lægemiddel	Dosering	Relativ dosisintensitet
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge (fast dosis) eller 2 mg/kg i.v. hver 3. uge (vægtbaseret)	■
Capecitabin	2.000 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge på dag 1-14	■
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge	■

Lægemiddelpriserne for de inkluderede lægemidler er vist i Tabel 23.

**Tabel 23. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober 2021)**

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgro
Capecitabin	150 mg	60 stk.	■	Amgro
Capecitabin	500 mg	120 stk.	■	Amgro
Oxaliplatin	5 mg/ml	10 ml	■	Amgro
Oxaliplatin	5 mg/ml	20 ml	■	Amgro
Oxaliplatin	5 mg/ml	40 ml	■	Amgro

### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagede relative dosisintensiteter lyder rimelige, da fagudvalget forventer at se en lignende praksis i Danmark. Dog kan der potentielt være større dosisreduktion ved behandling med capecitabin, men det vurderes at have minimal betydning for analysens resultat. Jf. afsnit 2.5 ændres dosering af pembrolizumab fra fast dosis til vægtbaseret i hovedanalysen, men omkostningerne ved fast dosis beregnes i en følsomhedsanalyse. Som allerede beskrevet ændres kemoregimet i analysen til dansk praksis, så patienterne behandles med CAPEOX fremfor cisplatin + 5-FU for både intervention og komparator. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

### 3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

#### Administrationsomkostninger

Alle lægemidler administreres med intravenøs infusion. Til estimering af omkostninger ved administrationen anvender ansøger DRG-taksten for et ambulant besøg på 2.277

DKK (06MA98: MDC06 1-dagsgrube, patienter mindst 7 år). Taksten antages at dække omkostninger forbundet med intravenøs administration af henholdsvis pembrolizumab og oxaliplatin.

#### Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til løbende monitorering bestående af lægekonsultationer, sygeplejerskekonsultationer og CT-scanninger. Frekvenser for monitoreringen før og efter progression kan ses i Tabel 24. For omkostninger til CT-scanninger anvender ansøger DRG-taksten for en ukompliceret scanning på 1.835 DKK (30PR07: CT-scanning, ukompliceret, el. osteodensitometri). For en konsultation hos læge anvender ansøger DRG-taksten for et ambulansbesøg på 2.277 DKK (06MA98: MDC06 1-dagsgrube, pat. mindst 7 år). For konsultation hos sygeplejersker anvendes timebaseret omkostning for løn til en sygeplejerske på 544 DKK/time, jf. Medicinrådets *Værdisætning af enhedsomkostninger*. Ansøger antager, at en sygeplejerskekonsultation varer en halv time, svarende til 272 DKK.

**Tabel 24. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger**

Ydelse	Frekvens før progression	Frekvens efter progression	Omkostning (DKK)	Kilde
CT-scanning	Hver anden måned	Hvert halve år	1.835	DRG 2021: 30PR07
Lægekonsultation	Hver måned	Hvert halve år	2.277	DRG 2021: 06MA98
Sygeplejerskekonsultation	To gange om måneden	-	272	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger

#### Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter. Den terminale omkostning er baseret på DRG-taksten for død eller overflytning inden for én dag på 2.619 DKK (15MP01: Død eller overflyttet inden for 1 dag). Ansøger antager, at den terminale behandling strækker sig over 30 dage, og multiplicerer derfor DRG-taksten med 30. Den samlede omkostning for terminal behandling antager ansøger derfor at være 78.570 DKK pr. patient.

#### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende administrations- og monitoreringsomkostninger. Medicinrådet ekskluderer de terminale omkostninger, da de anvendte DRG-takster er et gennemsnit af omkostningerne for de ydelser, der er i forbindelse med behandlingen, hvorfor terminale omkostninger principielt er inkluderet i taksten.

### 3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle grad 3- og 4-hændelser registreret i KN-590. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne. De inkluderede bivirkninger og enhedsomkostninger ses i Tabel 25.

**Tabel 25. Inkluderede bivirkninger og anvendte enhedsomkostninger**

	Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	5-FU + cisplatin	Enhedsomkost- ning [DKK]	DRG 2021
Anæmi	████	████	40.604	16MA05
Dysfagi	████	████	1.862	03MA98
Træthed	████	████	2.277	06MA98
Hypokaliæmi	████	████	3.114	16MA98
Hyponatriæmi	████	████	25.512	07MA14
Kvalme	████	████	2.277	06MA98
Neutropeni	████	████	3.114	16MA98
Fald i neutrofilo- cytter	████	████	3.114	16MA98
Fald i blodplader	████	████	35.483	16MA03
Pneumoni	████	████	36.514	04MA13
Stomatitis	████	████	2.277	06MA98
Opkast	████	████	2.277	06MA98
Vægttab	████	████	5.130	06MA11
Fald i hvide blodceller	████	████	3.114	16MA98

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet anvender en anden DRG-takst for behandling af anæmi og fald i blodplader, da fagudvalget vurderer, at bivirkningerne behandles ved ambulante besøg. Disse ændres derfor til taksten svarende til et ambulante besøg (DRG 06MA98) på 2.277 DKK. Dette har lille betydning for analysens resultat.

### 3.3.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager på baggrund af data fra KN-590, at 52,9 % modtager efterfølgende behandling ved progression efter behandling med pembrolizumab + CAPEOX, og at 52,3 % modtager behandling efter CAPEOX.

For patienter, der har modtaget pembrolizumab + CAPEOX, antager ansøger, at 12,1 % vil modtage docetaxel, 7,1 % vil modtage irinotecan, og 33,6 % vil modtage paclitaxel som efterfølgende behandling. Da ansøger indsendte den endelige ansøgning, behandlede Medicinrådet en ansøgning for nivolumab til behandling af spiserørskræft i anden linje. Ansøger antager på den baggrund, at nivolumab er tilgængelig som efterfølgende behandling til patienter, der ikke før har modtaget immunterapi (pembrolizumab). Derved antages 52,3 % at modtage nivolumab efter behandling med CAPEOX.

Behandlingsvarigheden for behandling med docetaxel, irinotecan og paclitaxel baseres på data fra KN-590, mens behandlingsvarigheden for nivolumab er baseret på EPAR'en.

#### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at omkring 50 % af patienterne vil modtage andenlinjebehandling efter progression, og dette stemmer derfor overens med andelen, der modtog efterfølgende behandling i KN-590.

Nivolumab blev ikke anbefalet som andenlinjebehandling til denne patientgruppe, og Medicinrådet ekskluderer derfor nivolumab som efterfølgende behandling. Medicinrådet vurderer, at fordelingen af efterfølgende behandling vil være ens, uanset hvilken første linjebehandling patienterne har modtaget. Dette har stor betydning for analysens resultat. Størstedelen af patienterne vil modtage docetaxel, mens en mindre gruppe vil modtage irinotecan og paclitaxel. Medicinrådets antagelser om fordelingen af efterfølgende behandling kan ses i Tabel 26.

Tabel 26. Medicinrådets antagelser om fordeling af efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Andel	Behandlingslængde
Docetaxel	80 %	6,7 uger
Irinotecan	15 %	4,4 uger
Paclitaxel	5 %	10,0 uger

### 3.3.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden, patienterne bruger på administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, og tiden til anlæggelsen af veneporte. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger*.

Ansøger medregner kun transportomkostninger for de tidspunkter, hvor patienterne modtager behandling, da ansøger antager, at monitoreringen og konsultationer sker på de samme dage som selve behandlingen.

Ansøgers antagelser vedrørende patienttid ses i Tabel 27.

**Tabel 27. Patienttid ved behandling og monitorering**

Aktivitet	Patienttid
Administration af pembrolizumab	0,5 time
Administration af capecitabin	0 timer
Administration af oxaliplatin	2,5 time
CT-scanning	1 time
Lægekonsultation	1 time
Sygeplejerskekonsultation	0,5 time

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger.

#### **3.3.6 PD-L1-analyse**

Ansøger inkluderer omkostninger til immunhistokemisk analyse for PD-L1 for at identificere de patienter, der kandiderer til behandling med pembrolizumab + CAPEOX. Ud af ITT-populationen i KN-590 var 51,1 % af patienterne PD-L1-positive. Det antages, at alle patienter i den relevante patientpopulation analyseres. Ansøger antager, at en PD-L1-analyse koster 1.150 DKK baseret på input fra en klinisk ekspert, så analyseomkostninger pr. patient, der kandiderer til behandling med pembrolizumab, bliver 2.248 DKK.

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet accepterer metoden, der benyttes til at udregne testomkostning pr. patient, men ændrer prisen pr. analyse til 560 DKK baseret på input fra Rigshospitalets afdeling for patologi.



## 3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 28.

**Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet
Komparator	5-FU + cisplatin	CAPEOX
Andel, der modtager nivolumab i efterfølgende behandling blandt CAPEOX-patienter	52,3 %	0 %
Dosering	Fast dosis (200 mg hver 3. uge)	Vægtbaseret (2 mg/kg hver 3. uge)
Parametriske funktioner for OS	Lognormal	Weibull
Bivirkningsomkostning ved behandling af anæmi	40.604 (DRG: 16MA05)	2.277 (DRG: 06MA98)
Bivirkningsomkostning ved behandling af fald i blodplader	35.483 (DRG: 16MA03)	2.277 (DRG: 06MA98)
Pris på immunhistokemisk analyse for PD-L1	1.150 DKK	560 DKK

## 3.5 Resultater

### 3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet vurderer, at ibrugtagning af pembrolizumab + CAPEOX vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. I Tabel 29 ses, at de inkrementelle omkostninger hovedsageligt er drevet af lægemiddelomkostningerne. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ca. 591.000 DKK.

**Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med CAPEOX, diskonterede tal**

	Pembrolizumab + CAPEOX	CAPEOX	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	95.209 DKK	48.364 DKK	46.845 DKK
Efterfølgende behandling	2.752 DKK	2.801 DKK	-49 DKK
Patientomkostninger	3.964 DKK	4.103 DKK	-139 DKK
<b>Totale omkostninger</b>			
Totale leveår	<b>1,81</b>	<b>1,09</b>	<b>0,72</b>
<b>Totale QALY</b>	<b>1,57</b>	<b>0,91</b>	<b>0,66</b>

<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår (ICER)</b>	
	Beregnet med AIP: 539.508 DKK
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	
	Beregnet med AIP: 590.823 DKK

### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådets hovedanalyse er behæftet med betydelige usikkerheder, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser. Først præsenteres en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor en enkelt variabel ændres i modellen for at belyse dennes betydning for resultatet, dernæst præsenteres en probabilistisk følsomhedsanalyse.

#### Deterministisk følsomhedsanalyse

I Tabel 30 præsenteres resultaterne af en række centrale følsomhedsanalyser, hvor variable forbundet med usikkerhed bliver ændret enkeltvis. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.6.2, 3.3 og 3.3.1. Da lægemiddelprisen på pembrolizumab er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på SAIP for pembrolizumab i Figur 11.

**Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			<b>0,66</b>	████████	████████
Nytteværdier	Stadiebaseret tilgang til at estimere nytteværdier benyttes i stedet for tid-til-død	Usikkerhed om, hvilken metode der bedst afspejler livskvalitet i sygdomsforløbet	0,61	████████	████████
Nytteværdier	Nedre grænse af konfidensinterval for estimerede nytteværdier benyttes	De estimerede nytteværdier vurderes at være ret høje set i forhold til den generelle befolkning	0,63	████████	████████
Nytteværdier	Nytteværdier i tid-til-død sænkes med 20 %	De estimerede nytteværdier vurderes at være ret høje set i forhold til den generelle befolkning	0,52	████████	████████
Samlet overlevelse	Ekspontielle modeller benyttes til at ekstrapolere observerede overlevelsesdata fra KN-590	Usikkerhed om, hvorvidt en Weibull eller en eksponentiel model bedst estimerer faktisk udvikling i overlevelse for patientpopulationerne	0,49	████████	████████
Ekstrapolering af overlevelse	Cut-off ved uge 32 i stedet for uge 40	Undersøger betydning af at starte ekstrapoleringen med den parametriske model tidligere	0,65	████████	████████
Dosering	Fast dosis af pembrolizumab benyttes i stedet for vægtbaseret	Usikkerhed om, hvilket regime der kommer til at blive benyttet i klinisk praksis	0,66	████████	████████
Vægt	Gennemsnitsvægt ændres fra 62,56 til 67,56 kg	Usikkerhed om faktisk gennemsnitsvægt	0,66	████████	████████
Vægt	Gennemsnitsvægt ændres fra 62,56 til 57,56 kg	Usikkerhed om faktisk gennemsnitsvægt	0,66	████████	████████



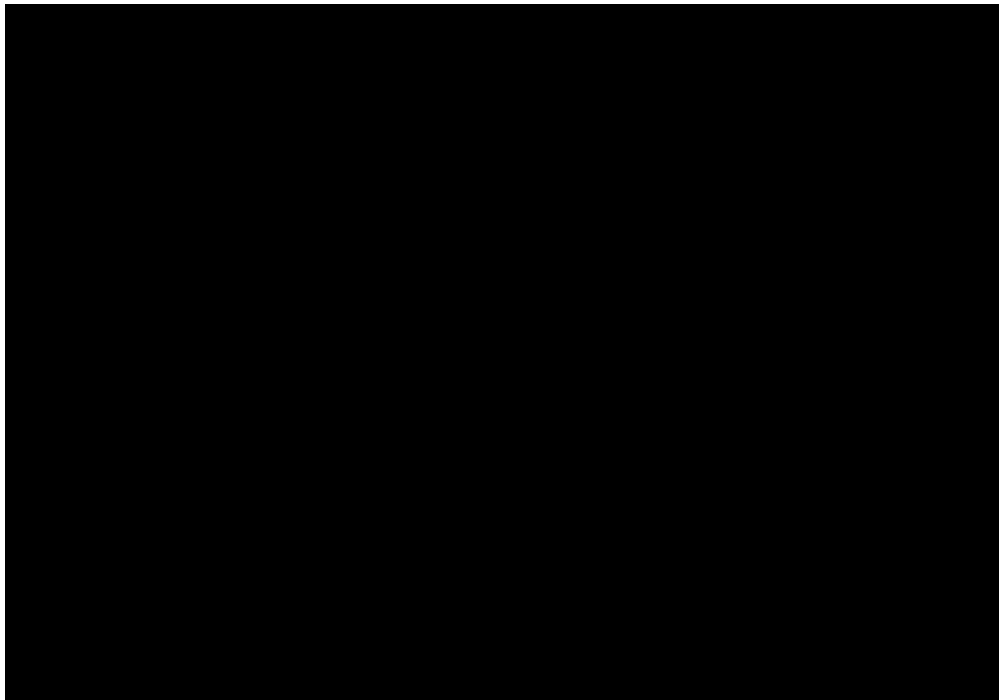
### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo-simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, PFS, nytteværdier og relativ dosisintensitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.4.

Resultaterne af PSA'en kan ses i Figur 12. Figur 13 præsenterer sandsynligheden for, at pembrolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i figur 10.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse, eller om tid-til-død eller progressionsbaserede nytteværdier bør benyttes i modellen. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at ca. 66 patienter om året vil være kandidater til behandling med pembrolizumab + CAPEOX. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at der vil være et markedsoptag på 50 % i år 1, stigende til 100 % fra år 2.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at markedsoptaget i det første år efter en potentiel anbefaling er underestimeret, og at man hurtigere vil kunne tage pembrolizumab + CAPEOX i brug. Medicinerådet øger derfor markedsoptaget til 90 % i år 1, stigende til 100 % fra år 2.

**Tabel 31. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Pembrolizumab + CAPEOX	59	66	66	66	66
CAPEOX	7	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Pembrolizumab + CAPEOX	0	0	0	0	0
CAPEOX	66	66	66	66	66

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 25,5 mio. DKK i år 5.

**Tabel 32. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med pembrolizumab i kombination med CAPEOX i forhold til behandling med CAPEOX alene. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimeres den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) til ca. ■ pr. vundet QALY pr. patient.

Der er en række usikkerheder forbundet med den observerede effekt af pembrolizumab fra KN-590-studiet i forhold til dansk klinisk praksis. Patientpopulationen i studiet adskiller sig fra dansk klinisk praksis, idet populationen generelt er lidt yngre, og fordi en større andel er fra Asien (53,9 % af patienterne var asiater, mens 37,3 % af patienterne var kaukasiere). Medicinrådet vurderer dog at resultaterne fra studiet er overførbare til den danske population.

Da det endnu ikke er en del af dansk klinisk praksis at evaluere PD-L1-status, er det usikkert, hvor stor en andel af de danske patienter der har CPS  $\geq$  10 og dermed kandiderer til behandlingen. I KN-590 er 5-FU + cisplatin valgt som kemoterapi, men i dansk praksis er CAPEOX standardvalget. Det vurderes dog, at effekten af de to typer kemoterapi er sammenlignelig.

De inkrementelle omkostninger estimeres til ca. ■ og er i høj grad drevet af lægemiddelomkostningerne, hvorfor det er af stor betydning, om pembrolizumab gives som fast dosis eller vægtbaseret. Ved hidtidige godkendte indikationer i dansk klinisk praksis gives pembrolizumab efter vægt. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at det er usandsynligt, at pembrolizumab – i tilfælde af en anbefaling – vil blive givet som fast dosis for denne patientpopulation. Antagelsen om vægtbaseret dosering medfører en lavere ICER. Ved antagelse om fast dosis estimeres ICER til ca. ■ DKK pr. vundet QALY.

Den inkrementelle QALY-gevinst estimeres til 0,66 QALY. Der er to grundlæggende usikkerheder forbundet med den estimerede QALY-gevinst relateret til henholdsvis effekten på overlevelse og den estimerede livskvalitet under sygdomsforløbet.

Da overlevedesdata var relativt umodent for især behandlingsarmen, der modtog pembrolizumab, er der betydelig usikkerhed forbundet med de ekstrapolerede effekter på samlet overlevelse. Der var flere af de standardparametriske ekstrapolationsmodeller,

som Medicinrådet kunne forkaste, da de ekstrapolerede kurver ikke var klinisk plausible. Medicinrådet vurderer dog, at der er stor usikkerhed i forhold til, om parametrisk ekstrapolering med en Weibull eller en eksponentiel fordeling er mest retvisende. Som følge af denne usikkerhed vurderes det af Medicinrådet, at resultatet i følsomhedsanalysen, hvor en eksponentiel fordeling benyttes, bør tillægges lige så stor værdi som resultatet i hovedanalysen, hvor en Weibull-fordeling benyttes. Hvis der i stedet for en Weibull-fordeling benyttes en eksponentiel fordeling, ændres den gennemsnitlige meroverlevelse fra 21,7 mdr. til 19,3 mdr., og den estimerede ICER stiger til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

I forhold til den estimerede livskvalitet blev der i studiet observeret relativt høj livskvalitet for patienterne i forhold til de kendte normværdier for den danske befolkning. Ansøgers observerede livskvalitetsdata muliggjorde to forskellige metoder til at estimere QALY med den sundhedsøkonomiske model – dels ved at opgøre livskvalitet baseret på tiden til død for patienterne, dels baseret på, om patienterne er progressionsfri eller har progredieret sygdom. Hvis den progressionsbaserede opgørelse benyttes, estimeres ICER lidt højere til ca. [REDACTED] DKK som følge af lavere estimeret livskvalitet. Selvom den estimerede livskvalitet ved denne tilgang er en smule lavere, vurderer Medicinrådet fortsat, at der observeres en bemærkelsesværdig høj livskvalitet. En overestimering af livskvaliteten for sygdomspopulationen vil betyde, at ICER underestimeres. Da Medicinrådet benytter EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er der meget begrænsede muligheder for at perspektivere de observerede tal. Det skyldes, at denne kombination er relativt ny, og at der derfor ikke findes publicerede normtal for sygdomspopulationen.



## 6. Referencer

1. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction. *Scand J Surg.* 2006;95(4):260–9.
2. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol.* 2019;15(10):1057–66.
3. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020.
4. Schønnemann KR, Mortensen MB, Bjerregaard JK, Fristrup C, Pfeiffer P. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of patients with gastro-oesophageal cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2014;53(3):385–91.
5. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af nivolumab til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi. 14 January. 2021.
6. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(2):190.
7. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400–12.
8. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
9. (DECG) DECGd. Årsrapport 2019.
10. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion, Keytruda Pembrolizumab. 2021.
11. European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab. 2021;1–174.
12. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):1–9.
13. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
14. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50–7.
15. Steber C, Hughes RT, McTyre ER, Soike M, Farris M, Levine BJ, et al. Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer. *Cureus.* 2021;

16. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;
17. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;
18. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic Drugs for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa : An Review. *Dermatol Clin*. 2010;28(3):511–24.
19. Szántó I, Vörös A, Gonda G, Nagy P, Altorjay A, Banai J, et al. [Siewert-Stein classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction]. *Magy Seb*. 2001;54(3):144–9.
20. Zhao D, Klempner SJ, Chao J. Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):50.
21. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced esophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759–71.
22. Merck Sharp & Dohme Corp M. Clinical Study Report, Esophageal carcinoma (Confidential). 2021.
23. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097). 2021.
24. Kato K, Sun JM, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Annals of Oncology*. 2020.
25. Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(3\_suppl):168.
26. Peng L, Qin BD, Xiao K, Xu S, Yang JS, Zang YS, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology*. 2020;
27. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27–40.
28. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(18\_suppl):LBA4001-LBA4001.
29. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al.

Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.

30. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36–46.
31. Chang C, Park S, CHOI Y, Tan S, Kang S, Back H, et al. Measurement of Utilities by Time to Death Related to Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in South Korea. *Value Heal*. 2016;
32. Harvey R, Tolley K, Cranmer H. Estimation Of Health-Related Quality Of Life (HRQOL) In Cancer Patients Utilising A Time-To-Death Analysis. *Value Heal*. 2017;
33. Hatswell AJ, Bullement A, Schlichting M, Bharmal M. What is the Impact of the Analysis Method Used for Health State Utility Values on QALYs in Oncology? A Simulation Study Comparing Progression-Based and Time-to-Death Approaches. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;
34. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:140.

# 7. Sammensætning af fagudvalg

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Mette Karen Nytoft Yilmaz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Helle Anita Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kenneth Hofland <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Natalia Marta Luczak <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Zandra Nymand Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.

# 9. Bilag

## 9.1 Godkendte EMA-indikationer for pembrolizumab

### Andre godkendte EMA-indikationer for pembrolizumab

Som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

Som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion.

Som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumor proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

Som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS  $\geq 1\%$ . Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med pembrolizumab.

I kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.

I kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

Som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS)  $\geq 10$ .

Som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.

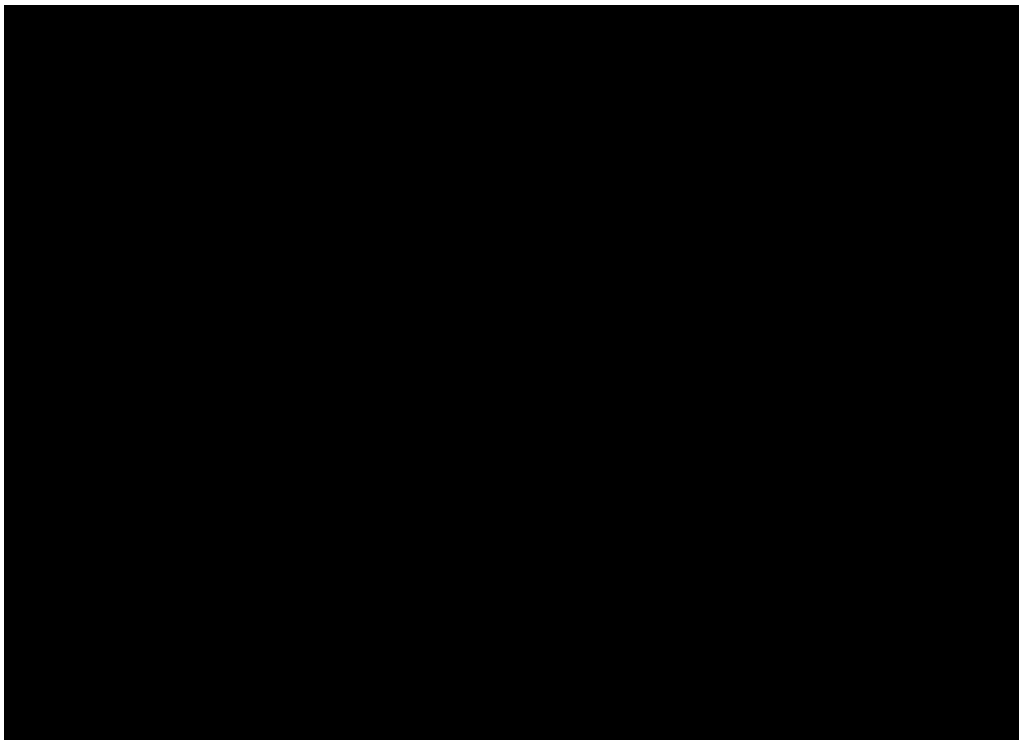
Som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hovedhals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ .

Som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hovedhals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS  $\geq 50\%$  og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

I kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.

Som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektalcancer med høj mikrosatellit-instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne.

## 9.2 Livskvalitet



### 9.3 Bivirkninger grad $\geq 3$

**Tabel A. Grad 3-5 bivirkninger for den samlede patientpopulation i KN-590 med hyppighed ( $\geq 5\%$ ) [24]**

	Pembrolizumab + kemoterapi		Placebo + kemoterapi	
	n	(%)	n	(%)
Antal patienter	370		370	
En eller flere $\phi$ nskede hændelser	318	(85,9)	308	(83,2)
Ingen $\phi$ nskede hændelser	52	(14,1)	62	(16,8)
Nedsat antal neutrofile leucocytter ( <i>Neutrophil count decreased</i> )	89	(24,1)	64	(17,3)
Anæmi ( <i>Anaemia</i> )	63	(17,0)	81	(21,9)
Neutropeni ( <i>Neutropenia</i> )	54	(14,6)	61	(16,5)
Hyponatriæmi ( <i>Hyponatraemia</i> )	45	(12,2)	41	(11,1)
Lungebetændelse ( <i>Pneumonia</i> )	35	(9,5)	35	(9,5)
Leukopeni ( <i>White blood cell count decreased</i> )	34	(9,2)	18	(4,9)
Dysfagi ( <i>Dysphagia</i> )	29	(7,8)	26	(7,0)
Træthed/udmattelse ( <i>Fatigue</i> )	29	(7,8)	25	(6,8)
Kvalme ( <i>Nausea</i> )	27	(7,3)	26	(7,0)
Opkast ( <i>Vomiting</i> )	27	(7,3)	20	(5,4)
Hypokaliæmi ( <i>Hypokalaemia</i> )	24	(6,5)	32	(8,6)
Betændelse i munden ( <i>Stomatitis</i> )	21	(5,7)	14	(3,8)
Nedsat appetit ( <i>Decreased appetite</i> )	15	(4,1)	20	(5,4)
Vægttab ( <i>Weight decreased</i> )	11	(3,0)	19	(5,1)
Trombocytopeni ( <i>Platelet count decreased</i> )	7	(1,9)	20	(5,4)

**Tabel B. Opgørelse af grad 3-5 bivirkninger for PD-L1 CPS  $\geq 10$ -populationen i KN-590 med hyppighed ( $\geq 5\%$ ) [22]**

Uønskede hændelser (grad 3+)	Pembrolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi
Population	185	193
Anæmi ( <i>Anaemia</i> )		
Dysfagi ( <i>Dysphagia</i> )		
Træthed/udmattelse ( <i>Fatigue</i> )		
Hypokaliæmi ( <i>Hypokalaemia</i> )		
Hyponatriæmi ( <i>Hyponatraemia</i> )		
Kvalme ( <i>Nausea</i> )		
Neutropeni ( <i>Neutropenia</i> )		
Nedsat antal neutrofile leucocytter		



Uønskede hændelser (grad 3+)	Pembrolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi
<i>(Neutrophil count decreased)</i>		
Trombocytopeni ( <i>Platelet count decreased</i> )	■	■
Lungebetændelse ( <i>Pneumonia</i> )	■	■
Betændelse i munden ( <i>Stomatitis</i> )	■	■
Opkast ( <i>Vomiting</i> )	■	■
Vægttab ( <i>Weight decreased</i> )	■	■
Leukopeni ( <i>White blood cell count de- creased</i> )	■	■
5-FU, fluorouracil; CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death-ligand 1		

**Tabel C. Opgørelse af bivirkninger af særlig interesse for den samlede ITT-patientpopulation i KN-590 [21]**

	Pembrolizumab + kemoterapi n=370 n (%)	Placebo + kemoterapi n=370 n (%)
	Grad ≥ 3	Grad ≥ 3
Antal patienter med grad ≥ 3 bivirkninger	318	308
Hypothyroidisme ( <i>Hypothyroidism</i> )	0	0
Pneumonitis	2 (1 %)	1 (< 1 %)
Hyperthyroidisme ( <i>Hyperthyroidism</i> )	1 (< 1 %)	0
Tarmbetændelse ( <i>Colitis</i> )	4 (1 %)	3 (1 %)
Reaktioner ved infusion ( <i>Infusion reactions</i> )	1 (< 1 %)	0
Leverbetændelse ( <i>Hepatitis</i> )	5 (1 %)	0
Binyreinsufficiens ( <i>Adrenal insufficiency</i> )	2 (1 %)	0
Svære hududslæt ( <i>Severe skin reactions</i> )	4 (1 %)	2 (1 %)
Hypofysitis ( <i>Hypophysitis</i> )	1 (< 1 %)	0
Pankreatitis ( <i>Pancreatitis</i> )	0	1 (< 1 %)
<i>Myositis</i>	1 (< 1 %)	0
Nefritis ( <i>Nephritis</i> )	0	1 (< 1 %)
<i>Thyroiditis</i>	0	0
<i>Type 1 diabetes</i>	1 (< 1 %)	0

## 9.4 Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Patient Age	Normal
Proportion male	Beta
Average patient weight (kg)	Lognormal
Average patient body surface area (m2)	Lognormal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (Pem+5FU+Cis) intercept	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (Pem+5FU+Cis) log(scale)	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (Pem+5FU+Cis) shape	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (5FU+Cis) intercept	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (5FU+Cis) log(scale)	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: OS - Weibull, cut-off Week 40 (5FU+Cis) shape	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (Pem+5FU+Cis) intercept	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (Pem+5FU+Cis) log(scale)	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (Pem+5FU+Cis) shape	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (5FU+Cis) intercept	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (5FU+Cis) log(scale)	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: PFS - Llogistic, cut-off Week 10 (5FU+Cis) shape	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: Pembrolizumab, ToT - KM intercept	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: Pembrolizumab, ToT - KM log(scale)	Multivariate Normal

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: Pembrolizumab, ToT - KM shape	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM intercept	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM log(scale)	Multivariate Normal
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM shape	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM intercept	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM log(scale)	Multivariate Normal
5-FU + cisplatin, PD-L1+: 5-FU, ToT - KM shape	Multivariate Normal
Duration of Grade 3+ Aes (weeks)	Normal
Utility by progression: intercept	Multivariate Normal
Utility by progression: Coefficient for AEs	Multivariate Normal
Utility by progression: Coefficient for progression (PFINVFLN)	Multivariate Normal
Utility by progression: Coefficient for progression (PFINVFLY)	Multivariate Normal
Utility by time to death: intercept	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for AEs	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for TTD 180-360 days	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for TTD 30-90 days	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for TTD 90-180 days	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for TTD <30 days	Multivariate Normal
Utility by time to death: Coefficient for TTD >=360 days	Multivariate Normal
Chemo IV drug admin cost DRG06MA98	Gamma
5-FU one off cost relating to port-a-cath placement; DRG700P02	Gamma
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin RDI: pembrolizumab	Beta
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin RDI: 5-FU	Beta
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin RDI: cisplatin	Beta

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
5-FU + cisplatin RDI: 5-FU	Beta
5-FU + cisplatin RDI: cisplatin	Beta
Subsequent treatment cost - Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	Gamma
Subsequent treatment cost - 5-FU + cisplatin	Gamma
Subsequent treatment cost - Blended chemo	Gamma
Weekly cost in progression-free state	Gamma
Weekly cost in progressive disease state	Gamma
Cost of terminal care (one-off cost)	Gamma
Cost of PD-L1 test	Gamma
Pembrolizumab + 5-FU + cisplatin: one-off AE costs	Gamma
5-FU + cisplatin: one-off AE costs	Gamma
Blended chemo: one-off AE costs	Gamma
Hourly salary	Gamma
Transportation cost	Gamma