

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018\_067

Pembrolizumab (Keytruda) til  
adjuvant behandling av voksne  
pasienter etter reseksjon av  
melanom stadium III

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

01-02-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling «ID2018\_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel til blant annet adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III som har gjennomgått fullstendig reseksjon. Den generelle kliniske effekten ved adjuvant behandling av melanom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 pasienter med melanom stadium III gjennomgår fullstendig reseksjon og er aktuelle for adjuvant behandling med Keytruda hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien KEYNOTE-054, hvor adjuvant behandling med Keytruda i inntil ett år etter gjennomgått reseksjon ble sammenlignet med placebo. Resultater fra studien viste at adjuvant behandling med Keytruda ga signifikant lengre tid til tilbakefall av sykdom sammenlignet med placebo. Data for hvilken innvirkning dette vil ha på pasientenes overlevelse er svært umodne.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at melanom stadium III er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at melanom for denne populasjonen som i dag ikke mottar aktiv behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert kostnadene ved bruk av Keytruda i forhold til den nytten behandlingen gir.

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser utover det som er undersøkt i sensitivetsanalyser. Dette skyldes at analysens resultater i hovedsak hviler på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Forutsatt at denne antagelsen holder, vil eventuelle justeringer Legemiddelverket kunne gjort på analysen kun ført til mindre justeringer av resultatet. Legemiddelverket legger derfor den innsendte helseøkonomiske analysen fra MSD til grunn.

I analysen er merkostnad for Keytruda sammenlignet med ingen behandling:

123 672 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS AUP (ekskl. mva.) for alle legemidlene som inngår i analysen.

103 899 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. For å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen, er den helseøkonomiske modellen supplert med eksterne data. Tiden fra pasienten får et lokoregionalt tilbakefall til progresjon til fjernmetastatisk sykdom er basert på real world evidence for et amerikansk kreftregister, og tiden fra pasienten får fjernmetastatisk sykdom til død er basert på en innsendt nettverksmetaanalyse. Legemiddelverket mener det er en vesentlig svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen. Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at denne studien er å anse som uaktuell som eneste dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Det er derfor helt nødvendig å supplere med data fra andre kilder for å informere en helseøkonomisk modell.

Resultatet av analysen drives i all hovedsak av antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at adjuvant behandling med pembrolizumab vil medføre en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men det er vanskelig å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten. Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Samlet utgjør dette et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab til adjuvant behandling av melanom stadium III vil være i overkant av ██████████ (LIS AUP, inkl. mva) det femte budsjettåret etter innføring.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling «ID2018\_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Parallelt med vurderingen av pembrolizumab har Legemiddelverket vurdert nivolumab med tilsvarende indikasjon. Både pembrolizumab og nivolumab er PD1-hemmere, og Legemiddelverket har i flere tidligere metodevurderinger konkludert med at det ikke er grunnlag for å si at det foreligger reelle effektforskjeller mellom disse to på indikasjonene som har blitt utredet. I denne metodevurderingen har det ikke blitt presentert dokumentasjon som kan brukes til en hensiktsmessig sammenligning mellom preparatene for den aktuelle indikasjonen. Legemiddelverket har derfor utredet disse preparatene i to separate metodevurderinger.

### Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med ble det i 2017 operert 217 pasienter med melanom stadium III i Norge. Klinikerne anslår at omkring 10 % av disse ikke vil være aktuell for adjuvant behandling med pembrolizumab etter reseksjon på grunn av komorbiditeter. Det totale årlige pasientgrunnlaget anslås dermed å være omtrent 200 nye pasienter per år.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at melanom stadium III er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at melanom for denne populasjonen som i dag ikke mottar aktiv behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Inntil nylig er det kun interferon alfa-2b som har vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv. Dette tilbys imidlertid ikke rutinemessig til pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis i dag, ettersom det er usikkert om det tilfører noen overlevelsesevinst. Dagens norske retningslinjer tilrår ingen adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III som har utført reseksjon for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien KEYNOTE-054, hvor adjuvant behandling med pembrolizumab i inntil ett år etter gjennomgått reseksjon ble sammenlignet med placebo.

Etter en median oppfølgingstid på 15,1 måneder (data cut-off oktober 2107), viste pasientene i pembrolizumab-armen forlenget tid til tilbakefall av sykdommen (HR=0,57; 98,4 % KI=0,43-0,74;  $p < 0,001$ ). På dette tidspunktet var median tilbakefallsfri overlevelse (RFS) ikke nådd i pembrolizumab-armen, og 20,4 måneder i placeboarmen. Ved data cut-off hadde 15,2 % av pasientene i pembrolizumab-armen utviklet fjernmetastaser (alene eller i kombinasjon med lokoregionalt tilbakefall) sammenlignet med 27,3 % av pasientene i placeboarmen. På nåværende tidspunkt er overlevelsedata fra KEYNOTE-054 svært umodne. Ved data cut-off var kun 4,9 % og 6,9 % av pasientene døde i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen i studien.

Effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. For å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen, er den helseøkonomiske modellen supplert med eksterne data. Tiden fra pasienten får et lokoregionalt tilbakefall til progresjon til fjernmetastatisk sykdom er basert på real world evidence for et amerikansk kreftregister, og tiden fra pasienten får fjernmetastatisk sykdom til død er basert på en innsendt nettverksmetaanalyse. Legemiddelverket har ikke vurdert disse inngående i denne metodevurderingen, ettersom outputen som genereres fra disse dataene i den helseøkonomiske modellen isolert sett virker rimelige, og endringer knyttet til disse dataene ikke fører til vesentlig endring av resultatet av den helseøkonomiske analysen. Dette er en følge av at resultatet av analysen i all hovedsak drives av tiden pasienten tilbringer som tilbakefallsfri, og at analysen har en grunnleggende antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdom også medfører forlenget tid til død.

### **Sikkerhet**

Bivirkningsprofilen ved bruk av pembrolizumab som ble observert i KEYNOTE-054 samsvarer generelt med den kjente bivirkningsprofilen til pembrolizumab ved bruk i andre terapiområder. Totalt ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger (alle grader) hos 77,8 % av pasientene i pembrolizumab-armen og 66,1 % av pasientene i placeboarmen. De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i pembrolizumab-armen var fatigue (37,1 %), hudreaksjoner (28,3 %), endokrine forstyrrelser (23,4 %), diare (19,1 %), artralgi (12,0 %) og dyspne (5,9 %). Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble observert i 14,7 % av pasientene i pembrolizumab og 3,4 % av pasientene i placeboarmen.

*Legemiddelverket mener sikkerhet og effekt mht. tilbakefallsfri overlevelse på kort sikt er godt dokumentert. Det er en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på en eventuell overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med pembrolizumab.*

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser utover det som er undersøkt i egne sensitivitetsanalyser. Dette skyldes at analysens resultater i hovedsak hviler på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Forutsatt at denne antagelsen holder, vil eventuelle justeringer Legemiddelverket kunne gjort på analysen kun ført til mindre justeringer av resultatet. Legemiddelverket legger derfor den innsendte helseøkonomiske analysen fra MSD til grunn.

Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Dette utgjør et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 1: Resultater fra firmaets analyse (basert på maks. AUP, eks. mva.). Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab	Ingen behandling	Differanse
Totale kostnader	2 283 786	1 943 719	340 066
Totale QALYs	7,79	5,04	2,75
Totale leveår	9,70	6,43	3,27
Merkostnad per vunnet QALY			123 672
Merkostnad per vunnet leveår			103 899

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling:

123 672 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

█ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS AUP (ekskl. mva.) for alle legemidlene som inngår i analysen.

103 899 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

### Budsjettkonsekvenser

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 119 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på i overkant av █ det femte budsjettåret.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

MSD har i tillegg levert inn analyser der administrasjonskostnader er inkludert, men ikke kostnader utover dette. Inklusjon av disse kostnadene øker budsjettvirkningene med omtrent to millioner NOK i det femte budsjettåret. Dersom det i tillegg inkluderes innsparinger for øvrige behandlingskostnader unngått for de pasientene som ikke lenger vil trenge behandling ved tilbakefall ville dette ført til ytterligere reduksjon i budsjettkonsekvensene.

### Legemiddelverkets vurdering

Ettersom effektestimater fra studien KEYNOTE-054 er svært umodne, har MSD supplert den helseøkonomiske modellen med data fra eksterne kilder. Tiden fra pasienten får et lokoregionalt tilbakefall til progresjon til fjernmetastatisk sykdom er basert på real world evidence fra et amerikansk kreftregister, og tiden fra pasienten får fjernmetastatisk sykdom til død er basert på en innsendt nettverksmetaanalyse. Legemiddelverket mener det er en vesentlig svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen. Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at denne studien er å anse som uaktuell som eneste dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Det er derfor helt nødvendig å supplere med data fra andre kilder for å informere en helseøkonomisk modell.

Resultatet av analysen drives i all hovedsak av antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at adjuvant behandling med pembrolizumab etter gjennomgått reseksjon medfører en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling. Dette støttes også av tidlige resultater fra KEYNOTE-054, hvor en statistisk signifikant lavere andel av pasientene i pembrolizumab-armen sammenlignet med pasientene i placeboarmen hadde utviklet fjernmetastaser ved data cut-off. Legemiddelverket mener likevel det er vanskelig å vurdere hvilken størrelse på overlevelsesgevinsten det er snakk om med de studiedataene fra KEYNOTE-054 som foreligger i dag. I følge MSD er det forventet at modne overlevelsesdata fra studien ikke vil foreligge før anslagsvis 2023. Det er mulig å benytte framskrivingsfunksjoner i den helseøkonomiske modellen som produserer effektestimater for placeboarmen som synes å samsvare bedre med eksterne data for den aktuelle pasientpopulasjonen enn det som ligger til grunn i MSDs base case, men dette produserer samtidig effektestimater for pembrolizumab-armen som ifølge MSD er i overkant optimistiske, og fører til en reduksjon av merkostnad per vunnet QALY på ~90 %. Legemiddelverket har valgt å ikke endre effektestimater som ligger til grunn i MSD sitt base case. Ettersom det er effektestimater som i all hovedsak driver resultatet av den helseøkonomiske analysen, har Legemiddelverket valgt å ikke gjøre andre endringer i modellen, siden disse endringen kun ville gjort mindre utslag på resultatet som ville vært av betydning. Legemiddelverket vil poengtere at det innenfor rammene av den innsendte helseøkonomiske modellen ikke er mulig å direkte justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt. Dette utgjør et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 MELANOM .....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV MELANOM STADIUM III.....	15
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	15
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	16
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
2.1.1 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i> .....	19
<b>3 PICO.....</b>	<b>21</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	21
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR .....	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	36
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	37
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>41</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	41
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	42

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	43
4.2	RESULTATER.....	46
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	46
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	47
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	47
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	48
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	49
6	OPPSUMMERING .....	50
	REFERANSER.....	52
	APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER .....	55
	APPENDIKS 2: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG NETTVERKS METAANALYSE.....	56
	APPENDIKS 3: FLATIRON-DATABASEN .....	59
	APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	62
	APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER.....	66
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	66
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	66
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	66
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	67
	<i>6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i> .....	67
	APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	69
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	73

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID_nr 2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD
<b>Preparat:</b>	Keytruda
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon.
<b>ATC-nr:</b>	L01X C18
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-05-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	05-07-2018
Klinikere kontaktet for første gang	12-10-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	05-09-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-11-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21-11-2018
Rapport ferdigstilt:	01-02-2019
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 209 dager.
Saksutredere:	Fredrik Holmboe Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Marta Nyakas
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DM	Fjernmetastatisk sykdom
DMFS	Fjernmetastasefri overlevelse
DOR	Responsvarighet
DRG	Diagnoserelaterte grupper
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQuol 5 Dimensions
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IO	Immunoonkologisk terapi
ITC	Indirekte sammenligning
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
KN-054	KEYNOTE-054
KPI	Konsumprisindeks
Kri	Kredibilitetsintervall
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
LR	Lokoregionalt tilbakefall
MSE	Bruttovarians
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
ORR	Responstrate
OS	Totaloverlevelse
PD1	Programmert celledødprotein 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RF	Tilbakefallsfri
RFS	Tilbakefallsfri overlevelse
RWE	Real world evidence
STA	Single Technology Assessment - metodevurdering
ToT	Behandlingsvarighet

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved adjuvant behandling med pembrolizumab (Keytruda) av voksne pasienter med melanom stadium III som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Pembrolizumab fikk opprinnelig europeisk markedsføringstillatelse (MT) i 2015 til behandling av avansert melanom hos voksne. Preparatet har siden fått utvidet indikasjonsområdet til å også omfatte første- og andrelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom og urotelialt karsinom (1). Indikasjonen adjuvant behandling av voksne pasienter med stadium III-melanom med lymfeknuteinvolvering som har gjennomgått fullstendig reseksjon ble godkjent av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i desember 2018. Det er denne indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen.

Den innsendte dokumentasjonen sammenligner adjuvant behandling med pembrolizumab med ingen behandling («watchful waiting») i en kostnad-per-QALY-analyse.

Parallelt med vurderingen av pembrolizumab har Legemiddelverket vurdert nivolumab med tilsvarende indikasjon. Både pembrolizumab og nivolumab er PD1-hemmere, og Legemiddelverket har i flere tidligere metodevurderinger konkludert med at det ikke er grunnlag for å si at det foreligger reelle effektforskjeller mellom disse to på indikasjonene som har blitt utredet (2-4). I denne metodevurderingen har det ikke blitt presentert dokumentasjon som kan brukes til en hensiktsmessig sammenligning mellom preparatene for den aktuelle indikasjonen. Legemiddelverket har derfor utredet disse preparatene i to separate metodevurderinger.

## 1.2 MELANOM

Melanom (føflekkkreft) er en av de raskest økende kreftformene i Norge, og blant de vanligste kreftformene for både menn og kvinner. I 2017 ble det registrert 2222 nye tilfeller, som er en økning fra 2114 tilfeller i 2016 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Forekomsten har vært stabil i yngre aldersgrupper, og økningen kommer hovedsakelig av flere tilfeller hos menn over 70 år. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var i perioden 2013–2017 65 år (5).

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det anslås at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser (6). Ifølge tall fra kreftregisteret har pasienter med melanom stadium III en relativ 5-årsoverlevelse på 60,9 % og 65 % for henholdsvis menn og kvinner, mens ved fjernmetastatisk sykdom er tilsvarende 5-årsoverlevelse henholdsvis 22,7 % og 39,4 % (5)

**Pasientgrunnlag for adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III etter reseksjon**

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med ble det i 2017 operert 217 pasienter med melanom stadium III i Norge. Klinikere anslår at omkring 10 % av disse ikke vil være aktuell for adjuvant behandling etter reseksjon på grunn av komorbiditeter. Det totale årlige pasientgrunnlaget anslås dermed å være omtrent 200 nye pasienter per år.

**1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (7-9).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for voksne pasienter med melanom stadium III som har gjennomgått fullstendig reseksjon. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger.

Basert på innspill fra kliniske eksperter og en svensk registerstudie (10), anslår Legemiddelverket at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen er ca. 60 år. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling (ingen adjuvant behandling) tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV MELANOM STADIUM III

### 1.4.1 Behandling med pembrolizumab

- *Indikasjon*

Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff som blokkerer en reseptor kalt PD-1. Enkelte krefttyper produserer et protein som binder seg til PD-1 for å skru av aktiviteten til enkelte celler i immunsystemet, og dermed hindre dem fra å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreften fra å skru av disse immuncellene, og øker dermed deres evne til å drepe kreftcellene.

- *Dosering*

200mg pembrolizumab administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke. Ved adjuvant behandling av melanom skal KEYTRUDA gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av pembrolizumab er diare, kvalme, kløe, utslett, utmattethet og bivirkninger knyttet til inflammasjon i ulike organer.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til pembrolizumab (1).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer (6). Retningslinjene angir at lymfeknutemetastaser konsekvent skal behandles med lymfeknutetoalett (reseksjon). Dette er et kirurgisk inngrep hvor alt lymfeknuteholdig vev i regionen, samt fettvevet som omgir lymfeknutene, fjernes. Dette vil redusere sjansen for tilbakefall i dissekert lymfeknutestasjon. Ved adekvat disseksjon kan 10-årsoverlevelse komme opp i over 50 % hvis bare én knute er affisert, og ved to eller flere affiserte knuter kan 10-årsoverlevelse opp mot 30 % oppnås (6).

Inntil nylig er det kun interferon alfa-2b som har vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv (11). Det er dokumentert at adjuvant behandling med interferon alfa-2b kan forlenge tiden til tilbakefall av sykdom, men det foreligger ikke sikker dokumentasjon på at slik behandling er livsforlengende (6). Ifølge norske retningslinjer tilbys derfor ikke adjuvant behandling med interferon alfa-2b rutinemessig til pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis i dag (6). Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Dagens norske retningslinjer tilrår tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III som har utført reseksjon, for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen (6).

### **1.4.3 Komparator**

Siden det eneste preparatet som har vært godkjent til adjuvant behandling av melanom etter fullstendig reseksjon er interferon alfa-2b, og dette verken brukes i nevneverdig grad i klinisk praksis eller anbefales i det nasjonale handlingsprogrammet, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er «ingen behandling».



## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenningen av indikasjonen som omtales i denne metodevurderingen er basert på den dobbelblindete, randomiserte og placebokontrollerte fase 3-studien KEYNOTE-054 (1).

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere tidligere gjennomførte helseøkonomiske vurderinger av adjuvant behandling av melanom etter reseksjon, dokumentasjon på helserelatert livskvalitet ved melanom, og kliniske studier av behandling av avansert melanom. Sistnevnte litteratursøk ble brukt til å lage en nettverksmetaanalyse (NMA) som estimerer behandlingseffekten av ulike behandlinger av avansert melanom relativt til pembrolizumab.

MSD har sendt inn dokumentasjon fra de kliniske studiene KEYNOTE-054, KEYNOTE-006, EORTC 18071, litteratursøkene, den ovennevnte NMAen og real world evidence (RWE) fra Flatiron-databasen.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>KEYNOTE-054 (12)</b>	Voksne pasienter med melanom stadium IIIA (>1mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC, som har gjennomgått fullstendig reseksjon (n=1 019).	Pembrolizumab 200mg administrert hver 3. uke.	Placebo	RFS i ITT-populasjonen, RFS i subgruppen med PD-L1-positiv tumor	DMFS, OS
<b>KEYNOTE-006 (13)</b>	Voksne pasienter med inoperabelt stadium III eller IV melanom som har mottatt inntil én tidligere behandling (n=834).	To grupper: -Pembrolizumab 10mg/kg hver 2. uke -Pembrolizumab 10mg/kg hver 3. uke	Ipilimumab	OS	PFS, ORR, DOR
<b>EORTC 18071 (14)</b>	Voksne pasienter med melanom stadium IIIA (>1mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC, som har gjennomgått fullstendig reseksjon (n=951).	Ipilimumab	Placebo	RFS	DMFS, OS

Forkortelser: RFS=tilbakefallsfri overlevelse; ITT=intention to treat; OS=totaloverlevelse; DMFS=fjernmetastasefri overlevelse; ORR=responsrate; DOR=responsvarighet.

## Pågående studier

En liste over relevante pågående studier er oppsummert i Appendiks 1: Pågående studier.

### 2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien KEYNOTE-054 utgjorde det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for at pembrolizumab ble godkjent for den aktuelle indikasjonen som omtales i denne metodevurderingen. Ettersom denne studien hadde relativt kort oppfølgingstid er effektdata fra studien i stor grad umodne. MSD har derfor benyttet klinisk dokumentasjon fra flere ulike kilder for å informere den helseøkonomiske modellen. De ulike dokumentasjonsgrunnlagene diskuteres under.

#### KEYNOTE-054

KEYNOTE-054 var en internasjonal, dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie, som undersøkte effekten av adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo for pasienter med høyrisiko stadium III-melanom, som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon innen 13 uker før studiestart. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten pembrolizumab eller placebo, og de ble stratifisert etter sykdomsstadium (IIIA, IIIB, IIIC med 1–3 positive lymfeknuter eller IIIC med 4 eller flere positive lymfeknuter) og geografisk region.

Studien hadde et todelt studiedesign. Del 1 av studien bestod av adjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo etter fullstendig reseksjon. Ved tilbakefall av sykdom fikk pasientene i begge studiearmer mulighet til å gå over i del 2 av studien. I denne delen ble studien åpnet, og pasientene fikk behandling med pembrolizumab i inntil to ytterligere år, eller til sykdomsprogresjon. Den innsendte helseøkonomiske modellen bygger på effekt og sikkerhet som beskrevet i en klinisk studierapport med *cut off* i oktober 2017, som inneholder data kun fra del 1 av studien.

Legemiddelverket vurderer at KEYNOTE-054 er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for den helseøkonomiske modellen, men vil likevel påpeke følgende: Det ble opprinnelig anslått at den endelige analysen av det primære endepunktet, tilbakefallsfri overlevelse (RFS), skulle gjøres omtrent 3 år etter studiestart, medio 2018. Etter at en interimanalyse i oktober 2017 viste statistisk signifikant forbedring i tid til tilbakefall for pasientene i pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo, ble det imidlertid besluttet at denne interimanalysen skulle anses som den endelige RFS-analysen. Dette medfører at resultatene for RFS er mer umodne enn de ville vært hvis studien hadde fulgt den opprinnelige protokollen, som igjen medfører en økt usikkerhet i langtidsframskrivingen av resultatene. Resultatene er enda mindre modne for de sekundære endepunktene fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) og totaloverlevelse (OS).

Den innsendte helseøkonomiske modellen bygger på dokumentasjon på populasjon, intervensjon, komparator og, til en viss grad, effekt fra KEYNOTE-054. Pasientpopulasjonen i modellen er supplert med gjennomsnittsvekt per pasient fra studien KEYNOTE-006 siden denne informasjonen manglet fra KEYNOTE-054. Resultater fra studien EORTC 18071 er brukt som ekstern datakilde for å validere parametriserte effektestimater for placeboarmen utover studieperioden.

#### Nettverksmetaanalyse

Ettersom resultatene for OS i KEYNOTE-054 er svært umodne, har MSD gjort en indirekte sammenligning (ITC) mellom relevante behandlingsalternativer ved avansert melanom ved hjelp av en nettverksmetaanalyse (NMA). Denne NMAen danner grunnlaget for overlevelsesestimater for pasienter

som har progrediert til fjernmetastatisk sykdom i den helseøkonomiske modellen. Innsendt NMA, samt systematisk litteratursøk, er beskrevet og vurdert i Appendiks 2.

Som beskrevet i Appendiks 2, har ikke Legemiddelverket vurdert den innsendte NMAen inngående i denne saken, men godtar likevel at den utgjør grunnlaget for beregninger av overgangssannsynligheter fra modellstadiet fjernmetastatisk sykdom (DM) til død i den helseøkonomiske modellen, ettersom den estimerte tiden i DM-stadiet synes rimelig, samt at effektestimaterne i dette stadiet isolert sett ikke har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### **Flatiron-databasen**

For å modellere tiden det tar fra pasienter får lokoregionalt tilbakefall (LR) til de utvikler fjernmetastaser i den helseøkonomiske modellen har MSD innhentet RWE på pasientnivå fra Flatiron-databasen – en onkologidatabase som samler pasientdata fra elektroniske journaler. Basert på data fra databasen har MSD gjort en retrospektiv kohortestudie av pasienter diagnostisert med melanom stadium III, IIIA, IIIB eller IIIC i perioden 01.01.2011–28.02.2018. Studien er beskrevet og vurdert i Appendiks 3

Som beskrevet i Appendiks 3, mener Legemiddelverket det er flere svakheter med datagrunnlaget fra Flatiron-studien, som bidrar med ytterligere usikkerhet i den helseøkonomiske modellen. Men ettersom overgangssannsynlighetene som er beregnet på grunnlag av Flatiron-studien inkluderes likt i begge studiearmene i modellen, samt at tiden som tilbringes i sykdomsstadiet LR har generelt lite å si for resultatet i modellen, mener Legemiddelverket det i dette tilfellet er akseptabelt at modellen baserer overgangssannsynligheten fra stadiet tilbakefallsfri (RF) til RL på data fra Flatiron-studien.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener overordnet at det er en vesentlig svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen. Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at denne studien er å anse som uaktuell som eneste dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Det er derfor helt nødvendig å supplere med data fra andre kilder for å informere en helseøkonomisk modell.

*Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig for denne metodevurderingen, men vil likevel poengtere at det vil være en vesentlig grad av usikkerhet i analysen som følge av dokumentasjonsgrunnlaget for effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen er sammensatt av data fra flere ulike kilder.*

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

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Medianalderen ved diagnosetidspunktet for melanom (uansett stadium) er stadig økende, og var i perioden 2012–2016 på 65 år. Andelen menn som diagnostiseres med melanom er generelt litt høyere enn andelen kvinner, og kvinner har generelt noe bedre prognoser for langtidsoverlevelse enn menn (15, 16). Omkring halvparten av pasientene som diagnostiseres med melanom har påvist BRAF<sup>2</sup>-mutasjon (6). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår gjennomsnittsalderen på pasienter med melanom med lymfeknuteinvolvering som gjennomgår fullstendig reseksjon til å være omtrent 60 år.

Med melanom stadium III, menes alle tilfeller av melanom hvor det har oppstått metastase i én eller flere regionale lymfeknuter, ikke medregnet satellitter<sup>3</sup> eller in-transit-metastaser<sup>4</sup>. Videre deles sykdommen inn i undergruppene IIIA, IIIB, og IIIC, hvor pasienter med melanom stadium IIIB og IIIC generelt har dårligere prognose enn pasienter med melanom stadium IIIA (6).

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

KEYNOTE-054-studien inkluderte voksne pasienter med melanom med påvist spredning til regionale lymfeknuter. Studien inkluderte pasienter med melanom stadium IIIA, forutsatt at minst én mikrometastase var større enn 1 mm i diameter, og stadium IIIB og IIIC, begge sistnevnte uten in-transit-metastaser. Rekrutteringen av pasienter med melanom stadium IIIA var begrenset slik at disse pasientene ikke skulle utgjøre mer enn 20 % av den totale pasientpopulasjonen. Alle pasientene måtte ha gjennomført komplett regionalt lymfeknutetolett<sup>5</sup> innen 13 uker før behandlingsstart. Pasienter med melanom på slimhinner eller øye ble ekskludert fra studien.

Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 er vist i Tabell 3.

---

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

<sup>2</sup> Mutasjoner i BRAF-genet er involvert i flere kreftformer. Pasienter med påvist BRAF-mutasjon vil være aktuelle for målrettet behandling med BRAF-hemmere.

<sup>3</sup> Tumor som ligger innenfor en radius på 2 cm fra primærtumor.

<sup>4</sup> Tumorer som oppstår langs lymfebaner mer enn 2 cm fra primærtumor, men likevel ikke forbi regionale lymfeknuter.

<sup>5</sup> Kirurgisk inngrep som innebærer fjerning av alt lymfeholdig vev i en region, samt fettvev som omgir lymfeknutene.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 (12).

Characteristic	Pembrolizumab (N= 514)	Placebo (N=505)
Sex — no. (%)		
Male	324 (63.0)	304 (60.2)
Female	190 (37.0)	201 (39.8)
Age		
Median (range) — yr	54 (19–88)	54 (19–83)
<50 yr — no. (%)	193 (37.5)	186 (36.8)
50 to <65 yr — no. (%)	196 (38.1)	193 (38.2)
≥65 yr — no. (%)	125 (24.3)	126 (25.0)
Body-mass index — no./total no. (%)		
<25	155/501 (30.9)	184/501 (36.7)
25 to <30	224/501 (44.7)	194/501 (38.7)
≥30	122/501 (24.4)	123/501 (24.6)
Disease stage — no. (%)		
At randomization		
Stage IIIA	80 (15.6)	80 (15.8)
Stage IIIB	237 (46.1)	230 (45.5)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes	95 (18.5)	93 (18.4)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes	102 (19.8)	102 (20.2)
According to AJCC 2009 criteria <sup>†</sup>		
Stage IIIA	77 (15.0)	76 (15.0)
Stage IIIB	240 (46.7)	232 (45.9)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes <sup>‡</sup>	87 (16.9)	95 (18.8)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes <sup>§</sup>	110 (21.4)	102 (20.2)
Type of lymph node involvement — no. (%) <sup>†</sup>		
Microscopic	187 (36.4)	161 (31.9)
Macroscopic	327 (63.6)	344 (68.1)
No of positive lymph nodes on pathological testing — no. (%) <sup>†</sup>		
1	227 (44.2)	237 (46.9)
2 or 3 <sup>‡</sup>	177 (34.4)	166 (32.9)
≥4 <sup>§</sup>	110 (21.4)	102 (20.2)
Ulceration — no. (%) <sup>†</sup>		
Yes	208 (40.5)	197 (39.0)
No	230 (44.7)	251 (49.7)
Unknown	76 (14.8)	57 (11.3)
PD-L1 expression status — no. (%) <sup>¶</sup>		
Positive	428 (83.3)	425 (84.2)
Negative	59 (11.5)	57 (11.3)
Indeterminate	27 (5.3)	23 (4.6)
BRAF mutation status — no. (%)		
Wild type	233 (45.3)	214 (42.4)
V600E or V600K mutation	210 (40.9)	231 (45.7)
Other mutation	35 (6.8)	31 (6.1)
Unknown	36 (7.0)	29 (5.7)

\* There were no significant between-group differences in the characteristics listed here. Percentages may not total 100 because of rounding. AJCC denotes American Joint Committee on Cancer 2009 classification, 7th edition.<sup>14</sup>

<sup>†</sup> Data were from electronic case-report forms.

<sup>‡</sup> One patient with in-transit metastases or satellites and without metastatic nodes was included in this subgroup.

<sup>§</sup> This subgroup also included 11 patients with matted nodes as well as 5 patients with in-transit metastases or satellites and at least one positive lymph node.

<sup>¶</sup> Membranous expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in tumor and tumor-associated immune cells was assessed by means of a 22C3 antibody assay and was scored on a scale of 0 to 5 (with higher scores reflecting a higher level of expression); a score 2 or higher (i.e., staining on >1% of cells) was considered to indicate PD-L1 positivity.

Pasientene i studien ble randomisert i 1:1-forhold til å motta adjuvant behandling med enten pembrolizumab eller placebo. Pasientene ble stratifisert etter sykdomsstadium (IIIA, IIIB, IIIC med 1–3 positive lymfeknuter eller IIIC med 4 eller flere positive lymfeknuter) og geografisk region. Inndelingen i sykdomsstadier ble gjort i henhold til 7. utgave av American Joint Committee on Cancer (AJCC) sine kriterier (17).

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

KEYNOTE-054-studien utført på pasientene i Tabell 3 utgjør hovedgrunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Pasientkarakteristika som går inn i modellen er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Starting age	54,0 years	Source: KEYNOTE-054
Percent female	38,4%	Source: KEYNOTE-054
Percent BRAF+	49,8%	Source: KEYNOTE-054
Weight (kg) among males, mean	85,1	Source: KEYNOTE-006 (EU population)
Weight (kg) among males, standard deviation	15,5	Source: KEYNOTE-006 (EU population)
Weight (kg) among females, mean	70,6	Source: KEYNOTE-006 (EU population)
Weight (kg) among females, standard deviation	14,9	Source: KEYNOTE-006 (EU population)
Age of retirement (only applicable when indirect costs are considered)		Source: User-specified

Gjennomsnittsalder, kjønnsfordeling og andel med BRAF-mutasjon er basert på KEYNOTE-054. Siden MSD ikke har innhentet enkelte relevante data fra pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054, er gjennomsnittsvekt, samt standardavvik, fordelt på kjønn basert på den europeiske populasjonen i studien KEYNOTE-006, som undersøkte effekten av pembrolizumab til andrelinjebehandling av inoperabelt melanom stadium III eller IV.

Kjønnsfordeling og kroppsvekt brukes i modellen til å beregne legemiddelkostnader for de legemidler som doseres etter vekt ved fjernmetastatisk sykdom. Andel pasienter som er BRAF-positive brukes for å beregne fordelingen av pasienter på de ulike behandlingsalternativene som foreligger ved fjernmetastatisk sykdom.

### Legemiddelverkets vurdering

Innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med tyder på at studiepopulasjonen i KEYNOTE-054 generelt er representativ for den forventede pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Klinikerne påpeker likevel at gjennomsnittsalderen i studien var noe lavere enn i den norske pasientpopulasjonen, og at pasientene i KEYNOTE-054 generelt kan ha hatt noe mer alvorlig sykdom, med en høyere andel pasienter i sykdomsstadium IIIB og IIIC, enn det som er forventet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at dette sannsynligvis er en konsekvens av at andelen pasienter med melanom stadium IIIA ble begrenset til å ikke overstige 20 % av den totale studiepopulasjonen i KEYNOTE-054. Etersom det er kjent at pasienter med melanom stadium IIIB og IIIC generelt har dårligere prognose, med kortere tid til første tilbakefall av sykdom enn pasienter med stadium IIIA (18), kan dette føre til at den modellerte tiden til tilbakefall potensielt kan være noe konservativ sammenlignet med tilsvarende for den norske pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket er i utgangspunktet kritiske til at variabler som inngår i den helseøkonomiske modellen er satt sammen av flere studier. I dette tilfellet er de populasjonsbaserte variablene som inngår i den helseøkonomiske modellen hentet fra studiene KEYNOTE-054 og KEYNOTE-006. Det er i imidlertid kun gjennomsnittlig kroppsvekt, samt standardavvik av dette, for pasientene som er basert på KEYNOTE-006 som inngår i den helseøkonomiske modellen til å beregne legemiddelkostnader i fjernmetastatisk sykdomsstadium for legemidler som doseres etter kroppsvekt. Legemiddelverket vurderer at det er akseptabelt at modellen er supplert med data fra en annen studie enn KEYNOTE-054 i dette tilfellet.

Gjennomsnittsalderen på studiepopulasjonen i KEYNOTE-054 (54 år) er noe lavere enn den estimerte gjennomsnittsalderen på den forventede norske pasientpopulasjonen, som er estimert å være omtrent 60 år. Dette samsvarer med en svensk kohortestudie av pasienter med melanom publisert i 2016, hvor gjennomsnittsalderen blant pasienter med melanom stadium III var 60,6 år (10). Legemiddelverket velger derfor å sette gjennomsnittsalderen til 60 år i den helseøkonomiske modellen for å beregne alvorlighet (absolutt prognosetap) av tilstanden i denne metodevurderingen.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

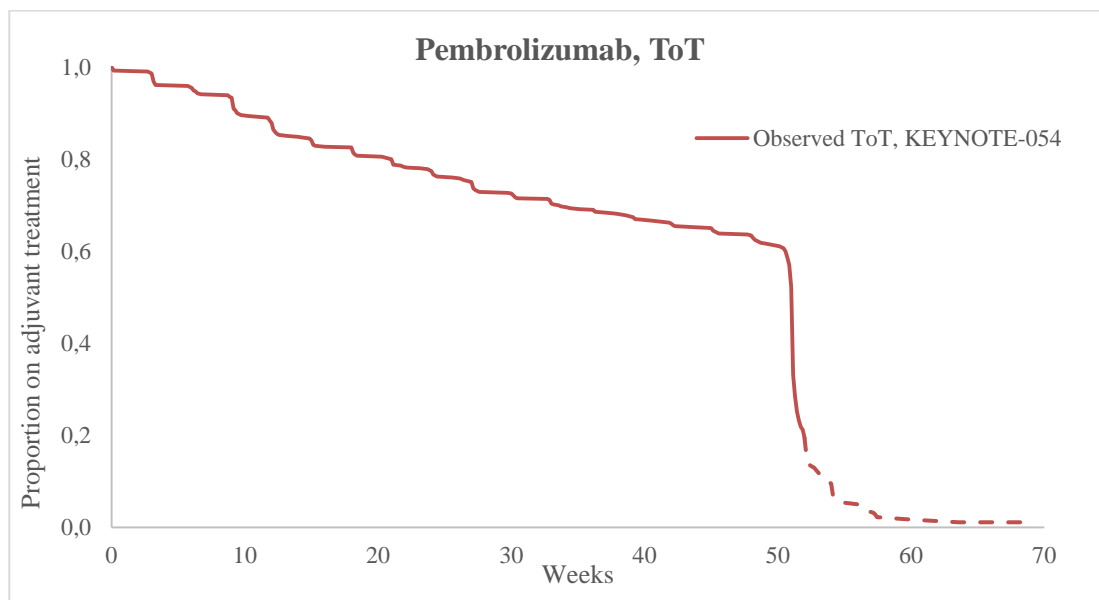
I henhold til godkjent preparatomtale skal pembrolizumab til adjuvant behandling av pasienter med melanom med lymfeknuteinvolvering som har gjennomgått fullstendig reseksjon gis som en intravenøs infusjon administrert hver tredje uke. Behandlingen bør pågå til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet, eller i inntil ett år (1). Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det forventet at adjuvant behandling med pembrolizumab vil foregå i henhold til godkjent preparatomtale

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

I KEYNOTE-054 fikk pasientene i intervensjonsarmen administrert pembrolizumab 200mg som intravenøs infusjon hver tredje uke. Behandlingen pågikk frem til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet, eller inntil maks. 18 doser var administrert (~1 år). Hvis det oppstod forsinkelser i administrasjonsplanen kunne pasientene allikevel få administrert inntil 18 doser pembrolizumab. Dette førte til at en liten andel av pasientene hadde en total behandlingstid som oversteg ett år.

Ved data cut-off hadde i alt 55,4 % av pasientene i intervensjonsarmen i studien fullført behandlingen, dvs. mottatt 18 doser med pembrolizumab. De omtrent 40 % av pasientene som avbrøt behandlingen prematurt gjorde det hovedsakelig på grunn av bivirkninger eller tilbakefall av sykdom mens behandlingen pågikk. Den observerte behandlingens lengden i intervensjonsarmen er vist i Figur 1. De pasientene som hadde en total behandlingens lengde som oversteg ett år (som følge av forsinkelser i administrasjonsplanen) er vist som en stiplede linje mot slutten av KM-kurven i figuren.





Figur 1: Observert behandlingstid for pembrolizumab-armen i KEYNOTE-054 (kilde: innsendt helseøkonomisk modell).

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

Behandlingstiden (ToT) i den helseøkonomiske modellen er basert på den observerte Kaplan-Meier (KM)-kurven for tid til behandlingsstopp i KEYNOTE-054 (Figur 1). Modellen påregner behandlingstid hver tredje uke inntil totalt 18 doser er administrert, dvs. 51 uker fra baseline. Modellen tar ikke hensyn til eventuelle forsinkelser som skulle oppstå underveis i behandlingen, dvs. den stiplede linjen mot slutten av KM-kurven i Figur 1.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at ToT i den helseøkonomiske modellen er basert på et komplett datasett som illustrert i Figur 1. Legemiddelverket mener også det er akseptabelt at modellen kutter KM-kurven ved 51 uker. KM-kurven viser kun tiden pasientene i KEYNOTE-054 tilbragte på behandling, men pasientene fikk kun administrert inntil 18 doser pembrolizumab. Ved å bruke den fullstendige observerte KM-kurven for ToT i den helseøkonomiske modellen, hadde dette ført til at modellen ville estimert at pasientene som stod på behandling utover uke 51 etter behandlingsstart i praksis ville fått mer enn 18 doser pembrolizumab, noe som ikke var tilfelle i den kliniske studien. Legemiddelverket har likevel gjort sensitivitetsanalyser av å bruke den komplette KM-kurven til å estimere behandlingstid for pembrolizumab-armen som viser at dette ikke har vesentlig innvirkning på resultatet av analysen.

Legemiddelverket godtar den modellerte behandlingstiden i den helseøkonomiske modellen.

### 3.3 KOMPARATOR

#### Norsk klinisk praksis

Det har lenge kun vært interferon alfa-2b som har vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv (11). Det er dokumentert at adjuvant behandling med interferon alfa-2b kan forlenge tiden til tilbakefall av sykdom, men det usikkerhet knyttet til om slik behandling virker livsforlengende (6). Ifølge norske retningslinjer tilbys derfor ikke adjuvant behandling med interferon alfa-2b rutinemessig til pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis i dag (6). Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

De siste årene har det imidlertid kommet flere alternative behandlingsmuligheter for melanom i adjuvant setting etter reseksjon. I 2018 ble nivolumab (Opdivo) godkjent som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon (19). I 2018 ble kombinasjonen dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist) godkjent til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon (20). Ingen av disse nye behandlingsmulighetene har blitt metodevurdert, og er heller ikke blitt tatt i bruk i norsk klinisk praksis til adjuvant behandling av melanom etter reseksjon.

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

I KEYNOTE-054 ble adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo.

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

I den helseøkonomiske modellen er «ingen adjuvant behandling» brukt som komparator.

#### Legemiddelverkets vurdering

Ettersom interferon alfa-2b generelt ikke brukes i norsk klinisk praksis, og nivolumab og dabrafenib/trametinib ennå ikke er metodevurdert eller behandlet i Beslutningsforum, mener Legemiddelverket at placebo (dvs. ingen adjuvant behandling) er en akseptabel komparator i den helseøkonomiske modellen.

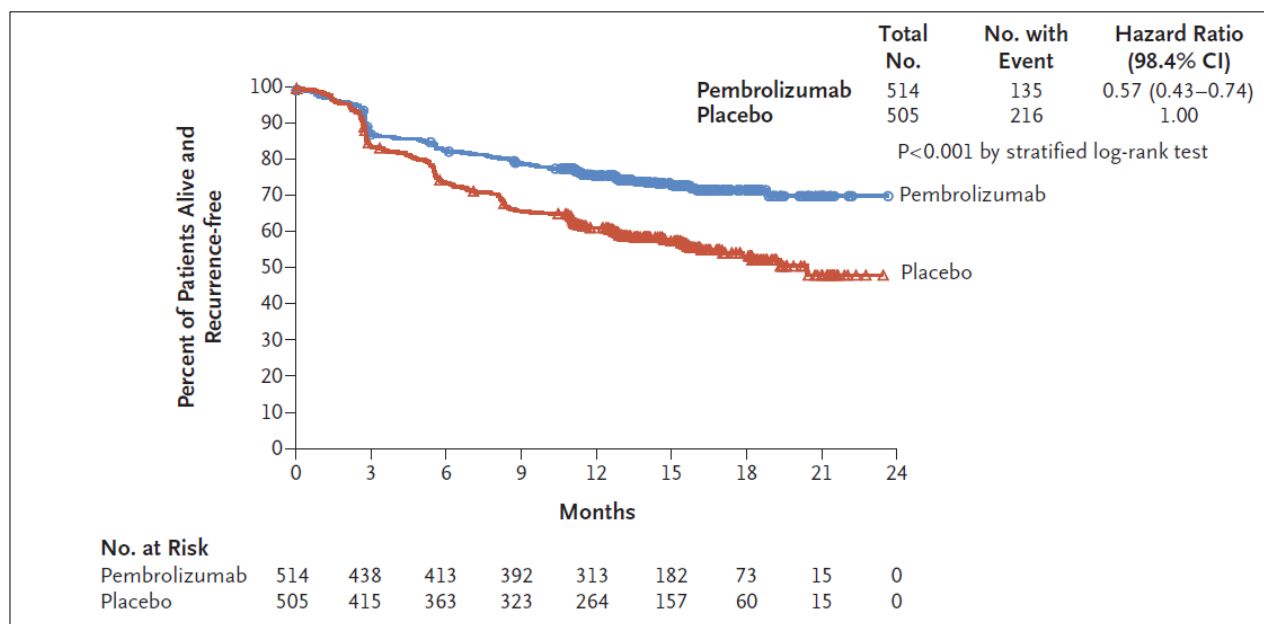
### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

##### Primært endepunkt: Tilbakefallsfri overlevelse

Et av de primære endepunktene i KEYNOTE-054 tilbakefallsfri overlevelse (RFS), definert som tiden fra randomisering til første tilbakefall (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død (uansett årsak). Etter en median oppfølgingstid på 15,1 måneder (data cut-off oktober 2017), viste pasientene i pembrolizumab-armen forbedret RFS sammenlignet med pasientene i placeboarmen (HR=0,57; 98,4 % KI=0,43-0,74;  $p<0,001$ ). På dette tidspunktet var median RFS ikke nådd i pembrolizumab-armen, og 20,4 måneder i placeboarmen (Figur 2).



Figur 2: Kaplan-Meier-estimat av tilbakefallsfri overlevelse (ITT-populasjonen) i KEYNOTE-054 (12).

### Sekundært endepunkt: Fjernmetastasefri overlevelse

Et sekundært endepunkt i KEYNOTE-054 var fjernmetastasefri overlevelse (DMFS), definert som tiden fra randomisering til første fjernmetastase eller død (uansett årsak). Ved data cut-off hadde 15,2 % av pasientene i pembrolizumab-armen utviklet fjernmetastaser (alene eller i kombinasjon med lokoregionalt tilbakefall) sammenlignet med 27,3 % av pasientene i placeboarmen. Den kumulative insidensen av fjernmetastaser (alene eller i kombinasjon med lokoregionalt tilbakefall) som første tilbakefall etter 18 måneder var 16,7 % og 29,7 % for henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen (HR=0,53; 99% KI=0,37-0,76).

### Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse

Ved data cut-off var overlevedesdata fra KEYNOTE-054 svært umodne. Ved dette tidspunktet var kun 4,9 % og 6,9 % av pasientene døde i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen i studien.

### **Innsendt modell**

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en Markov-modell med fire stadier. Effekten som ligger til grunn for overgangssannsynlighetene ut av hvert stadium i modellen er beskrevet under. For nærmere beskrivelse av strukturen i den helseøkonomiske modellen, se kapittel 4.1. Overgangssannsynlighetene er basert på data på pasientnivå fra KEYNOTE-054 (Tabell 5), supplert med eksterne datakilder i de tilfeller hvor data fra KEYNOTE-054 er mangelfulle/fraværende.

Tabell 5: Sykdomsstatus for ITT-populasjonen i KEYNOTE-054 ved data cut-off (oktober, 2017).

	Pembrolizumab % n = 514	Placebo % n = 505
<b>Type of first event in RFS analysis</b>		
No event	73.7	57.2
Locoregional recurrence	10.7	15.2
Distant metastasis	13.4	22.6
Both diagnosed within 30 days from each other	1.8	4.8
Death	0.4	0.2
<b>DMFS status</b>		
No event	80.9	67.3
Event	19.1	32.7
<b>Survival status</b>		
Alive	95.1	93.1
Dead	4.9	6.9

DMFS = distant metastasis-free survival; ITT = intention-to-treat; RFS = recurrence-free survival.

#### Overganger fra tilbakefallsfritt stadium til lokoregionalt tilbakefall, fjernmetastatisk sykdom og død

Overgangssannsynlighetene fra den tilbakefallsfrie (RF) helsetilstanden til de tre tilstandene lokoregionalt tilbakefall (LR), fjernmetastatisk sykdom (DM) og død er basert på individuelle pasientnivådata fra KEYNOTE-054. Parametriske modeller er brukt for å estimere de årsaksspesifikke sannsynlighetene for hver overgang, dvs. RF til LR, DM eller død i begge studiearmene i modellen.

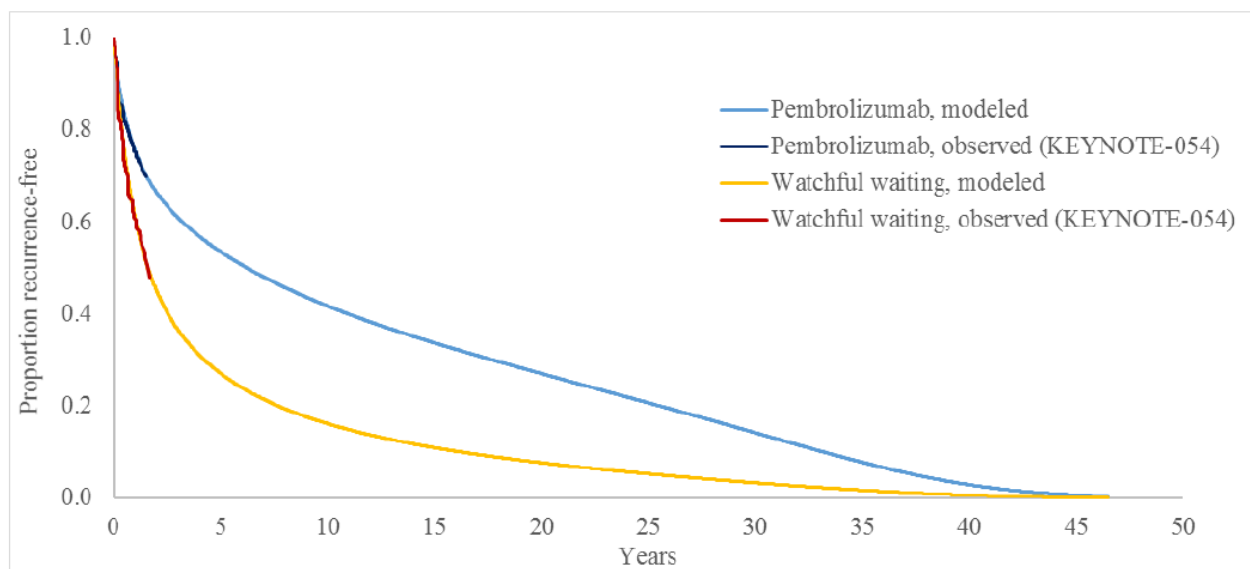
I MSD sitt base case er de årsaksspesifikke overgangssannsynlighetene estimert basert på parametriske modeller som er tilpasset separat til begge studiearmene. Seks ulike parametriske funksjoner ble vurdert for å modellere overgangene fra RF til LR og RF til DM i hver studiearm; eksponensiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk, log-normal og generalisert gamma. I henhold til retningslinjer fra NICE, er de parametriske funksjonsformene koblet sammen i modellen slik at samme funksjonsform må velges for begge behandlingsarmene i modellen. I sitt base case, la MSD følgende kriterier til grunn for sitt valg av parametriske funksjon for å modellere overgangene fra RF→LR og RF→DM:

- Tilpasning basert på bruttovarians («mean squared error» - MSE), for å vurdere tilpasning av den estimerte RFS-kurven i modellen sammenlignet med den observerte KM-kurven for RFS i KEYNOTE-054.
- Visuell vurdering av tilpasningen av den estimerte kurven sammenlignet med den observerte KM-kurven fra KEYNOTE-054.
- Klinisk troverdighet av langtidsestimatene. For å vurdere dette ble de estimerte langtidsprosjeksjonene for placeboarmen i modellen sammenlignet med placeboarmen fra studien EORTC 18071 – en fase 3-studie som sammenlignet adjuvant behandling med ipilimumab med placebo for pasienter med melanom stadium III som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon. De estimerte kurvene for RFS, DMFS og OS i komparatorarmen i modellen ble sammenlignet med de observerte dataene for disse utfallsmålene etter 5 år i placeboarmen i EORTC 18071.

Basert på kriteriene over hevder MSD at funksjonsformen Gompertz for overgangen RF→LR og generalisert gamma for overgangen RF→DM gir den beste balansen mellom matematisk og visuell tilpasning til observerte studiedata og troverdighet for langtidsekstrapoleringen av effektestimater i hver studiearm. MSD har derfor lagt disse parametriske funksjonsformene til grunn i sitt base case.

Ettersom kun 2 pasienter i pembrolizumab-armen og 1 pasient i placeboarmen i studien opplevde død mens de ennå var tilbakefallsfrie i KEYNOTE-054, har MSD estimert en overgangssannsynlighet fra RF → død med eksponensialfunksjon, dvs. en fast overgangssannsynligheten som er lik hver syklus og ikke endres over tid. Modellen inneholder i tillegg bakgrunnsdødelighet for normalbefolkningen, basert på livstabeller fra England og Wales. Overgangssannsynligheten fra RF → død er derfor begrenset til å bruke kun den høyeste overgangssannsynligheten per syklus, enten sannsynligheten estimert fra data fra KEYNOTE-054 eller bakgrunnsdødeligheten. Basert på dette er overgangssannsynligheten fra RF → død marginalt høyere i pembrolizumab-armen enn i placeboarmen det første året i modellen (med startalder 54 år i MSDs base case), men alle påfølgende år er sannsynligheten for død som følge av bakgrunnsdødeligheten høyere enn den estimerte dødeligheten fra KEYNOTE-054 i begge armer, og sannsynligheten for å dø i stadiet RF blir dermed lik i begge armer.

MSD sitt base case resulterer i de estimerte kurvene for RFS for begge armer som vist i Figur 3.



Figur 3: Ekstrapolert RFS i MSDs base case i den helseøkonomiske modellen.

#### Overganger fra lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastatisk sykdom og død

Ettersom det var observert svært få overganger av pasienter fra LR til DM i KEYNOTE-054, er denne overgangssannsynligheten estimert basert på RWE fra Flatiron-databasen, beskrevet i Appendiks 3: Flatiron-databasen. Basert på data fra Flatiron ble det estimert en overgangssannsynlighet fra LR → DM ved hjelp av en eksponensiell parametriske funksjon, dvs. en konstant overgangssannsynlighet per

modellsyklus som ikke endres over tid. Denne overgangssannsynligheten er inkludert likt for begge armer i den helseøkonomiske modellen.

Ettersom det ikke ble observert noen direkte overganger fra LR → død i datamateriale fra Flatiron-databasen, er denne overgangssannsynligheten basert på bakgrunnsdødelighet for normalbefolkningen, og er modellert likt som for overgangen RF → død (beskrevet over).

#### Overganger fjernmetastatisk sykdom til død

Siden svært få pasienter var døde ved data cut off i KEYNOTE-054, er overgangssannsynligheten fra DM → død estimert basert på hvilken førstelinjehandling pasientene får i dette modellstadiet. For pasienter som behandles med pembrolizumab som førstelinjehandling ved DM er overgangssannsynligheten basert på observerte data fra studien KEYNOTE-006, mens effekten av andre aktuelle førstelinjehandlinger er basert på en NMA (beskrevet i Appendiks 2). Den nøyaktige overgangssannsynligheten avhenger av hvordan pasientene fordeler seg mellom de ulike førstelinjehandlingene i de to studiearmene. I sitt base case antar MSD at pasientene har nøyaktig samme fordeling mellom de ulike førstelinjehandlingene i begge armer, som medfører samme overgangssannsynlighet for å gå fra DM → død i begge armer. Pasientfordelingen mellom førstelinjehandlingene i MSDs base case (Tabell 6) er basert på britiske markedsandeler for de ulike behandlingsregimene av metastatisk melanom.

Tabell 6: Markedsandeler av ulike førstelinjehandlinger av metastatisk melanom i MSD sitt base case.

First-line regimens in advanced setting	Pembrolizumab	Watchful waiting
Pembrolizumab	28 %	28 %
Ipilimumab	6 %	6 %
Nivolumab	4 %	4 %
Nivolumab + ipilimumab	19 %	19 %
Vemurafenib	14 %	14 %
Dabrafenib	0 %	0 %
Dabrafenib + trametinib	30 %	30 %

Ved å legge markedsandelene i tabellen over til grunn, blir forventet tid til neste behandlingslinje for DM og forventet tid til død i begge armer som vist i Tabell 7. Tid til neste behandlingslinje for metastatisk sykdom brukes både for å beregne behandlingskostnader for neste behandlingslinje, samt for å beregne gjennomsnittlige QALYs i dette modellstadiet, ettersom pasientene har lavere nyttevekter etter sykdomsprogresjon (se kapittel 3.4.3).

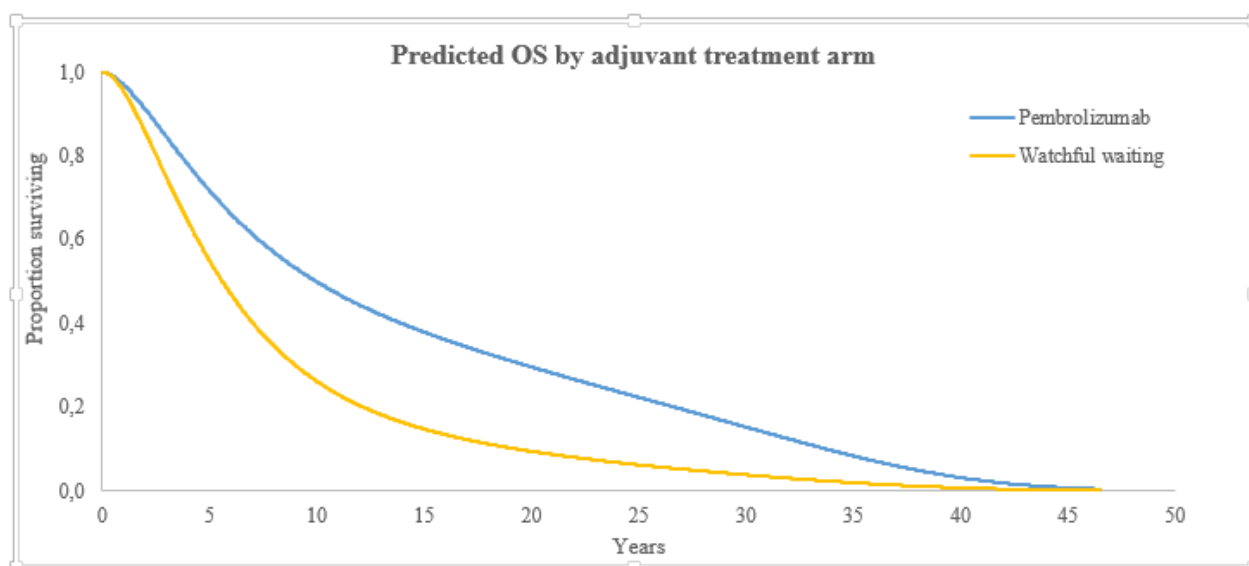
Tabell 7: Forventet tid til sykdomsprogresjon og død i modellstadiet DM, samt overgangssannsynlighet for DM død i MSD sitt base case.

Adjuvant regimen	Expected survival in distant metastases state (weeks): Weighted average based on first-line advanced treatment market shares			Distant metastases → death: Exponential hazard rate based on expected OS
	OS	PFS	Ratio of PFS to OS	
Pembrolizumab	152	83	0,55	0,0066
Watchful waiting	152	83	0,55	0,0066

Modellen inneholder også muligheten til å anta at alle pasienter i pembrolizumab-armen er egnet for «rechallenge» med pembrolizumab, dvs. at alle pasienter i denne armen får førstelinjebehandling med pembrolizumab ved DM. Modellen inneholder i tillegg muligheten til å begrense bruken av immunterapibehandling i DM til pasienter i pembrolizumab-armen som progredierer fra modellstadiet RF etter et gitt antall måneder.

#### Totaloverlevelse

Den helseøkonomiske modellen antar at pasienter som befinner seg i modellstadiet RF eller LR ikke vil dø som følge melanom, og overgangene fra disse modellstadiene til død påvirkes kun av den normale bakgrunnsdødeligheten for normalbefolkningen i den aktuelle aldersgruppen. I modellstadiet DM er sannsynligheten for død basert på observerte data fra studien KEYNOTE-006 og en NMA. MSD sitt base case resulterer i OS-kurver vist i Figur 4.



Figur 4: Totaloverlevelse i begge studiearmen i MSD sitt base case.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er flere vesentlige svakheter forbundet med effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen. På grunn av den korte oppfølgingstiden fra KEYNOTE-054 har MSD vært nødt til å supplere modellen med data fra Flatiron-registeret og en NMA for å modellere hele livsløpet til pasientene med melanom stadium III. Legemiddelverket har etterspurt mer modne effektdata fra KEYNOTE-054, men ifølge MSD er ikke dette tilgjengelig på nåværende tidspunkt. Legemiddelverket mener de umodne overlevelsesdataene fra studien er et spesielt viktig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen. Modellen er bygd opp slik at alle de ulike modellstadiene i stor grad er uavhengige av hva som har skjedd med pasienten tidligere i modellforløpet, som resulterer i at tiden som vinnes i stadiet RF i all hovedsak vedvarer frem til død. Legemiddelverket ba derfor MSD å komme med ytterligere dokumentasjon som kunne validere antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall (lokoregionalt og/eller fjernmetastatisk) er et valid surrogat for forlenget tid til overlevelse for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket fikk da tilsendt flere publikasjoner fra MSD:

- En publisert metaanalyse av Suciú et al fra 2018, som undersøkte RFS som surrogat for OS ved adjuvant behandling med interferon for pasienter med melanom stadium II–III som har gjennomført reseksjon (21).
- En poster fra en upublisert statistisk analyse som blant annet undersøkte forholdet mellom RFS/DMFS og OS i studien EORTC 18071, hvor adjuvant behandling med ipilimumab ble sammenlignet med placebo.
- En poster fra en upublisert metaanalyse som estimerte forholdet mellom RFS og OS mht. behandlingseffekten i høyrisiko pasienter med melanom.

Metaanalysen til Suciú et al peker i retning av at RFS er et valid surrogat for OS ved adjuvant behandling med interferon. Metaanalysen fant at en HR for RFS på 0,77 eller lavere sannsynligvis ville medføre en innvirkning på forlenget tid til død (21). I studien EORTC 18071 ble det funnet at også adjuvant behandling med sjekkpunkthemmeren ipilimumab ga forlenget tid til tilbakefall sammenlignet med placebo, og at denne effekten også ga utslag på forlenget tid til død, med en rapportert 5-årsoverlevelse på 65,4 % i ipilimumab-armen mot 54,4 % i placeboarmen (HR: 0,72; 95,1 % KI, 0,58–0,88; P=0,001) (22). I den statistiske analysen av forholdet mellom RFS og OS i denne studien ble det estimert at forholdet er lignende det som ble observert i metaanalysen til Suciú et al. I den siste posteren av en metaanalyse Legemiddelverket fikk tilsendt, blir det konkludert med at analysen antyder at RFS har god prediksjonsevne for OS for den aktuelle pasientpopulasjonen, med et forhold som er omtrent 1:1. Det er imidlertid ikke beskrevet i posteren hvilke(n) type(r) adjuvant behandling som ble benyttet i studiene som var inkludert i metaanalysen.

Legemiddelverket vurderer at denne dokumentasjonen samlet sett peker i retning av at RFS kan være et valid surrogat for OS ved adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III som har gjennomgått fullstendig reseksjon, og at forlenget tid til tilbakefall kan medføre forlenget tid til død. Metaanalysen til Suciú et al antyder denne sammenhengen ved adjuvant behandling med interferon. Legemiddelverket mener dette ikke nødvendigvis kan direkte overføres til KEYNOTE-054, ettersom metaanalysen omfatter et annet behandlingsprinsipp (interferoner) som heller ikke er i bruk i norsk klinisk



praksis, og de inkluderte studiene er alle publisert før 2008, og det har skjedd store fremskritt i både kirurgiske teknikker og i påfølgende legemiddelbehandling (dvs. ved fjernemetastatisk sykdom) de siste 10 årene. Legemiddelverket vurderer at studien EORTC 18071 gir det beste grunnlaget for å vurdere RFS som surrogat-endepunkt for OS for den aktuelle behandlingen. I denne studien er det demonstrert at adjuvant behandling med ipilimumab, som i likhet med pembrolizumab virker ved å aktivere immunforsvaret, gir forlenget tid til både tilbakefall (uavhengig av type), fjernmetastatisk sykdom og død, sammenlignet med placebo (22). Legemiddelverket har også identifisert studien COMBI-AD, en dobbelblindet randomisert kontrollert fase III-studie hvor adjuvant behandling med dabrafenib og trametinib ble sammenlignet med placebo for BRAF-mutasjonspositive pasienter med melanom stadium III som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon. Etter en median oppfølgingstid på 2,8 år ble det i denne studien observert en tydelig trend mot at forlenget tid til tilbakefall resulterte i forlenget tid til død, med en 3-årsoverlevelse på 86 % og 77 % for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen i studien (HR for død: 0,57; 95 % KI, 0,42–0,79) (23).

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at RFS-gevinsten som er demonstrert ved adjuvant behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-054 også vil ha en innvirkning på overlevelsen til pasientene. Dette støttes også av tidlige resultater fra KEYNOTE-054, hvor en statistisk signifikant lavere andel av pasientene i pembrolizumab-armen sammenlignet med pasientene i placeboarmen hadde utviklet fjernmetastaser ved data cut-off. Det er likevel vanskelig å vurdere hvor stor størrelsen på denne overlevelsesgevinsten vil være. Dette er et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

Resultatet av den helseøkonomiske analysen drives i all hovedsak av tiden som tilbringes i stadiet RF. Overgangene ut av dette modellstadiet er basert på data fra KEYNOTE-054, som ekstrapoleres utover den observerte studieperioden separat for overgangen til stadiene LR og DM. Det er totalt 36 ulike kombinasjoner av funksjonsformer for ekstrapolering av overgangene fra RF til LR og DM i den helseøkonomiske modellen, og hver eneste av disse kombinasjonene påvirker forløpet gjennom hele modellen fra RF til død. Det er derfor svært utfordrende å vurdere alle de mulige kombinasjonene av funksjonsformer. I sitt base case har MSD valgt å bruke funksjonsformen Gompertz for å modellere overgangen fra RF → LR og generalisert gamma for å modellere overgangen fra RF → DM for begge armer. MSD argumenterer med at denne kombinasjonen har lav MSE (rangert som nr. 4 av 36 for pembrolizumab-armen, og nr. 1 av 36 for placeboarmen), god visuell tilpasning til de observerte KM-data fra KEYNOTE-054, og produserer effektestimater for placeboarmen i modellen som samsvarer godt med placeboarmen i studien EORTC 18071. I EORTC 18071 var observert RFS, DMFS og OS etter 5 år i placeboarmen henholdsvis 30,3 %, 38,9 % og 54,4 %. I MSD sitt base case er de tilsvarende andelenes for placeboarmen henholdsvis 27,2 %, 30,2 % og 55,2 %. For å validere disse effektestimatene har Legemiddelverket innhentet data på overlevelse og/eller RFS fra andre kilder. I følge tall fra Kreftregisteret var 5-års relativ overlevelse for pasienter med regionalt melanom i perioden 2013–2017 60,9 % og 65,0 % for henholdsvis menn og kvinner (5) – altså noe høyere enn det som modelleres for placeboarmen i MSD sitt base case. I følge det amerikanske kreftinstituttet sin SEER-database var overlevelsen for pasienter med regionalt melanom etter 5 og 10 år i perioden 2000-2014 henholdsvis 62,7 % og 54,1 % (24). Legemiddelverket har også sett til metaanalysen av adjuvant behandling med interferon

etter reseksjon, hvor samlet 5- og 10-års-RFS var henholdsvis 35,2 % ca. 30 % for pasientene som ikke fikk adjuvant behandling med interferon (21).

I MSD sitt base case er RFS for placeboarmen etter 1, 5, 10 og 20 år henholdsvis 61 %, 27 %, 16 % og 7,6 %. Frem til år 5 stemmer det relativt godt overens med placeboarmen i både EORTC 18071 og metaanalysen til Suciú et al. 10-års-RFS var imidlertid nesten dobbelt så høyt i metaanalysen fra Suciú et al som i MSD sitt base case. EORTC 18071 har ikke 10-årsdata på nåværende tidspunkt, men KM-kurven flater tilsynelatende ut ved år 3-4 frem til år 6, og Legemiddelverket mener det er sannsynlig at denne ikke vil synke så lavt som 16 % ved år 10. Legemiddelverket tror derfor det er sannsynlig at langtidsestimaterne av RFS underestimerer andelen pasienter i placeboarmen som er tilbakefallsfrie på sikt i MSD sitt base case. Dette kan ikke forklares med andel pasienter med melanom stadium IIIB/IIIC, ettersom disse andelene var relativt like blant pasientpopulasjonene i både KEYNOTE-054 og EORTC 18071. Videre er OS for placeboarmen i MSD sitt base case etter 1, 5, 10 og 20 år henholdsvis 95,5 %, 55 %, 26 % og 10 %. Dette er noe lavere enn 5-årsoverlevelsen som er rapportert av Kreftregisteret (60,9 %–65,0 %), og nesten en halvering av 10-årsoverlevelsen rapportert av det amerikanske kreftinstituttet (54,1 %). Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at langtidsestimaterne for overlevelse i placeboarmen i vesentlig grad blir underestimert i MSD sitt base case.

Av alle de 36 kombinasjonene av funksjonsformer for fremskriving av RFS, synes kombinasjonen Gompertz/Gompertz å gi de mest realistiske langtidsestimaterne for RFS og OS for placeboarmen, kombinert med svært god matematisk tilpasning. Med denne kombinasjonen blir estimert RFS ved 5 og 10 år for placeboarmen henholdsvis 31 % og 26 %, mens estimert OS blir henholdsvis 57 % og 33 %. Langtidsestimaterne av OS blir imidlertid fortsatt lavere enn det som er forventet i klinisk praksis. MSD forklarer at de har forkastet denne kombinasjonen til tross for mer troverdige langtidsestimater for placeboarmen, ettersom denne kombinasjonen fører til at effektestimaterne for pembrolizumab-armen i modellen ikke er klinisk plausible. Kombinasjonen Gompertz/Gompertz fører også til en vesentlig reduksjon (~90 %) av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Legemiddelverket mener det er problematisk at den helseøkonomiske modellen produserer såpass konservative langtidsestimater for pasientene i placeboarmen, da det primært er denne man må basere langtidsestimaterne for pembrolizumab-armen på. Legemiddelverket mener dette sannsynligvis er en konsekvens av at effektdata som brukes som input i modellen er såpass umodne, som igjen fører til at langtidsestimaterne blir desto mer usikre. Ettersom kombinasjonen Gompertz/Gompertz produserer de mest troverdige langtidsestimaterne for pasientene i placeboarmen i modellen, vil Legemiddelverket bruke denne kombinasjonen til beregning av alvorlighet for tilstanden i denne metodevurderingen.

Tiden pasientene tilbringer i modellstadiet LR er basert på RWE innhentet fra Flatiron-registeret, ettersom data for dette ikke var tilgjengelig fra KEYNOTE-054. Legemiddelverket har bedt kliniske eksperter om å validere estimatene for tiden fra LR til DM i modellen, men klinikerne mente det var vanskelig å vurdere om disse estimatene framstod som rimelige. Kostnader, nyttevekter og overgangssannsynlighetene for å bevege seg ut av dette modellstadiet er modellert likt for begge armer i modellen, men det blir likevel noen forskjeller i total tid som tilbringes i dette stadiet. Dette er en følge av at pasientene i pembrolizumab-armen i modellen generelt tilbringer lengre tid i modellstadiet RF før de går over til LR

enn pasientene i placeboarmen. Derfor vil også en litt større andel av pasientene i pembrolizumab-armen enn i placeboarmen dø som følge av normal bakgrunnsdødelighet for sin aldersgruppe mens de ennå er tilbakefallsfrie. Tiden som tilbringes i LR-stadiet har i all hovedsak svært liten innvirkning på resultatet av analysen, som virker rimelig gitt at kun 2 % og 5 % av de totale udiskonterte leveårene til pasientene i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen i MSD sitt base case tilbringes i dette stadiet.

Tiden fra fjerne metastatisk sykdom inntreffer til død i modellen er basert på data fra studien KEYNOTE-006, samt en NMA. Til sammen gjør dette at effekten av behandlingen i modellstadiet DM er basert på et vektet gjennomsnitt av hvilken førstelinjebehandling pasientene i hver arm mottar. I sitt base case, har MSD lagt til grunn at pasientene i begge armer får den samme fordelingen av behandlinger i dette stadiet. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med samsvarer den antatte fordelingen på de ulike førstelinjebehandlingene dårlig med norsk klinisk praksis. Klinikerne mener også det er usikkert om pasienter som har fått adjuvant behandling med pembrolizumab tidligere i sykdomsforløpet også vil være aktuelle for behandling med immunterapi ved fjerne metastatisk sykdom. Ifølge klinikerne vil først og fremst pasienter som har respondert godt på den adjuvante behandlingen, dvs. pasienter som har et langt intervall fra avslutning av adjuvant behandling til tilbakefall inntreffer, være aktuelle for re-behandling med immunterapi. Den ene kliniker anslår at det muligens burde gå opp mot ett år fra adjuvant behandling avsluttes til fjerne metastaser oppstår for at re-behandling med immunterapi skal være aktuelt. Legemiddelverket har gjort en rekke sensitivitetsanalyser ved å endre forutsetninger knyttet til behandlingen pasientene i modellen får i DM-stadiet. Samtlige av disse resulterer i kun små endringer i resultatet av analysen. Dette er en konsekvens av at resultatet av analysen i all hovedsak drives av tiden pasientene oppholder seg i modellstadiet RF, og majoriteten av den totale nytten som genereres i begge armer av modellen vinnes i dette stadiet.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det er en vesentlig grad av usikkerhet i effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen. Dette er i all hovedsak relatert til de umodne dataene fra KEYNOTE-054, som har ført til at MSD må benytte mange ulike kilder for å informere effektestimaterne i modellen. Resultatet av den helseøkonomiske analysen er i all hovedsak drevet av RFS, som i og for seg er de sikreste estimatene i modellen, da dette er basert på de mest modne tilgjengelige dataene fra KEYNOTE-054. I denne studien er det demonstrert en vesentlig gevinst mht. RFS ved adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling på relativt kort sikt, men det er svært vanskelig å si noe om hvordan den relative effektgevinsten vil se ut på lang sikt. Det hadde vært ønskelig med oppdaterte data for RFS og OS fra KEYNOTE-054 for å redusere usikkerheten i modellen, men ifølge MSD vil ikke dette foreligge før anslagsvis 2023. Ved å endre på de parametriserte forløpskurvene for RFS i modellen kan resultatet av analysen også endre seg vesentlig – men Legemiddelverket mener alle funksjonsformene som gir en vesentlig økning i IKER også resulterer i forløpskurver for placeboarmen som samsvarer i enda mindre grad med den forventede prognosen for den aktuelle pasientpopulasjonen. Ved å velge den kombinasjonen av funksjonsformer for ekstrapolering av RFS som i størst grad gir samsvar mellom forløpskurver for RFS og OS for pasientene i placeboarmen i modellen og det som er observert i klinikken, får man også forløpskurver for som ifølge MSD er i overkant optimistiske for pembrolizumab-armen.

Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten for effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen gjør det vanskelig å konkludere hvilke estimater som burde legges til grunn i en hovedanalyse. Legemiddelverket har derfor valgt å utføre sensitivitetsanalyser av ulike effektestimater og deres innvirkning på IKER (se kapittel 4.2.3).

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen ved bruk av pembrolizumab som ble observert i KEYNOTE-054 samsvarte generelt med den kjente bivirkningsprofilen til pembrolizumab ved bruk i andre terapiområder. Totalt ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger (alle grader) hos 77,8 % av pasientene i pembrolizumab-armen og 66,1 % av pasientene i placeboarmen. De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i pembrolizumab-armen var fatigue (37,1 %), hudreaksjoner (28,3 %), endokrine forstyrrelser (23,4 %), diare (19,1 %), artralgi (12,0 %) og dyspne (5,9 %). Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble observert i 14,7 % av pasientene i pembrolizumab og 3,4 % av pasientene i placeboarmen.

I løpet av behandlingsperioden ble behandlingen avsluttet prematurt på grunn av bivirkninger hos 13,8 % av pasientene i pembrolizumab-armen og 2,2 % av pasientene i placeboarmen. Under studieperioden ble det også observert to behandlingsrelaterte dødsfall i pembrolizumab-armen, mens ingen behandlingsrelaterte dødsfall ble rapportert i placeboarmen.

#### Innsendt modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 eller høyere som rammet  $\geq 5$  % (uansett grad) i minst én av studiearmene i KEYNOTE-054. I tillegg ble diaré av grad 2 eller høyere inkludert, basert på de forventede kostnadene forbundet med å håndtere denne bivirkningen, selv ved grad 2. Frekvensen av hver enkelt bivirkning, samt varighet av dem, som inngår i modellen er basert på KEYNOTE-054. Alle bivirkningene, inkludert frekvens og varighet, som inngår i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 8. Både kostnader og nytte tap knyttet til bivirkninger er inkludert i MSDs hovedanalyse.

Tabell 8: Insidens og varighet av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen.

Type of AE	Grades	Pembrolizumab n = 509	Watchful waiting (based on placebo arm of KEYNOTE-054) n = 502	Mean duration of AE (weeks)
		n (%)	n (%)	
Diarrhoea	2+	27 (5.30%)	15 (2.99%)	1.8
Hyperthyroidism	3+	1 (0.20%)	0 (0.00%)	4.1
Fatigue	3+	4 (0.79%)	2 (0.40%)	15.2
Alanine aminotransferase increased	3+	3 (0.59%)	1 (0.20%)	1.6
Arthralgia	3+	3 (0.59%)	0 (0.00%)	3.6
Headache	3+	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0.7
Dyspnoea	3+	1 (0.20%)	0 (0.00%)	4.7

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener sikkerhetsprofilen til pembrolizumab som ble observert i KEYNOTE-054 samsvarer godt med det som er observert i andre kliniske studier og klinisk praksis. Det var likevel en noe lavere frekvens av bivirkninger av grad 3+ i pembrolizumab-armen i KEYNOTE-054 enn det som har vært tilfelle i andre kliniske studier av pembrolizumab til behandling av melanom (13). Det er foreslått at dette er en konsekvens av pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 generelt er yngre og ved bedre helse enn i andre studier, samt at siden de har kirurgisk fjernet tumorene i kroppen kan de anses som presumptivt friske pasienter inntil tilbakefall av sykdommen eventuelt skulle forekomme.

I KEYNOTE-054 ble det observert en vesentlig høyere frekvens av flere bivirkninger av grad 1 eller 2 i pembrolizumab-armen sammenlignet med placeboarmen, for eksempel hudreaksjoner, kvalme, hypothyroidisme, respiratoriske forstyrrelser og vitiligo. Legemiddelverket mener dette sannsynligvis er en konsekvens av at komparatorarmen i studien ikke fikk noen aktiv behandling som eventuelt kunne ført til bivirkninger. Denne økte forekomsten av bivirkninger av grad 1 og 2 i pembrolizumab-armen blir ikke hensyntatt i den innsendte helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket anser dette som en svakhet i modellen, men mener det er lite sannsynlig at inkludering av bivirkninger av grad 1 og/eller 2 ville hatt vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra pasientene i KEYNOTE-054 ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-3L. Data ble innhentet fra pasientene ved hver studievisitt, og nyttevekter for stadiene RF, LR og DM (før progresjon) ble derivert gjennom en «repeated measure regression»-analyse av EQ-5D-data på pasientnivå. Nytttevektene er verdsatt med UK-tariffer.

#### Innsendt modell

Nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er hovedsakelig basert på EQ-5D-data innhentet fra KEYNOTE-054, bortsett fra nyttevektene i stadiet DM post progresjon, som er hentet fra litteraturen. Ifølge MSD skyldes dette mangel på data for pasienter i dette stadiet. Modellen benytter samme nyttevekter for pasientene i begge behandlingsarmer. Nytttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Nytttevekter fordelt på stadium i den helseøkonomiske modellen (britiske tariffer)..

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Recurrence-free (without toxicity)	0,870	KEYNOTE-054
Locoregional recurrence	0,830	KEYNOTE-054
Distant metastases (pre-progression)	0,775	KEYNOTE-054
Distant metastases (post-progression)	0,590	Beusterien et al. (25)

Nyttevektene som benyttes i stadiet DM i modellen, er beregnet som et vektet gjennomsnitt av nyttevektene pre- og post-progresjon, basert på den estimerte andelen tid som tilbringes progresjonsfri i DM-stadiet. Forholdet mellom PFS og OS i DM-stadiet er estimert basert på markedsandelene til de ulike behandlingsregimene ved fjernmetastatisk sykdom, og effekten av disse regimene er basert på den innsendte NMAen. Disse nyttevektene vil derfor endres ved å justere på forutsetningene vedrørende «re-challenge» med pembrolizumab og/eller egnethet for immunterapi etter adjuvant behandling for pembrolizumab-armen i modellen (se kapittel 3.4.1). I MSD sitt base case antas det at alle pasienter i pembrolizumab-armen er aktuelle for behandling med immunterapi («IO-eligible»), uavhengig av tidspunkt for tilbakefall av sykdommen. Dette medfører at det vektete gjennomsnittet av nyttevektene som benyttes i DM-stadiet i modellen er likt for begge armer i MSDs base case, satt til en verdi på 0,691 (Tabell 10).

Tabell 10: Samlet nytte ved fjernmetastatisk sykdom i den helseøkonomiske modellen, basert på vektet gjennomsnitt av nytteverdier før og etter progresjon og egnethet for «re-challenge» med pembrolizumab og behandling med immunterapi.

Adjuvant regimen	Eligibility for rechallenge / IOs in the advanced melanoma setting	Ratio of PFS:OS in DM state: Based on advanced treatment market shares	Overall utility in DM state: Weighted average of pre- and post-progression utility values
Pembrolizumab	Rechallenge-eligible	0,363	0,657
Pembrolizumab	IO-eligible	0,547	0,691
Pembrolizumab	IO-ineligible	0,591	0,699
Watchful waiting	IO-eligible	0,547	0,691

Nyttetap som følge av bivirkninger av grad 3+ ble beregnet basert på en regresjonsanalyse av EQ-5D-data på pasientnivå fra KEYNOTE-054. Nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen justeres av frekvensen av bivirkningene og den observerte varigheten av de ulike bivirkningene. Nyttetapet blir kun beregnet for det tilbakefallsfrie stadiet i modellen, og inkluderes som et éngangstap i den første behandlingssyklusen. Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen er vist i Tabell 11.

Tabell 11: Totalt nyttetap som følge av bivirkninger i modellen.

Behandlingsarm	Nyttetap
Pembrolizumab	-0,0003
Ingen behandling	-0,0001

Den helseøkonomiske modellen inneholder også et nyttetap knyttet til pasientens alder. Dette nyttetapet er basert på en regresjonsalgoritme publisert av Ara et al (26), som er en lineær regresjonsmodell som gir et nyttetap basert på pasientenes alder, kvadratet av alder og kjønn. Det totale aldersrelaterte nyttetapet per behandlingsarm som inngår i MSDs base case er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Totalt aldersrelatert nyttetap i modellen.

Behandlingsarm	Aldersrelatert nyttetap
Pembrolizumab	-0,364
Ingen behandling	-0,155

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke i den innsendte helseøkonomiske analysen at nyttevektene i hovedsak er innhentet direkte fra KEYNOTE-054-studien. Nyttvektene for helsetilstanden DM post-progresjon er hentet fra litteraturen, og Legemiddelverket vil påpeke at denne nyttevekten (0,590) er vesentlig lavere enn det som har vært benyttet i tidligere metodevurderinger av behandlinger rettet mot pasienter med melanom med fjernmetastaser. I metodevurderingene av pembrolizumab, nivolumab og kombinasjonen nivolumab/ipilimumab, alle til førstelinjebehandling av pasienter med avansert melanom, var nyttevektene som ble benyttet for pasienter etter progresjon henholdsvis 0,70, 0,728 og 0,767 (2, 27, 28). Legemiddelverket har derfor gjort sensitivitetsanalyser av innvirkningen av nyttevekten for helsetilstanden DM post-progresjon, ved å sette denne verdien lik det som er benyttet i tidligere metodevurderinger. Disse sensitivitetsanalysene viser at dette har svært liten innvirkning på resultatet av analysen, hovedsakelig som følge av at QALY-gevinsten som genereres i DM-stadiet i modellen er relativt likt mellom behandlingsarmene, samt at antall QALYs som genereres i DM-stadiet utgjør en relativt liten andel av det totale antall QALYs som genereres i modellen som helhet. Legemiddelverket godtar derfor at nyttevektene for helsetilstanden DM post-progresjon er hentet fra artikkelen til Beusterien et al. for denne metodevurderingen.

Nyttetapet knyttet til bivirkninger er svært lavt i MSD sitt base case (Tabell 11). Dette skyldes at frekvensen av bivirkninger av grad 3+ som ble observert i KEYNOTE-054 var relativt lav, som sannsynligvis er knyttet til at behandlingsperioden er tidsavgrenset (inntil ett år). Legemiddelverket mener det er en svakhet i modellen at det kun er inkludert nyttetap i forbindelse med adjuvant behandling etter reseksjon i modellen, og ikke for behandlingene som administreres senere i sykdomsforløpet. Siden det er sannsynlig at behandlingene som vil bli benyttet ved avansert sykdom vil være noe ulike avhengig av om pasientene har fått adjuvant behandling med pembrolizumab eller ikke, kan inkludering av bivirkninger (nyttetap og kostnader) ved avansert sykdom potensielt ha noe innvirkning på resultatet av analysen. Legemiddelverket vurderer likevel at det er sannsynlig at denne innvirkningen ikke ville vært av en vesentlig størrelse, og godtar derfor at kun bivirkninger knyttet til adjuvant behandling er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer også et aldersrelatert nyttetap, som medfører økt tap av nytte jo eldre pasientene i modellen blir. I MSD sitt base case er nyttetapet i pembrolizumab-armen mer enn dobbelt så stort som i placeboarmen (Tabell 12). Dette skyldes at pasientene i placeboarmen i modellen generelt dør tidligere enn pasientene i pembrolizumab-armen, og innhenter dermed et lavere nyttetap knyttet til høy alder enn pasientene i pembrolizumab-armen. Legemiddelverket mener startalderen i

modellen skulle vært endret fra 54 til 60 år. Dette fører til at nyttetapet blir noe redusert for begge armer i modellen, siden bakgrunsmortaliteten i større grad gjør seg gjeldende ettersom pasientene i modellen er eldre, som igjen veier opp for det aldersrelaterte nyttetapet. Dette er undersøkt i sensitivitetsanalysene i avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket godtar måten helsenytte og nyttetap er inkludert i den helseøkonomiske modellen.



## 4 ØKONOMISK ANALYSE

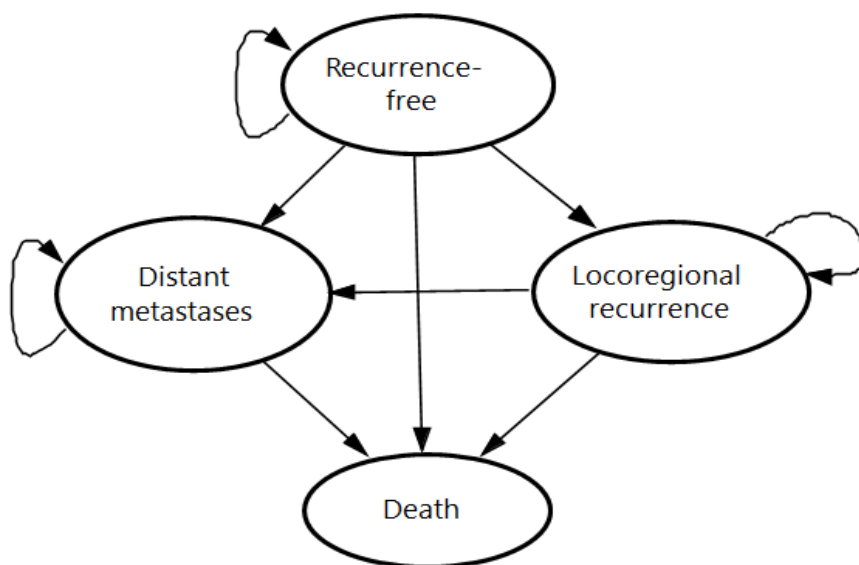
I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab med ingen behandling.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

MSD har sendt inn en CUA-analyse som sammenligner pembrolizumab med ingen behandling. Pasientkohorten starter i tilstanden «Recurrence-free» (RF) og kan deretter bevege seg over i stadiene som er vist i modellskissen i Figur 5. De øvrige stadiene i modellen er «Distant metastases» (DM, fjernmetastaser), «Locoregional recurrence» (LR, lokalt tilbakefall) eller død. Det er kun mulig å bevege seg fra en tilstand i den retningen pilene viser, noe som innebærer at det ikke er mulig å bevege seg tilbake til RF, ikke tilbake til LR, og at død er en absorberende tilstand i modellen.

Figur 5: Modellskisse



Kilde: Innsendt modell fra MSD

Pasientene beveger seg mellom tilstandene i modellen på bakgrunn av overgangssannsynligheter som er basert på ulike kilder, i hovedsak KN-054, men også dødelighetstabeller, Flatiron databasen, NMA og KEYNOTE-006. Overgangen til de tre tilstandene (LR, DM og død) fra RF er estimert ved competing risk/multi-state modeling (29) slik at for hver tilstand er øvrige hendelser håndtert som sensurerte i forløpsanalysen. MSD har videre benyttet denne årsaksspesifikke informasjonen til å beregne de tilsvarende overgangssannsynlighetene i modellen som er skissert over. MSD baserer seg i stor grad på (30-32), og Legemiddelverkets vurdering av data og parametriseringer som ligger til grunn for de ulike overgangene er diskutert over i avsnitt 3.4.1.

Det er benyttet en sykluslengde på én uke som følge av ulike behandlingsintervaller for å kunne modellere behandlingskostnadene presist. MSD har validert modellen internt ved å kontrollere at den gir

logiske resultater, og at den stemmer overens med effekt-dataene som går inn i modellen. Ekstern validering ble gjort for placebo-armen mot adjuvant ipilimumab (22). Det er gjort half-cycle korreksjon og resultatene er rapportert både aggregert og separat for de ulike helsetilstandene.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modell-typen er i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse. Ofte i onkologi ser Legemiddelverket at forløpsanalyse ligger til grunn for AUC-modeller. Dette mener MSD ikke var hensiktsmessig her da det var behov for flere mellom-tilstander, LR og DM, slik at ikke kun de «vanlige» tilstandene PFS, OS som normalt ligger til grunn for AUC-modeller var hensiktsmessige. MSD har likevel basert seg på forløpsanalyse da modellens overgangssannsynligheter fremkommer ved competing risk/multi-state modeling. Dette er en fremgangsmåte som er beskrevet i litteraturen, men som ikke er like vanlig ved innsending til Legemiddelverket. I tillegg er det nødvendig å sammenstille effekt-data fra ulike kilder ettersom spesielt data for overlevelse er umodne. Modellen bygger derfor på sterke forutsetninger om RFS som prognostisk faktor, og modellen blir mer usikker og det er en del forutsetninger som må aksepteres om man skal akseptere modellens resultater. Vanlige statistiske tester som AIC av de parametriske fremskrivningene er ikke hensiktsmessige ved competing risk (30), og vurderingen av forløpene er derfor basert på bruttovarians (MSE), klinisk og visuell vurdering. MSD har gjort grundige kontroller av modellens effektforløp og gjort både intern og ekstern validering. Modellen virker logisk og metodene for modellens forløp og ekstrapolering ser rimelig ut, men det er noe uklart i hvilken grad denne måten å modellere på vil skille seg vesentlig fra andre typer modellering. Dette er undersøkt noe i litteraturen (30-32), men er utfordrende å skulle vurdere grundigere uten flere modeller som er utviklet parallelt for samme formål. Modellens resultater er i stor grad et resultat av en sterk antagelse om RFS som prognostisk faktor. Det er mulig å akseptere forutsetning på bakgrunn av ulike kilder som kan indikere at dette kan være en rimelig forutsetning, men det mangler gode data for langtidsoverlevelse og dette er en vesentlig svakhet. Dette medfører stor usikkerhet i modellens resultater, se nærmere kritikk fra Legemiddelverket i avsnitt 3.4. Modellens input kan endres i Excel, og modellen er relativt transparent. Legemiddelverket har forsøkt å undersøke usikkerheten nærmere i sensitivitetsanalyser, se avsnitt 4.2.3. Modellens resultater er derfor mindre følsom for andre endringer, men disse er likevel også undersøkt i sensitivitetsanalyser, se avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket godtar modellen slik den er sendt inn, men påpeker at det er en vesentlig usikkerhet som følge av manglende overlevedesdata og dermed for modelleringen av langtidseffekt og overlevelse.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

MSD sin basecase-analyse er gjort i en form for et utvidet helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader, men dette er lagt til som et valg i modellen. Både kostnader og helsenytt er diskontert med 4% iht. Legemiddelverkets retningslinjer (33). MSD har valgt en tidshorisont som tilsvarer en levetid på 100 år for kohorten som modelleres, dvs. at tidshorisonten settes avhengig av startalder i modellen (100-startalder).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener MSD sine valg er i overensstemmelse med Legemiddelverkets retningslinjer (33). Som følge av usikkerhet i modellen, har Legemiddelverket undersøkt tidshorizonten nærmere i sensitivitetsanalyser i avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket godtar MSD sitt valg av perspektiv, diskonteringsrater og tidshorizont.

## **4.1.2 Kostnader (input data)**

### **Direkte kostnader**

#### **Innsendt dokumentasjon**

##### Legemiddelkostnader i adjuvant setting

Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. for pembrolizumab. Denne er på 15 322,88 NOK og 30 449,36 NOK per enhet for henholdsvis 50mg og 100mg. Når det tas hensyn til relativ doseintensitet så innebærer dette kostnad på 60 716,02 NOK per administrasjon av pembrolizumab. Det er ikke inkludert vial-sharing, men det er en mulighet i modellen. I adjuvant setting gis pembrolizumab hver tredje uke i inntil ett år, og behandlingsvarighet (ToT) er basert på Kaplan-Meier-kurven fra KEYNOTE-054. Det er korrigert for at noen få pasienter mottok sin siste dose noe etter ett år i studien ved at de i modellen mottar sin attende og siste dose i uke 49, ikke når de faktisk fikk den i studien. Resultatene presenteres også med oppdatert LIS AUP. Det er ingen legemiddelkostnad for komparator ettersom dette er ingen behandling.

##### Administrasjonskostnader

Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling med pembrolizumab på 1 312 NOK per infusjon basert på en fullstendig metodevurdering fra Kunnskapssenteret (34).

##### Sykdomshåndtering/behandling og monitorering

MSD har basert seg på ulike kilder for estimatene på ressursbruken tilknyttet tilstandene i modellen. For RF og LR er anslag på ressursbruk basert på data fra Larkin (35) sammenstilt med "Nasjonalt handlingsprogram" (6). Kirurgi er fordelt etter type fra data fra KN-054. For tilstanden DM er det ytterligere skilt mellom DM pre-progresjon og post-progresjon. Det er også estimert en engangskostnad tilknyttet overgangen til tilstanden DM. Etterfølgende behandling er basert på ressursbruk hentet fra NICE sin STA av ipilimumab (36). Enhetskostnadene tilknyttet de ulike ressurselementene som inngår i sykdomshåndteringen er i hovedsak basert på DRG-vekter fra ISF 2018 (37), satser for poliklinisk radiologi (38), normaltariffen 2017-2018 (39) og norsk sykepleierforbund (40).

##### Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er basert på kostnaden som ble benyttet i metodevurderingen av pembrolizumab for avansert melanom (27), og deretter KPI-justert til 2017 basert på tall fra SSB (41). Denne er satt til 50 728 NOK i denne saken.

### Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

I modellen er det forutsatt at pasienter som får fjernmetastaser vil behandles i henhold til klinisk praksis, men det er lagt inn ulike valg i modellen for å vurdere ulike scenarioer for etterfølgende behandling. Dette inkluderer valg mellom rechallenge med pembrolizumab etter et (valgfritt) antall måneder etter adjuvant behandling med pembrolizumab, og valg av immunterapi for begge armer der rechallenge ikke er aktuelt eller valgt bort i modellen etter et (valgfritt) antall måneder, med en fordeling på de ulike aktuelle behandlingene. Dersom ikke immunterapi er aktuell behandling vil behandling kun være ipilimumab eller BRAF-hemmer. Effekten av denne behandlingen er også hensyntatt i modellen, se nærmere beskrivelse i avsnitt 3.4.1, og det er lagt inn maksimal behandlingsvarighet og diskontinueringsrater for behandlingene i modellen. Legemiddelkostnadene som er lagt inn i modellen er maksimal AUP ekskl. mva. for legemidlene pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib og trametinib. Resultatene av analysen er også presentert med LIS AUP ekskl. mva. i avsnitt 4.2.

### Bivirkninger

Det er inkludert kostnader og nyttetap tilknyttet bivirkninger i modellen, se avsnitt 3.4.2. De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er diaré (grad 2+) og grad 3+ bivirkninger med en frekvens (for alle grader) på  $\geq 5\%$  i KEYNOTE-054. I kostnadsberegningen for bivirkninger i modellen inkluderes derfor diaré, hyperthyroidism, fatigue, Alanine aminotransferase increased, arthralgia, hodepine og dyspnoea. Kostnadene er basert på relevante DRG'er. I modellens resultater rapporteres totalkostnaden for bivirkninger å være 1 163 NOK og 626 NOK i gjennomsnitt per pasient for henholdsvis pembrolizumab og BSC.

### Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver behandlingsarm i MSD sitt base case er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13: Samlede kostnader for hver behandlingsarm i MSD sitt base case (maks. AUP, eks. mva.)

Costs (NOK)	Pembrolizumab	Watchful waiting	Difference
Total costs	<b>2 283 786</b>	<b>1 943 719</b>	<b>340 066</b>
Adjuvant treatment costs	868 858	0	868 858
<i>Drug acquisition costs</i>	<i>850 480</i>	<i>0</i>	<i>850 480</i>
<i>Drug administration costs</i>	<i>18 378</i>	<i>0</i>	<i>18 378</i>
Subsequent treatment costs	1 237 832	1 732 008	-494 176
<i>Drug acquisition costs</i>	<i>1 224 851</i>	<i>1 713 845</i>	<i>-488 994</i>
<i>Drug administration costs</i>	<i>12 981</i>	<i>18 164</i>	<i>-5 182</i>
Adverse event costs	1 163	626	538
Disease management costs	149 032	173 448	-24 416
Terminal care costs	26 901	37 638	-10 737

## **Legemiddelverkets vurdering**

### Legemiddelkostnader i adjuvant setting

Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. for pembrolizumab, og resultatene presenteres også med tilbudt LIS AUP. Legemiddelverket mener måten behandlingsvarighet er håndtert på er rimelig, og aksepterer derfor modelleringen av legemiddelkostnadene i adjuvant setting.

### Administrasjonskostnader

Kostnaden som er lagt til grunn for administrasjon er basert på en fullstendig metodevurdering fra Kunnskapscenteret. Kostnaden stemmer godt overens med kostnaden som er foreslått i Legemiddelverkets oversikt (42). Det kunne vært lagt til estimater for både reisekostnader og tidsbruk for pasienten, men det har liten påvirkning på analysens resultater og Legemiddelverket har valgt å ikke endre på kostnaden. Dersom analysens grunnforutsetninger ikke aksepteres så kan dette være relevant å endre i en eventuell oppdatert analyse.

### Sykdomshåndtering/behandling og monitorering

Legemiddelverket har vurdert de innsendte kostnadene og mener anslagene for både ressursbruk og enhetskostnader er basert på rimelige kilder. Det er usikkerhet i anslagene, og det hadde vært å foretrekke at det var tilgjengelig anslag direkte fra studien på både ressursbruk og enhetskostnader. Dette er normalt ikke rimelig å forvente, og tilnærmingen er derfor utbredt for å anslå norske kostnader i mangel av mer presise anslag. Legemiddelverket har valgt å akseptere de innsendte kostnadene, men har undersøkt kostnadene i sensitivitetsanalyser.

### Kostnader i livets slutfase

Legemiddelverket har tidligere akseptert kostnaden som er lagt til grunn, og kostnaden har ikke stor påvirkning på resultatet av analysen. Legemiddelverket har valgt å undersøke kostnaden i sensitivitetsanalyser i avsnitt 4.2.3.

### Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Legemiddelverket mener det kan være rimelig å estimere forløpet for pasientene og kostnadene på denne måten, selv om det er usikkerhet rundt forutsetningene. Legemiddelverket har vurdert tilnærmingen og har undersøkt rimeligheten av anslaget på markedsfordelingene med klinikere. Klinikere mener de anslåtte markedsfordelingene ikke stemmer så godt med norsk klinisk praksis, men inklusjon av etterfølgende behandling er ikke vesentlig for analysens resultater (se sensitivitetsanalyser i avsnitt 4.2.3) og Legemiddelverket har akseptert MSD sin tilnærming til etterfølgende behandling.

### Bivirkninger

Legemiddelverket mener håndtering av kostnadene ved bivirkninger i modellen er beskrevet tilstrekkelig. Det er usikkerhet knyttet til de eksakte kostnadene for å håndtere de enkelte bivirkningene, men ettersom bivirkninger påvirker analysen i svært liten grad har Legemiddelverket valgt å ikke undersøke dette nærmere.

### Samlede kostnader

Som vist i Tabell 13 er kostnadene i modellen i all hovedsak drevet av legemiddelkostnadene forbundet med adjuvant behandling og ved fjernmetastatisk sykdom. I adjuvant setting er kostnadene i pembrolizumab-armen naturlig nok vesentlig høyere enn i komparatorarmen, ettersom denne armen ikke får noen aktiv behandling. I fjernmetastatisk sykdomsstadium er imidlertid kostnadene for komparatorarmen vesentlig høyere enn for pembrolizumab-armen, til tross for at det er lagt til grunn av pasientene i begge armer får akkurat samme behandling i dette stadiet. Kostnadsforskjellene ved DM er delvis en følge av diskonteringen av kostnadene, og siden pasientene i pembrolizumab-armen generelt når DM-stadiet senere enn pasientene i komparatorarmen slår dette ut i større grad for pembrolizumab-armen. Størsteparten av kostnadsforskjellen mellom armene i DM-stadiet utgjøres imidlertid av at siden pasientene i pembrolizumab-armen har betydelig lengre tid til tilbakefall enn pasientene i komparatorarmen, vil en større andel av pasientene i pembrolizumab-armen dø som følge av normal bakgrunnsdødelighet før de når DM-stadiet i modellen. Dette resulterer i vesentlig høyere kostnader for pasientene i komparatorarmen i dette stadiet, i og med at flere pasienter i denne armen får kostbar behandling i DM-stadiet i modellen sammenlignet med pembrolizumab-armen.

Som nevnt i kapittel 3.4.1 mener Legemiddelverket at antagelsene som ligger grunn for behandlingen i DM-stadiet i modellen, både mht. fordelingen mellom de ulike behandlingene og antagelsen om at alle får samme behandling i dette stadiet, uavhengig av hvorvidt de har fått adjuvant behandling tidligere i sykdomsforløpet eller ikke, ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis. Justeringer på variabler knyttet til behandling i DM-stadiet har imidlertid liten innvirkning på resultatet av analysen, som belyst sensitivitetsanalyser under (kapittel 4.2.3)

Legemiddelverket godtar MSD sine forutsetninger for kostnadene som inngår i modellen slik de er innsendt.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks. AUP, eks. mva. Diskonterte tall).

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>BSC</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	2 283 786	1 943 719	340 066
Totale QALYs	7,79	5,04	2,75
Totale leveår	9,70	6,43	3,27
Merkostnad per vunnet QALY			123 672
Merkostnad per vunnet leveår			103 899

#### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser utover det som er undersøkt i sensitivitetsanalyser i neste avsnitt (4.2.3). Dette skyldes at analysens resultater i hovedsak hviler på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Forutsatt at denne antagelsen holder, vil eventuelle justeringer Legemiddelverket kunne gjort på analysen kun ført til mindre justeringer av resultatet. Legemiddelverket legger derfor den innsendte helseøkonomiske analysen fra MSD til grunn.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjennomført en rekke sensitivitetsanalyser, presentert i tabellen under.

Tabell 15: Sensitivitetsanalyser utført av Legemiddelverket.

	Forutsetning i firma sin analyse	Endring	IKER (maks. AUP, eks. mva.)
MSD Base case			123 672
Tidshorisont	46 år	20 år	146 632
		10 år	257 535
		5 år	823 226
		2 år	7 573 847
Alder	54 år	60 år	137 660
Behandlingslengde	Observert ToT-kurve, maks 18 doser	Komplett observert ToT-kurve fra KEYNOTE-054	127 925
Rechallenge	Nei	Alle pasienter i pembrolizumab-armen som progredierer til DM $\geq 18$ måneder etter behandlingsstart får behandling med pembrolizumab, øvrige pasienter får samme sammensetning av behandlinger som i placeboarmen	39 626
IO-eligible	Ja	Alle pasienter i pembrolizumab-armen som progredierer til DM $< 24$ måneder etter behandlingsstart får ikke behandling med pembrolizumab eller nivolumab	108 341
Etterfølgende behandling	Basert på markedsandeler fra UK	Førstelinjebehandling ved DM endret til en sammensetning som gjenspeiler norsk klinisk praksis, etter innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, satt lik mellom begge behandlingsarmer	139 403
		Sammensetning av førstelinjebehandling ved DM som over, samt alle pasienter i pembrolizumab-armen som	185 546

		progredierer til DM <24 måneder etter behandlingsstart får ikke behandling med pembrolizumab eller nivolumab	
		Kostnader knyttet til andrelinjebehandling ved DM ikke medregnet for begge armer	137 546
Parametrisering	RF → LR: Gompertz RF → DM: generalisert gamma	RF → LR: Gompertz RF → DM: Gompertz	13 885
Nytte	KN-054 og Beusterien	Alle nyttevekter redusert med 20 %	157 479
		Nyttevekter i DM post progresjon satt til 0,7 (tilsvarende metodevurderingen av førstelinjebehandling av avansert melanom med pembrolizumab)	125 044
		Nyttevekter i DM post progresjon satt til 0,767 (tilsvarende metodevurderingen av førstelinjebehandling av avansert melanom med ipilimumab/nivolumab)	125 895
Aldersrelatert nyttetap	Ja	Nei	114 935
Administrasjonskostnad	1 312 NOK	1 800 NOK	125 554
Livets slutfase	50 728 NOK	200 000 NOK	112 510
HCRU		Økt med 50%	119 232
		Redusert med 50%	128 112
Bivirkninger	Inkludert	Ekskludert	123 470

Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Denne usikkerheten kan derfor ikke belyses i sensitivitetsanalysene i tabellen over.

#### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling:

123 672 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS AUP (ekskl. mva.) for alle legemidlene som inngår i analysen.

103 899 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 5: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 119 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på [REDACTED] det femte budsjettåret.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

MSD har i tillegg levert inn analyser der administrasjonskostnader er inkludert, men ikke kostnader utover dette. Inklusjon av disse kostnadene øker budsjettvirkningene med omtrent to millioner NOK i det femte budsjettåret. Dersom det i tillegg inkluderes innsparinger for øvrige behandlingskostnader unngått for de pasientene som ikke lenger vil trenge behandling ved tilbakefall ville dette ført til ytterligere reduksjon i budsjettkonsekvensene, men det er ikke gjort detaljerte beregninger av dette, se Appendiks 5.

## 6 OPPSUMMERING

---

Pembrolizumab som monoterapi er godkjent til adjuvant behandling hos voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter som har gjennomgått fullstendig reseksjon. Denne pasientgruppen mottar i dag ingen rutinemessig behandling, men blir tett fulgt opp for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen. De siste årene har det imidlertid kommet flere alternative behandlingsmuligheter for melanom i adjuvant setting etter reseksjon. Både nivolumab og kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib har nå fått innvilget MT til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomgått reseksjon, men det foreligger p.t. ingen beslutning om hvorvidt disse skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten. Melanom stadium III er en alvorlig sykdom, forbundet med stor fare for tilbakefall og redusert livskvalitet og levetid. Insidensen er stadig økende i Norge, og Legemiddelverket estimerer at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientgruppen er 60 år. Dette resulterer i et beregnet absolutt prognosetap på 12 QALYs.

Den kliniske studien som lå til grunn for godkjenningen av den aktuelle indikasjonen, KEYNOTE-054, utgjør også en del av grunnlaget for den helseøkonomiske analysen. Denne studien dokumenterte at pasienter som fikk adjuvant behandling med pembrolizumab i inntil ett år etter gjennomført reseksjon hadde statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall av sykdommen sammenlignet med pasienter som fikk ingen behandling. Resultatene fra studien er imidlertid svært umodne, og ifølge MSD er det forventet at modne overlevelseshdata fra studien ikke vil foreligge før anslagsvis 2023. For å kunne modellere hele livsløpet til pasienter med stadium III-melanom som har gjennomgått reseksjon, har MSD derfor vært nødt til supplere den helseøkonomiske modellen med data fra flere ulike kilder. Legemiddelverket mener dette introduserer en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

Resultatet av den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på en grunnleggende antagelse om at forlenget tid til tilbakefall også medfører forlenget tid til død. Endepunktet RFS er i utgangspunktet ikke et grundig validert surrogat for OS for den aktuelle indikasjonen, men resultater fra de nyere studiene EORTC 18071 og COMBI-AD peker i retning av at forlenget tid til tilbakefall også resulterer i lengre tid til død. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at RFS-gevinsten som er demonstrert ved adjuvant behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-054 også vil ha en innvirkning på overlevelsen til pasientene. Dette støttes også av tidlige resultater fra KEYNOTE-054, hvor en statistisk signifikant lavere andel av pasientene i pembrolizumab-armen sammenlignet med pasientene i placeboarmen hadde utviklet fjerne metastaser ved data cut-off. Det er likevel vanskelig å vurdere hvor stor størrelsen på denne overlevelseshgevinsten vil være. Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Samlet utgjør dette et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har utført en rekke sensitivitetsanalyser for å belyse innvirkningen av mange av usikkerhetsmomentene på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Disse har generelt liten innvirkning på resultatet, og vil ikke være av betydning for en eventuell beslutning. Dette følger av at den sentrale forutsetningen for analysen er at RFS-gevinst fører til OS-gevinst, og siden resultatene fra

KEYNOTE-054 så langt har demonstrert en vesentlig RFS-gevinst for pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling, fører dette også til en vesentlig OS-gevinst i modellen. Det er mulig å legge til grunn mer konservative effektestimater for pembrolizumab-armen i modellen, men dette resulterer samtidig i at effektestimaterne for placeboarmen i betydelig mindre grad samsvarer med de antatte prognosene for denne pasientgruppen gitt dagens behandling.

Kostnadsforskjellene mellom studiearmene i modellen er hovedsakelig drevet av legemiddelkostnadene forbundet med adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling. Legemiddelkostnadene i senere behandlingslinjer i modellen er høyere i komparatorarmen enn i pembrolizumab-armen, som følge av at en større andel av pasientene i pembrolizumab-armen dør som følge av den normale bakgrunnsdødeligheten for sin aldersgruppe, dvs. før de opplever fjernmetastatisk sykdom, og dermed ikke innhenter behandlingskostnader forbundet med avansert sykdom. Kostnadsforskjellene mellom armene forbundet med påfølgende behandling kan potensielt være noe større, ettersom pasienter som har fått adjuvant behandling med pembrolizumab potensielt ikke vil få ny behandling med immunterapi ved fjernmetastatisk sykdom – som er mer kostbart enn øvrige behandlingalternativer ved dette sykdomsstadiet. Legemiddelverket anslår at en innføring av pembrolizumab til adjuvant behandling av pasienter med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon fører til årlige budsjettkonsekvenser på i overkant av [REDACTED] (LIS AUP, inkl. mva) det femte budsjettåret etter innføring.

Den helseøkonomiske analysen har flere usikkerhetsmomenter, men det mest sentrale er knyttet til størrelsen på langtidsestimatene av den relative effektgevinsten ved adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling.

Statens legemiddelverk, 01-02-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)  
Enhetsleder

Fredrik Holmboe  
Morten Søndena

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Keytruda 2015 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)].
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_melanom_2015.pdf)].
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 2016 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_lungekreft%20ikke\\_plateepitelkarsinom\\_oppd\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_lungekreft%20ikke_plateepitelkarsinom_oppd_2016.pdf)].
4. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurderinger - Opdivo til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes 2018 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_blærekreft\\_2018.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_blærekreft_2018.pdf)].
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017 2018 [Available from: [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin\\_report\\_20181120\\_www.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin_report_20181120_www.pdf)].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20manglende%20tekst%20i%20publisert%20versjon%20-%20umerket.pdf>].
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
8. Magnussen et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.
9. Norges offentlige utredninger. NOU 2014:12 Åpent og rettferdig - prioritering i helsetjenesten. 2014.
10. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jorgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. Int J Cancer. 2016;139(12):2722-9.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - IntronA 2000 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information_no.pdf)].
12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801.

13. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62.
14. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30.
15. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 2016 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>.
16. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft - Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak 2016 [Available from: [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14\\_arsrapport\\_2016\\_foflekkreft.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14_arsrapport_2016_foflekkreft.pdf).
17. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
18. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3042-7.
19. European Medicines Agency. Preparatomtale - Opdivo 2015 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf).
20. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tafinlar 2013 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf).
21. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1).
22. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
23. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.
24. National Cancer Institute. Melanoma of the skin - SEER Survival Rates by Time of Diagnosis, 2000-2014 2018 [Available from: [https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=53&data\\_type=4&graph\\_type=6&compareBy=race&chk\\_sex\\_1=1&chk\\_race\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_stage\\_105=105&advopt\\_precision=1&showDataFor=sex\\_1\\_and\\_age\\_range\\_1\\_and\\_stage\\_101](https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=53&data_type=4&graph_type=6&compareBy=race&chk_sex_1=1&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_105=105&advopt_precision=1&showDataFor=sex_1_and_age_range_1_and_stage_101).
25. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009;101(3):387-9.
26. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-18.
27. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available

from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf).

28. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom 2017 [Available

from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_malignt%20melanom\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_malignt%20melanom_2017.pdf).

29. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi - state models. *Statistics in medicine*. 2007;26(11):2389-430.

30. Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness analysis in R using a multi-state modeling survival analysis framework: a tutorial. *Medical Decision Making*. 2017;37(4):340-52.

31. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling. *Medical Decision Making*. 2017;37(4):427-39.

32. Woods B, Sideris E, Palmer S. Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the Decision Support Unit. 2017.

33. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.

34. Pike E TE, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. . Fullstendig metodevurdering av de nye legemidlene for pasienter med inoperabel eller metastaserende føflekkreft Kunnskapsenteret; 2015.

35. Larkin J AK, Algurafi H,. Position paper: Follow-up of high risk cutaneous melanoma in the UK. 2013.

36. National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [TA319]. 2014.

37. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2018. 2018.

38. Lovdata.no. Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften). <https://lovdatano/forskrift/2007-12-19-1761>.

39. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt. 2017-2018.

40. Norsk sykepleierforbund. [Available

from: <https://www.nsf.no/spekter/artikkelliste/664089>.

41. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeksen 2018 [Available from: <https://www.ssb.no/kpi>].

42. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2018 [Available

from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>.

## APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER

I tillegg til KEYNOTE-054 opplyser MSD om følgende pågående studier av pembrolizumab til behandling av melanom:

Tabell 16: Pågående studier av pembrolizumab til behandling av melanom.

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
KN001	Phase I Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma	Pembrolizumab	No	1.Number of participants experiencing dose-limiting toxicities (DLTs) 2.Number of participants experiencing clinical and laboratory adverse events (AEs) 3.Number of all study participants who demonstrate a response rate (RR) 4.Number of MEL participants who demonstrated a RR and/or disease control rate (DCR) 6.Change from Baseline in candidate biomarker expression levels in MELS participants	March 4, 2011	Oct 8, 2018
KN002	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma	Pembrolizumab	Chemotherapy	PFS, OS	Nov 20, 2012	July 2, 2018
KN006	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced Melanoma	Pembrolizumab	Ipilimumab	PFS, OS	August 28, 2013	July 2, 2018

## APPENDIKS 2: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG NETTVERKS METAANALYSE

Ettersom studien KEYNOTE-054 hadde relativt kort oppfølgingstid, har MSD brukt data fra flere ulike kilder for å informere effektestimaterne den helseøkonomiske modellen. For å beregne overgangssannsynligheter fra sykdomsstadiet fjernmetastatisk sykdom (DM) → død i modellen, har MSD gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante randomiserte, kontrollerte studier for å estimere behandlingseffekten av pembrolizumab relativt til andre behandlinger som er aktuelle ved metastatisk melanom gjennom en nettverksmetaanalyse.

### Systematisk litteratursøk

Det systematiske litteratursøket ble utført for å identifisere publikasjoner frem til og med 28. august 2016. Inklusjonskriteriene for litteratursøket er vist i Tabell 17.

Tabell 17: Inklusjonskriterier for det systematiske litteratursøket.

Criteria	Inclusion
Population	Patients with unresectable stage III or IV melanoma, naïve to treatment with ipilimumab
Interventions	<p>The following treatments as monotherapy or as combination therapy:*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab (PEM)</li> <li>• ipilimumab (IPI)</li> <li>• nivolumab (NIV)</li> <li>• NIV + IPI</li> <li>• dacarbazine/DTIC</li> <li>• vemurafenib (VEM)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabrafenib (DAB)</li> <li>• trametinib (TRAM)</li> <li>• dabrafenib + TRAM</li> <li>• cobimetinib (COBI)</li> <li>• cobimetinib + dabrafenib</li> <li>• atezolizumab</li> </ul>
Comparisons	Any of the interventions listed above, other interventions that have been compared to at least two of the interventions above
Outcomes	<p>At least one of the two outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival (PFS)</li> <li>• Overall survival (OS)</li> </ul>
Study Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized controlled trials (RCTs)</li> </ul>
Language restrictions	Studies published in English language

DTIC – trade name for dacarbazine; \* – Relevant combination treatments needed to include at least 2 of the interventions listed.



Totalt ble 3957 studier identifisert gjennom litteratursøket. Etter en screeningprosess var i alt 67 relevante publikasjoner fra 12 ulike kliniske studier identifisert. Studier med alle relevante intervensjoner som definert i inklusjonskriteriene for litteratursøket ble identifisert, med unntak av atezolizumab.

### Nettverksmetaanalyse

Bayesianske NMA-modeller ble benyttet for å indirekte sammenligne behandlingseffekten av de forskjellige intervensjonene mhp. PFS og OS. Analysene som ble benyttet som input i den helseøkonomiske modellen er basert på «fixed effects»-modeller. To separate nettverk ble dannet for førstelinjebehandling av avansert melanom. Det første nettverket inkluderte studier av med pasienter med villtype BRAF-status som dannet grunnlaget for sammenligningen mellom pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab og kombinasjonen ipilimumab/nivolumab. Det andre nettverket inkluderte studier av pasienter som var BRAF-mutasjonspositive, og dannet grunnlaget for sammenligningen mellom pembrolizumab, vemurafenib, dabrafenib og kombinasjonen dabrafenib/trametinib. Resultatene fra alle de indirekte analysene er oppgitt med en hasard ratio (HR), med tilhørende 95 % kredibilitetsintervall (Kri) (Tabell 18).

Tabell 18: Hasard ratio for OS og PFS for ulike behandlingsalternativer vs. pembrolizumab ved førstelinjebehandling av metastatisk melanom.

Advanced regimen	HR of death vs. pembrolizumab	95 % Kri	HR of progression or death vs. pembrolizumab	95 % Kri
Pembrolizumab	1,00	-	1,00	-
Ipilimumab	1,64	1,23–2,22	1,79	1,44–2,23
Nivolumab	0,96	0,65–1,42	0,96	0,72–1,29
Nivolumab + ipilimumab	0,92	0,64–1,32	0,74	0,55–0,99
Vemurafenib	1,67	0,92–3,03	0,87	0,57–1,34
Dabrafenib	1,47	0,78–2,82	0,75	0,46–1,22
Dabrafenib + trametinib	1,10	0,59–2,06	0,49	0,31–0,78

### Helseøkonomisk modell

Overgangssannsynlighetene fra DM til død i den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i hvilken behandling pasientene får som førstelinjebehandling for metastatisk melanom. Tiden til sykdomsprogresjon og død ved behandling med pembrolizumab i dette sykdomsstadiet tar utgangspunkt i effekt-data fra pembrolizumab-armen i studien KEYNOTE-006, som var en multisenter, randomisert, åpen studien hvor pembrolizumab ble sammenlignet med ipilimumab til førstelinjebehandling av avansert melanom. Basert på KM-kurvene for PFS og OS for pembrolizumab-armen i studien, har MSD tilpasset eksponensiale parametriske modeller som beregner en fast sannsynlighet per tidssyklus for overgang til neste behandlingslinje og død ved behandling med pembrolizumab i DM-stadiet i modellen (Tabell 19).

Tabell 19: Sannsynlighet for sykdomsprogresjon og død per tidssyklus ved førstelinjebehandling av avansert melanom med pembrolizumab.

Advanced regimen	Exponential model of OS		Exponential model of PFS		Source
	Rate	SE	Rate	SE	
Pembrolizumab	0,0060	(0,0005)	0,0165	(0,0012)	KEYNOTE-006 data

Tid til sykdomsprogresjon og død ved behandling med de øvrige behandlingsregimene i Tabell 18 tar også utgangspunkt i pembrolizumab-effekten i KEYNOTE-006, justert med den beregnede hasard ratioen for de ulike regimene som beregnet i NMAen (Tabell 18).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i denne saken ikke inngående vurdert det systematiske litteratursøket og NMAen. Det er flere årsaker til dette:

- Det systematiske litteratursøket er godt beskrevet, synes godt gjennomført, og inkluderer alle behandlingsalternativer som er relevante ved behandling av avansert melanom i norsk klinisk praksis.
- Outputen fra den helseøkonomiske modellen, dvs. tiden fra avansert sykdom inntreffer til sykdomsprogresjon og/eller død, gir isolert sett rimelige estimater.
- Effektestimatene i DM-stadiet i modellen har generelt svært liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, ettersom dette i all hovedsak drives av overgangene fra RF → LR og RF → DM.

Legemiddelverket godtar derfor at den innsendte NMAen danner grunnlaget for overgangen fra DM → død i denne metodevurderingen. Legemiddelverket vil poengtere at NMAen ikke er validert som helhet, og den kan ikke uten videre brukes som dokumentasjonsgrunnlag i fremtidige metodevurderinger.

## APPENDIKS 3: FLATIRON-DATABASEN

---

Ettersom studien KEYNOTE-054 hadde relativt kort oppfølgingstid, har MSD brukt data fra flere ulike kilder for å informere effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen. For å beregne overgangssannsynligheter fra stadiet «lokoregionalt tilbakefall» til stadiene «fjernmetastatisk sykdom» og «død» har MSD innhentet RWE på pasientnivå fra Flatiron-databasen – en onkologidatabase som samler pasientdata fra elektroniske journaler. Basert på data fra Flatiron har MSD gjort en retrospektiv kohortestudie av pasienter med melanom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

### Populasjon

Studien inkluderte pasienter over 18 år som var diagnostisert med melanom stadium III, IIIA, IIIB eller IIIC i perioden 01.01.2011–28.02.2018. I tillegg måtte pasientene gjennomført både utvidet eksisjon av primærtumor og lymfeknudedisseksjon. Pasienter som fikk adjuvant behandling før første kirurgi etter diagnosen ble stilt, gjennomgikk lymfeknudedisseksjon mer enn 3 måneder før utvidet eksisjon, eller som hadde mottatt pembrolizumab som adjuvant behandling på noe tidspunkt i studieperioden ble ekskludert fra studien. I alt ble 1166 pasienter inkludert i studien.

Baseline pasientkarakteristika fra studiekohorten sammenlignet med KEYNOTE-054 er vist i Tabell 20.

Tabell 20: Baseline pasientkarakteristika fra KEYNOTE-054 og studiekohorten fra Flatiron-databasen.

	KEYNOTE-054		Present Study	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,019		1,166	
<b>Gender</b>				
Male	628	(61.6)	742	(63.7)
Female	391	(38.4)	423	(36.3)
<b>Age (Years)</b>				
< 50	379	(37.2)	353	(30.27)
50 to 64	389	(38.2)	396	(33.96)
65 to 74	195	(19.1)	263	(22.56)
>= 75	56	(5.5)	154	(13.21)
Mean	53.8		57.3	
SD	13.9		14.9	
Median	54.0		59.0	
Range	19 to 88		18 to 85	
<b>BRAF-Mutation Status</b>				
Mutation Detected	507	(49.8)	524	(45)
Mutation Not Detected	447	(43.9)	642	(54)
Unknown	65	(6.4)	-	-
<b>Cancer Stage</b>				
Stage IIIA (> 1 mm)	160	(15.7)	419	(35.9)
Stage IIIB	467	(45.8)	373	(31.9)
Stage IIIC			225	(19.3)
Stage IIIC (1-3 LN+)	188	(18.4)	92	(7.8)
Stage IIIC (>= 4 LN+)	204	(20.0)	130	(11.2)

## Resultat

Blant studiekohorten ble det observert 147 pasienter som opplevde lokoregionalt tilbakefall i løpet av studieperioden. Median tid til fjernmetastatisk sykdom for disse pasientene var 66 uker. 70 av pasientene som fikk lokoregionalt tilbakefall opplevde ikke fjernmetastatisk sykdom i løpet av studieperioden.

Et av formålet med studien var å beregne overgangssannsynligheter fra sykdomsstadiet «lokoregionalt tilbakefall» til sykdomsstadiet «død», men ettersom det ikke ble observert noen pasienter som døde direkte etter lokoregionalt tilbakefall ble dette umulig.

De observerte KM-data over pasienter som progredierte fra lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastatisk sykdom ble parametrisert fremskrevet med eksponensialfunksjonen, og en overgangssannsynlighet ble beregnet. Siden en eksponensiell distribusjon antar konstant hasard, medfører dette at overgangssannsynligheten over tid forblir den samme.

### **Helseøkonomisk modell**

Den beregnede overgangssannsynligheten mellom stadiene lokoregionalt tilbakefall og fjernmetastatisk sykdom er inkludert i begge armer i den helseøkonomiske modellen. MSD antar dermed at pasienter i både pembrolizumab- og placeboarmen i modellen har samme sannsynlighet per syklus for å progrediere fra lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastatisk sykdom. Dette resulterer i et base case hvor pasientene i gjennomsnitt er i tilstanden lokoregionalt tilbakefall i 0,29 år (pembrolizumab-arm) og 0,42 år (placeboarm) før progresjon til enten fjernmetastatisk sykdom eller død i modellen. Grunnen til at det er en viss forskjell i tiden som tilbringes i dette sykdomsstadiet mellom armene, til tross for at overgangssannsynligheten for å bevege seg ut av stadiet er den samme, er at pasientene i pembrolizumab-armen i snitt er litt eldre når de treffer dette stadiet som følge av at den aktive behandlingen forlenger tiden til første tilbakefall. Dermed vil en litt større andel av pasientene i dette stadiet dø som følge av normal bakgrunnsdødelighet for sin alder i dette stadiet før de progredierer til fjernmetastatisk sykdom.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Som vist i tabell Tabell 20 var totalpopulasjonen i kohortestudien basert på Flatiron-databasen generelt sammenlignbar med ITT-populasjonen i KEYNOTE-054. Pasientene i kohortestudien kan ha hatt noe mindre alvorlig sykdom, ettersom en høyere andel pasienter fra Flatiron hadde melanom stadium IIIA, og en lavere andel pasienter hadde melanom stadium IIIB og IIIC, enn pasientene i KEYNOTE-054. Kreftstadium er en kjent prognostisk faktor ved melanom. Det anslås at under 50 % av pasienter med stadium IIIB og IIIC lever 10 år etter diagnostidspunktet, mens 50–60 % av pasientene med stadium IIIA er i live etter 10 år (6). Dette kan ha betydning for overførbarheten av resultater fra Flatiron-databasen til KEYNOTE-054-populasjonen. Legemiddelverket vil også poengtere at analysen av Flatiron-kohorten er basert på et relativt lavt antall observasjoner, tatt i betraktning at kun 147 av pasientene opplevde lokoregionalt tilbakefall i løpet av studieperioden. Alt dette kan bidra med en vesentlig grad av usikkerhet ved å inkludere data fra Flatiron-kohorten i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket mener det er en styrke at den beregnede overgangssannsynligheten er inkludert likt for begge armer i den helseøkonomiske modellen. MSD antar dermed at effekten ved adjuvant behandling med pembrolizumab ikke vedvarer utover den tilbakefallsfrie perioden. Tiden som tilbringes i lokoregionalt tilbakefallstadiet har heller ikke vesentlig innvirkning på den endelige resultatet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket godtar at MSD bruker data fra Flatiron-databasen for å beregne overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske analysen.

## APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med ingen behandling.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittlig alder hos pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 var 54 år. Basert på tilbakemelding fra klinisk ekspert og en svensk registerstudie fra 2016 (10) er gjennomsnittlige alder satt til 60 år for alvorlighetsberegninger i denne saken.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>7</sup> og Burström et al (2001)<sup>8</sup>. Tabell 22 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «recurrence-free» livskvalitetsvekt 0,870 for en gjennomsnittlig 60 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 60-åring

---

<sup>6</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>7</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>8</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

lavere – den er 0,800 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,800/0,870.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5)  $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Tabell 21: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	19,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	7,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	$P^*_A$	7,3
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>12,0</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling (ingen behandling) tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under Tabell 22 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>9</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>9</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.



Tabell 22: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

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

MSD har lagt til grunn en utvikling over tid i det aktuelle pasientantallet for stadium III malignt melanom basert på insidens av malignt melanom i 2016 (2114) iht. Kreftregisteret, hvorav 250 er i stadium III og av disse vil 75% være aktuelle for adjuvant behandling. Antall pasienter som MSD forventer vil bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab) er vist i tabellen under (tabell 1). Dette gjelder for situasjonen der Keytruda besluttes tatt i bruk. Disse pasientene får ikke adjuvant behandling i dag, så det er ingen direkte fortregning av annen behandling, men adjuvant behandling påvirker behovet for behandling av avansert melanom. Denne forskjellen er estimert på bakgrunn av HR mellom pembrolizumab og watchful waiting i KN-054. Anslaget på pasientpopulasjonen dersom Keytruda ikke blir tatt i bruk, er vist i tabell 2 under.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab	190	191	193	195	197

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab	82	82	83	84	85

Det er noe usikkerhet rundt hvor stor den faktiske pasientpopulasjonen vil bli, og det er noe forskjell i anslagene Legemiddelverket har fått fra klinikere, men i hovedsak ser de ut til å støtte opp under at anslaget til MSD kan være rimelig.

#### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Det er anslått at gjennomsnittsdoseringen per pasient er omtrent 14 doser basert på tall fra den helseøkonomiske modellen. På bakgrunn av maks AUP inkl. mva. er kostnaden per pasient på i overkant av én million NOK (1 063 444 NOK).

Med tall for insidens over tid og gjennomsnittskostnad per pasient så er salgsutviklingen for pembrolizumab over tid som vist i tabellen under.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom *Keytruda* blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis ja)	201 726 800	203 542 341	205 374 222	207 222 590	209 087 593

Dersom pembrolizumab ikke innføres i adjuvant setting er det antatt at en større andel av pasientene vil ha behov for behandling av avansert melanom. Dette er anslått på bakgrunn av HR fra den helseøkonomiske modellen og medfører salgsutviklingen som vist i tabellen under.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis nei)	86 742 524	87 523 207	88 310 916	89 105 714	89 907 665

### 6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis ja)	201 726 800	203 542 341	205 374 222	207 222 590	209 087 593
pembrolizumab (hvis nei)	86 742 524	87 523 207	88 310 916	89 105 714	89 907 665
Budsjettvirkning	114 984 276	116 019 134	117 063 307	118 116 876	119 179 928

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i overkant av 119 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på [redacted] det femte budsjettåret.

### 6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. MSD har også inkludert mulighet for administrasjonskostnader i budsjett-analysen. Disse øker budsjettberegningen med i overkant av to millioner NOK i år fem.

Dersom det i tillegg inkluderes innsparinger for øvrige behandlingskostnader unngått for de pasientene som ikke lenger vil trenge behandling for lokalt tilbakefall og fjernmetastaser samt kostnader tilknyttet livets slutfase ville dette ført til lavere budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten. Det er

usikkerhet knyttet til estimatet av unngått behandling, og MSD har ikke innlevert beregninger av dette. Legemiddelverket har ikke prioritert å gjennomføre disse beregningene i detalj, men budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten, og for helse- og omsorgstjenesten, vil være lavere enn budsjettkonsekvensen estimert i foregående avsnitt.

## APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk sensitivitetsanalyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene.

Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---



## VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 28.1.2019

**Kommentar til Oppdrag ID2018\_067: Keytruda (pembrolizumab) - Indikasjon X**

Keytruda fikk 12. desember 2018 godkjent indikasjonsutvidelse til **adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom**<sup>1</sup>

Antallet tilfeller av malignt melanom øker kraftig. Malignt melanom var på 5. plass over antall nye krefttilfeller i Norge i 2017 (2 222 nye og 306 døde i 2016).<sup>2</sup> Kreftformen rammer nest hyppigst de unge pasientene, herunder i aldersgruppen 25-49 år.<sup>2</sup> Årlig rammer stadium III malignt melanom om lag 200 pasientene i Norge. Denne gruppen har høy risiko for tilbakefall og død<sup>3</sup>. Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap på ca 12 QALY. Legemiddelverkets rapport samt handlingsprogrammet<sup>3</sup> beskriver at for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2-3 år. Per i dag tilbys det ingen medikamentell behandling til denne pasientgruppen<sup>3</sup>.

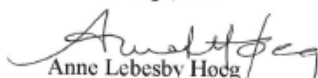
Dataene fra Keynote-054 viser at ett års behandling med Keytruda gir signifikant bedret tilbakefallsfri overlevelse<sup>1,4</sup>. Nylig ble mer modne data fra Keynote-054 inkludert i preparatomtalen<sup>1</sup>, med ytterligere 7 måneder, til 22,1 måneders median oppfølgingstid. Atten måneder etter behandlingsstart viste 72 % av pasientene ikke tegn på sykdom i Keytruda-armen versus 54 % i placebo-armen (HR 0,56 (0,44-0,72) p<0,0001)<sup>1</sup>. HR 0,56 betyr 44 % redusert risiko for tilbakefall av sykdommen i den tid oppfølgingen har skjedd.

MSD har i budsjettanalysen ikke kalkulert inn innsparinger som antas å oppstå gjennom å unngå kreftresidiv, men påpeker at effekten vil inntreffe. Legemiddelverket påpeker at dette vil redusere de beregnede budsjettkonsekvenser. Gitt den kunnskapen vi har om forventet økning i antall malignt melanom som vil kreve behandling, vil Keytruda til adjuvant behandling kunne være et virkemiddel for å frigjøre kapasitet i spesialisthelsetjenesten som i neste rekke vil kunne benyttes på den forventede økte pasientpopulasjonen.

Vi minner om at MSD har tilbudt en forsterket rabatt i parallell HTA-prosess for lungekreft (ID 2018\_43 – Indikasjon IX). Denne rabatten er ikke inkludert i analysene for adjuvant melanom, men vil selvsagt også tilflyte denne indikasjonen ved godkjenning. Da blir IKER og budsjettkonsekvens lavere. Legemiddelverket har beregnet IKER for adjuvant melanom til 123 672 NOK – ved dagens maksimalpris.

Vi håper på en smidig og rask sluttbehandling av denne saken.

Med vennlig hilsen  
MSD (Norge) AS

  
Anne Lebesby Høeg  
Market Access Director

<sup>1</sup> Keytruda preparatomtale, SPC datert 11. januar 2019. Kapittel 4.1 og 5.1.

<sup>2</sup> Fakta om kreft, <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Foflekkekreft/>

<sup>3</sup> Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-melanomer>

<sup>4</sup> Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378:1789-1801.



**MSD (Norge) AS er sertifisert miljøfyrtårnsbedrift.**

MSD (Norge) AS, Grønland 51, N-3045 Drammen - Pb 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf.: +47-32207300, Fax: +47-32207310  
Bank: Nordea Bank ASA 6138.05.40885, Foretaksregisteret: NO 921 386 540 MVA, www.msd.no, e-mail: msdnorge@msd.no