

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelseteneste

Pembrolizumab (Keytruda) i
kombinasjon med pemetreksed
og platinumhaldig kjemoterapi
ved førstelinjebehandling av
ikkje-småcella lungekreft

ID2018_043

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

17-01-2019

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).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ved bruk av Keytruda i samsvar med bestilling ID2018_043 *Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platniumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og godkjent preparatomtale.* Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD (Norge) AS.

Bakgrunn

Keytruda er eit legemiddel til behandling av ikkje-småcella lungekreft. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ikkje-småcella lungekreft er dokumentert gjennom utferdning av markedsføringsløyve. Keytruda er tatt i bruk som førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft i pasientar med tumoruttrykk av PD-L1 $\geq 50\%$ og som andrelinjebehandling til pasientar med PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$. Denne metodevurderinga gjeld førstelinjebehandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi til pasientar med PD-L1-uttrykk $<50\%$. Legemiddelverket har ikkje vurdert pasientar med PD-L1-uttrykk $>50\%$ ettersom tilleggseffekten av kjemoterapi for denne gruppa er usikker. Om lag 700 nye pasienter er aktuelle for behandling med Keytruda for denne indikasjonen kvart år i Noreg.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Keytruda saman med kjemoterapi er i kliniske studiar vist å forlenge overleving hos pasientar med ikkje-småcella lungekreft utan plateepitelhistologi, og utan EGF-R eller ALK-mutasjonar. *Legemiddelverket meiner at effekten er godt dokumentert.*

Alvorlegheit og helsetap

Ikkje-småcella lungekreft er alvorleg. Grad av alvor kan påverke kor vidt kostnadane står i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket har berekna at ikkje-småcella lungekreft for denne populasjonen behandla med kjemoterapi har eit absolutt prognosetap (APT) på om lag 13 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg, med tilbydt legemiddelpris (LIS-pris) er meirkostnad for Keytruda saman med kjemoterapi samanlikna med kjemoterapi aleine:

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

■■■■■ NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sjukehusa ved å ta i bruk Keytruda ved behandling av ikkje-småcella lungekreft saman med kjemoterapi vil være om lag [REDACTED] millioner NOK per år i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i samsvar med godkjent preparatomtale og bestilling ID2018_043 «Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft». Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytta til alvorlegheit, nytte og ressursbruk. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Sidan pasientar med PD-L1-uttrykk over 50 % allereie har tilbod om pembrolizumab i førstelinje, har Legemiddelverket bergrensa analysen til pasientar med lågare PD-L1-uttrykk. Dette utgjer omtrent 700 pasientar i året.

Alvorlegheit og prognosetap

Ikkje-småcella lungekreft er alvorleg. Grad av alvor kan påverke kor vidt kostnadane står i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket har berekna at ikkje-småcella lungekreft for denne populasjonen behandla med kjemoterapi har eit absolutt prognosetap (APT) på om lag 13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasientar med PD-L1-uttrykk under 50 % vert i dag behandla med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, etterfølgt av PD-1/PD-L1-hemmar ved progresjon hos pasientar med PD-L1-uttrykk >1 %. For desse pasientane blir det i denne utgreiinga vurdert om immunterapibehandlinga skal flyttast til førstelinje.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av pembrolizumab er hovudsakleg dokumentert ved den randomiserte, dobbeltblinda studien Keynote-189. I denne studien vart pasientar med ikkje-småcella lungekreft utan plateepitelhistologi randomisert til kjemoterapi med eller utan pembrolizumab. I pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk <50 %, var 67 % av pasientane behandla med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi framleis i live etter 12 månader, samanlikna med 50 % av pasientane som berre fekk kjemoterapi.

Sikkerhet

Pasientane i begge studiearmane fekk biverknader som venta ved behandling med platinabasert kjemoterapi (tap av blodceller, hårtap, fatigue). Det er heller ikkje sett nokon uventa biverknader av pembrolizumabbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og føresetnadene for denne. Føresetnadene Legemiddelverket har lagt til grunn er dei same som i base case analysen til produsenten, med unntak av at Legemiddelverket:

- vurderer berre populasjonen med PD-L1-uttrykk <50 %
- inkluderer analyser med LIS-prisar
- endrar til atezolizumab i andrelinjebehandling etter LIS-retningslinjer
- reduserer behandlingstid for andrelinje immunterapi til 145 dagar
- reduserer tal på vinorelbinsyklusar til 4
- endrar parametrisering av OS og PFS

Resultata frå analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg (heretter kalla hovudanalysen) er presentert i tabell 1.

Tabell 1: Resultata frå Legemiddelverkets hovudanalyse med maksimal AUP utan mva.

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platinum + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	1 058 435	264 491	793 943
Totale QALYs	1,67	0,97	0,70
Totale leveår	2,37	1,41	0,96
Meirkostnad per vunne QALY			1 138 552
Meirkostnad per vunne leveår			824 898

Meirkostnad for pembrolizumab med kjemoterapi samanlikna med kjemoterapi aleine er, med maksimal AUP er:

1 140 000 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

825 000 NOK per vunne leveår.

MSD har tilbydt ein prisrabatt for pembrolizumab. Meirkostnad for pembrolizumab med kjemoterapi samanlikna med kjemoterapi ved bruk av rabattert pris er:

■ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunne leveår.

MSDs base case analyse skil seg frå den Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg. Resultata i denne analysen er presentert i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse med maksimal AUP utan mva

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platinum + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	1 439 271	315 229	1 124 042
Totale QALYs Totale leveår	2,42	1,29	1,12
Meirkostnad per vunne QALY			1 335 815
Meirkostnad per vunne leveår			1 001 779

Einvegs sensitivitetsanalysar indikerer at følgande parameter betyr mest for modellresultata:

- Legemiddelkostnaden for pembrolizumab
- Framskrivning av totaloverleving utover studieperioden

Budsjettkonsekvensar

Konklusjon: budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett

Legemiddelverket estimerer, basert på data og føresetnadene over, at å behandle dei aktuelle pasientane med pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på ca. 826 millionar NOK inkl mva (maks. AUP) i det femte budsjettåret. Med den nye, tilbydde LIS-prisen for pembrolizumab er budsjettkonsekvensen på ca. ■■■ millionar NOK inkl. mva. Den nye LIS-prisen gjeld for alle indikasjonar, og vil gje innsparingar for dei andre bruksområda til pembrolizumab (i hovudsak førstelinjebehandling av NSCLC hos pasientar med PD-L1 > 50 %). Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon: budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett

Legemiddelverket estimerer, basert på data og føresetnadene over, at å behandle dei aktuelle pasientane med pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 844 millionar NOK inkl mva (maks. AUP) i det femte budsjettåret. Med den nye, tilbydde LIS-prisen for pembrolizumab er budsjettkonsekvensen, inkludert andre kostnader enn legemiddelkostnader, på ca. ■■■ millionar NOK inkl. mva. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALD	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 LUNGEKREFT	12
1.3 GRAD AV ALVORLEGHEIT OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK NSCLC HOS TIDLEGARE UBEHANDLA PASIENTAR	13
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab saman med kjemoterapi [4].....</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis.....</i>	14
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	14
1.4.4 <i>Behandling med karboplatin og vinorelbin.....</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1.1 <i>Oversikt over relevante, innsendte studiar</i>	16
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR	22
<i>Norsk klinisk praksis.....</i>	22
3.4 UTFALLSMÅL	23
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	23
3.4.2 <i>Biverknader.....</i>	31
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	31
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER.....	34

4.1.1	Analyseperspektiv.....	35
4.1.2	Kostnader (input data).....	36
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	MSDs basecase-analyse.....	39
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse.....	40
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	40
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....	41
5	BUDSJETTKONSEKVENSAER.....	42
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	44
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 1: SCENARIOANALYSER.....	48
	APPENDIKS 2: BEREKNING AV ALVORLEGHEIT.....	51
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREKNINGAR.....	54
	<i>Budsjettkonsekvensar</i>	54
	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	54
	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	55
	<i>Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta</i>	57
	<i>Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta</i>	57
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	59
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	63

LOGG

Bestilling:	Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon IX: Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platiumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel NSCLC hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.
ATC-nr:	L01XC18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-05-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-07-2018
Klinikere kontaktet for første gang	19-10-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-11-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-10-2018 og 31-10-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	22-10-2018 og 02-11-2018
Rapport ferdigstilt:	14-01-2019
Saksbehandlingstid:	192 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 187 dager.
Saksutredere:	David Mwaura Bjørn Oddvar Strøm Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Kjersti Hornslien Odd Terje Brustugun Martin Petersen Håkon Leira
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AE	Uønska hendingar
AIC	Aikakes informasjonkriterium
ALK	Anaplastisk lymfomkinase
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Arealet under kurva
AUP	Apotekenes utsalspris
BIC	Bayes informasjonkriterium
DoR	Varigheit av respons
DR	Delvis repons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF-R	Epidermal vekstfaktorreseptor
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimension 5 levels
FR	Fullstendig respons
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte samanlikning
IV	intravenøst
KI	Konfidensinterval
KN	KeyNote
KM	Kaplan Meier
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MVA	Meirverdiavgift
NOK	Norske kroner
NOS	Ikkje ytterligare spesifisert
NSCLC	Ikkje-småcella lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverleving
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progresjonsfri overleving
Q3W	Kvar 3. veke
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SS	Stabilisert sjukdom
ToT	Behandlingslengde
TPS	Tumor proposjonscore

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Oppdraget frå Bestillerforum var ei metodevurdering av pembrolizumab, i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi, til behandling av metastatisk ikkje-plateepitel ikkje-småcella lungekreft (NSCLC) uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor samanlikna med bruk av kjemoterapi aleine. Pembrolizumab er tatt i bruk som førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft i pasientar med tumoruttrykk av PD-L1 \geq 50 % og som andrelinjebehandling til pasientar med PD-L1-uttrykk \geq 1 %. Denne metodevurderinga gjeld førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til pasientar med PD-L1-uttrykk $<$ 50 %. Legemiddelverket har ikkje vurdert pasientar med PD-L1-uttrykk $>$ 50 % ettersom tilleggseffekten av kjemoterapi for denne gruppa er usikker. Denne gruppa blir vurdert i eit separat notat.

Prioriteringskriteria knytta til alvorligheit, nytte og ressursbruk er vurdert. Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin/cisplatin) er samanlikna med kjemoterapi aleine (karboplatin + vinorelbin) i ein kostnad per QALY-analyse.

1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigaste kreftforma hos både menn og kvinner i Norge, mens det på verdsbasis er den vanlegaste kreftforma. I 2017 vart det registrert 3214 nye tilfelle, og sjølv om relativ overleving aukar, er lungekreft den kreftforma som tar flest liv i Norge. Sein diagnose gir dårleg prognose. Omlag 40 % av pasientane har fjernmetastasar ved diagnose, og knapt 20 % kan opererast [1, 2].

Frå starten av 80-tallet har førekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vore ei auke. Røyking er den dominerande risikofaktoren for lungekreft, og i Norden reknar ein med at røyking forklarar 80–90 % av tilfella [3].

Lungekreft kategoriserast basert på histologi. Det er to hovudtypar av lungekreft, ikkje-småcella lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcella lungekreft (small cell lung cancer, SCLC); NSCLC står for omtrent 85 % av alle lungekrefttilfella. Undergrupper av NSCLC får namn utifrå celletypen og dei vanlegaste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcella karsinom. Førekomsten av adenokarsinom er aukande i vestlege land, inkludert Norge, og utgjorde halvparten av alle nye tilfelle i 2017. Av nye lungekrefttilfeller i 2017 vart elles 23 % diagnostisert som plateepitelkarsinom, 14 % som småcella karsinom, om lag 2 % som storcella karsinom og 7 % som ikkje-småcella karsinom utan nærmare spesifisering. Hos pasientar med ikkje-plateepitelkarsinom er det vist at mutasjonar i EGF-reseptoren eller ALK-proteinet aukar risikoen for lungekreft, uavhengig av om pasienten har røyka tidligare.

Legemiddelverket har estimert at omlag 700 nye pasientar årleg er aktuelle for behandling med pembrolizumab til førstelinjebehandling av NSCLC. Dette inkluderer pasientar som tidlegare har kunne få pembrolizumab i andre linje. Sjå kapittel 5 for vidare diskusjonar.

1.3 GRAD AV ALVORLEGHEIT OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderast opp mot alvorlegheiten til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Ved høg alvorlegheit kan høgare ressursbruk i forhold til nytta akseptert enn ved lågare alvorlegheit.

Legemiddelverket nyttar ein kvantitativ metode for å berekne alvorsgraden for pasientar med metastatisk ikkje-plateepitel NSCLC. Nærare omtale finnst i Appendix 2: Berekning av alvorlegheit.

Berekinga av alvorsgrad ut i frå dagens behandling tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

1.4 BEHANDLING AV METASTATISK NSCLC HOS TIDLEGARE UBEHANDLA PASIENTAR

1.4.1 Behandling med pembrolizumab saman med kjemoterapi [4]

Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikkje-plateepitel NSCLC hos vaksne med tumor som ikkje har EGFR- eller ALK-positiv mutasjonar. Vidare er pembrolizumab som monoterapi indisert til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos vaksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS) utan EGFR- eller ALK-positiv mutasjonar i tumor, og til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos vaksne med tumor som uttrykk PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS og som tidlegare er behandla med minst eit kjemoterapiregime.

Verknadsmekanisme

Pembrolizumab er eit monoklonalt antistoff som blokkerer programmert celledød 1 (PD-1)-reseptoren, eit transmembran protein på T-celler og ein negativ regulator av immunresponsen. Under normale tilhøve reduserer PD-1 risikoen for autoimmune reaksjonar gjennom å undertrykke uønskte og overdrivne immunresponsar. PD-1 har to potensielle ligandar, PD-L1, som uttrykkast av dei fleste hematopoetiske celler og nokre parenkyme celler, og PD-L2, som uttrykkast av makrofagar og dendrittiske celler[5]. Ligandane finst òg på fleire typar tumorceller, men syter gjennom konstant stimulering av reseptoren for utmatting og tap av normal T-cellefunksjon, slik at tumorcellene effektivt unngår immunforsvaret. Pembrolizumab binder til PD-1, hindrar overstimulering og gjenopprettar effektorfunksjonane slik som tumorcytotoksisitet.

Dosering

Tilrådd dosering er 200 mg pembrolizumab administrert som intravenøs infusjon over 30 minutt kvar 3. veke. Pasientar bør behandlast inntil sjukdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Biverknader

Bruk av pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte biverknader. Biverknadene er ofte forbigående eller kan reverserast ved seponering eller medisinsk behandling. Dei vanlegaste biverknadene ved bruk av pembrolizumab er fatigue, utslett, kløe og diaré.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Det finst eit nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, sist oppdatert 07.12.2018[6].

Behandling av pasientar med NSCLC leggst opp etter biomarkørstatus. Pasientgruppa som er aktuell for denne metodevurderinga, dvs. pasientar med lågt uttrykk av PD-L1 (< 50 %), får i dag platinum-dublett, som oftast karboplatin-vinorelbin, i førstelinje. I andrelinje får pasientar med PD-L1-uttrykk 1-49 % PD-1/PD-L1-inhibitor, mens pasientar utan PD-L1-uttrykk (<1 %) har tilbod om pemetreksed eller docetaxel

For pasientar med høgt uttrykk (>50 %) av PD-L1 i tumor er PD-1-inhibitorar innført som førstelinjebehandling. Målstyrt behandling i førstelinje er tilrådd pasientar med EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon, og immunoterapi er aktuelt i tredje linje for pasientar med PD-L1-uttrykk <1 %.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderinga er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, etterfølgd av behandling med PD-1/PD-L1-hemmar ved progresjon hos pasientar med PD-L1-uttrykk >1 %.

1.4.4 Behandling med karboplatin og vinorelbin

Indikasjon

Vinorelbin saman med cisplatin er godkjent til behandling av NSCLC; karboplatin er ikkje indisert til behandling av NSCLC. Det er likevel karboplatin i kombinasjon med vinorelbin som er tilrådd i dei norske retningslinjene [6].

Verknadsmekanisme

Karboplatin binder til DNA og kryssbinder dei to DNA-trådane slik at heliksstrukturen til DNA-molekylet endrast. Denne skaden i molekylet hemmar celledeling og kan føre til celledød i celler med hyppig celledeling, slik som kreftceller. Vinorelbin hemmar polymerisering av mikrotubuli, intracellulære fiber med ei viktig rolle i celledeling. Ubalanse i mikrotubuli-polymeriseringa kan føre til at celler under deling går gjennom kontrollert celledød (apoptose) i staden for celledeling.

Dosering

Karboplatin-vinorelbin-dublett blir gitt intravenøst og doserast i følgje retningslinjene i trevekers syklusar, normalt fire syklusar. Karboplatindosen reknast ut frå Calverts formel, med ein ønska AUC på 5 [7]; vinorelbin doserast med 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 i syklusen [8]. Intravenøs vinorelbin kan erstattast med tablettar (60 mg/m² per os).

Biverknader

Både karboplatin og vinorelbin er cytotoksiske legemiddel og har ein typisk biverknadsprofil for denne typen legemiddel. Dei vanlegaste, mest alvorlege biverknadene er beinmargsdepresjon med påfølgande cytopeniar og auka risiko for infeksjonar, kvalme, diaré, oppkast og andre mage-tarmbiverknader, og nervepåverknad.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiane i den helseøkonomiske analysen kjem frå ei ny klinisk utprøving for ny indikasjon (KN189), MT-søknad for komparator og litteratursøk.

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databasar.

Firmaet har levert følgende studiar til vurdering:

- 1) KN189: Ei direkte samanlikning av pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + pemetreksed versus placebo + platinabasert kjemoterapi + pemetreksed [9]
- 2) KN24: Ei direkte samanlikning av pembrolizumab monoterapi versus platinabasert kjemoterapi i pasientar med PD-L1-uttrykk over 50 % [10]
- 3) KN21G: Ein randomisert, open, fase 2-studie av karboplatin og pemetreksed med og utan pembrolizumab [11]
- 4) Nettverksmetaanalyse (NMA) av pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + pemetreksed versus alle relevante komparatorar
- 5) Indirekte samanlikning (ITC) med Bucher-metoden av pembrolizumab + kjemoterapi versus pembrolizumab monoterapi

2.1.1 Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studiane relevante for pasientpopulasjonane i denne metodevurderinga (PD-L1-uttrykk <50 %) er presentert i Tabell 3 og Tabell 4. Legemiddelverket ser bortifra studiene som omfattar pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk >50 %, det vil seie KN24, NMA og ITC.

Tabell 3: Studiedetaljar for Keynote 189 [9]

Design	Randomisert, dobbel-blinda, placebokontrollert, multisenter, fase 3 studie
Pasientpopulasjon	Metastatisk ikkje-plateepitel NSCLC Inga tidlegare behandling Alder ≥ 18 ECOG-status: 0 eller 1 Uavhengig av PD-L1-status Ingen EGFR-mutasjon Ingen ALK-translokasjon <i>Ekskluderingskriterier:</i> Symptomgjevande hjernemetastaser, autoimmunsjukdom, systemisk bruk av kortikosteroider, tidlegare pneumonittar eller interstitiell lungesjukdom N= 616 (randomisert 2:1 mellom intervensjon og komparator)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg i kombinasjon med pemetreksed 500 mg/m ² og karboplatin/cisplatin Q3W i fire syklusar etterfølgt av pembrolizumab og pemetreksed Q3W opp til 31 syklusar.
Komparator	Placebo (fysiologisk saltvatn) mg i kombinasjon med pemetreksed 500 mg/m ² og karboplatin/cisplatin Q3W i fire syklusar etterfølgt av placebo og pemetreksed Q3W opp til 31 syklusar.
Primære utfallsmål	Totaloverleving (OS) [§] Progresjonsfri overleving (PFS) [§]

Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Varighet av respons (DOR) Sikkerheit/biverknader
Eksplorative utfallsmål	Effekt av PD-L1-uttrykk på effektendepunkt Effekt av PD-L1-uttrykk på pasientrapportert resultat (PRO)

Q3W: kvar tredje veke

§ Vurdert med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versjon 1.1 [12]

§ progresjon vurdert av blinda, uavhengig sentral radiolog [BICR] eller død uansett årsak

Tabell 4: Studiedetaljar for Keynote 21G [10]

Design	Randomisert, open, multisenter, fase 2 studie
Pasientpopulasjon	Metastatisk ikkje-plateepitel NSCLC Ingen tidlegare kjemoterapi Alder ≥ 18 ECOG-status: 0 eller 1 Minst ein målbar lesjon [§] Uavhengig av PD-L1-status Ingen EGFR-mutasjon Ingen ALK-translokasjon <i>Ekskluderingskriterier:</i> Symptongjevande hjernemetastaser, autoimmunsjukdom, systemisk bruk av kortikosteroider, tidlegare pneumonittar eller interstitiell lungesjukdom N= 123 (randomisert 1:1 mellom intervensjon og komparator)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg og karboplatin (AUC 5 mg/mL) og pemtreksed 500 mg/m ² Q3W i fire syklusar, etterfølgt av pembrolizumab 200 mg og pemtreksed Q3W i 24 månader vedlikehaldsbehandling til progresjon eller til ikkje lenger tolerert.
Komparator	Pemtreksed 500 mg/m ² og karboplatin Q3W i fire syklusar etterfølgt av vedlikehaldsbehandling med pemtreksed Q3W i 24 månader, eller til progresjon eller ikkje lenger tolerert.
Primære utfallsmål	Objektiv respons (ORR) [§]
Sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overleving (PFS) Varighet av respons (DOR) Totaloverleving (OS) [§] Sikkerheit
Eksplorative utfallsmål	Korrelasjon mellom PD-L1-uttrykk og antitumoraktivitet

§ Vurdert med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versjon 1.1

Pågåande studiar

MSD viser til tre pågåande/igangsette studiar som er relevante ved NSCLC, KN024, KN042 og KN407. KN024 samanliknar pembrolizumab monoterapi førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi i NSCLC-pasientar med høgt PD-L1-uttrykk (>50 %), medan KN042 gjer same vurdering i NSCLC-pasientar med PD-L1-uttrykk >1 %. KN407 er ein fase III-studie av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel versus placebo med karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel i pasientar med plateepitelkarsinom. Alle studiane har OS og PFS som utfallsmål.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket finn at den innsendte kliniske dokumentasjonen er dekkande og tilstrekkeleg for metodevurderinga. KN189 er ein randomisert, dobbel-blinda, kontrollert oppfølgingsstudie til KN21G med nok styrke til å vise signifikant betre totaloverleving og progresjonsfri overleving når immunterapi blir gitt saman med kjemoterapi. Behandling med pembrolizumab og kjemoterapi viste god effekt i alle tre pre-definerte subgrupper (PD-L1-uttrykk <1 %, 1-49 %, >50 %), sjølv med 50 % crossover. Ettersom tilleggseffekten av kjemoterapi for pasientar med uttrykk >50 % er usikker [13], vel Legemiddelverket å ikkje inkludere denne pasientgruppa i vidare analyser.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderinga gjeld bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinjebehandling av pasientar med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC utan EGFR- eller ALK-positive mutasjonar og med PD-L1-uttrykk i tumor <50 %. Det er forventa at pembrolizumab blir brukt i samsvar med preparatomtalen, det vil seie i behandling av metastatisk NSCLC hos vaksne utan EGFR- eller ALK-mutasjonar. Median alder ved lungekreftdiagnose er 71 år ifølgje Kreftregisteret.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i KN189 er skildra i Tabell 5.

Tabell 5: Pasientpopulasjonen frå KN189

	Pembrolizumab + kjemoterapi n = 410	Placebo + kjemoterapi n = 206
Alder		
Median alder, år (range)	65,0 (34-84)	63,5 (34-84)
Kjønnsfordeling (menn, n (%))	254 (62,0)	109 (52,9)
Inkludert frå regionar, n (%)		
Europa	243 (59,3)	131 (63,6)
Nord-Amerika	111 (27,1)	46 (22,3)
Aust-Asia	4 (1,0)	6 (2,9)
Resten av verda	52 (12,7)	23 (11,2)
ECOG²-status, n (%)		
0	186 (45,4)	80 (38,8)
1	221 (53,9)	125 (60,7)
2	1 (0,2)	0 (0,0)
Manglar	2 (0,5)	1 (0,5)
Røyking, n (%)		
Aldri røyka	48 (11,7)	25 (12,1)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² ECOG – the Eastern Cooperative Oncology Group performance status. 0: I stand til å utføre alle normale aktivitetar utan avgrensing. 1: Ikkje i stand til fysisk krevjande aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid. 2: Oppegående og i stand til all eigenpleie, men ikkje i stand til noko arbeide; oppe og i rørsle meir enn 50 % av vaken tid.

Røyker/har røyka	362 (88,3)	181 (87,9)
Histologi, n (%)		
Adenocarcinom	394 (96,1)	198 (96,1)
NSCLC, uspesifisert	10 (2,4)	4 (1,9)
Andre	6 (1,5)	4 (1,9)
Stabil hjernemetastase ved baseline, n (%)	73 (17,8)	35 (17,0)
PD-L1-status, n (%)		
< 1%	127 (31,0)	63 (30,6)
≥ 1%	260 (63,4)	128 (62,1)
1%-49%	128 (31,2)	58 (28,2)
≥ 50%	132 (32,2)	70 (34,0)
Ikkje vurdert	23 (5,6)	15 (7,3)

Innsendt modell (i samsvar med klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i den innsendte modellen er basert på pasientpopulasjonen i studien KN189.

Legemiddelverkets vurdering

Median alder i KN189 er 65 år, noko lågare enn Kreftregisterets registrerte median alder ved lungekreftdiagnose (71 år). Legemiddelverket har etter tilbakemeldingar frå kliniske ekspertar i tidlegare metodevurdering konkludert med at pasientar aktuelle for kjemoterapi og pembrolizumab er yngre, og har i alvorlegheitsberekningane juster alder til 68 år[14].

Legemiddelverket meiner pasientpopulasjonen i KN189 i stor grad speglar norsk klinisk praksis og er representativ for den norske pasientpopulasjonen som er aktuell for førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Godkjent dosering av pembrolizumab er 200 mg kvar 3. veke [4].

Denne metodevurderinga gjeld pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, og i godkjent preparatomtale er dette pemetreksed og platinabasert kjemoterapi. I dagens praksis er karboplatin+vinorelbin første val for kjemoterapi, men dei kliniske ekspertane er usikre på kva kjemoterapikombinasjon dei vil bruke framover.

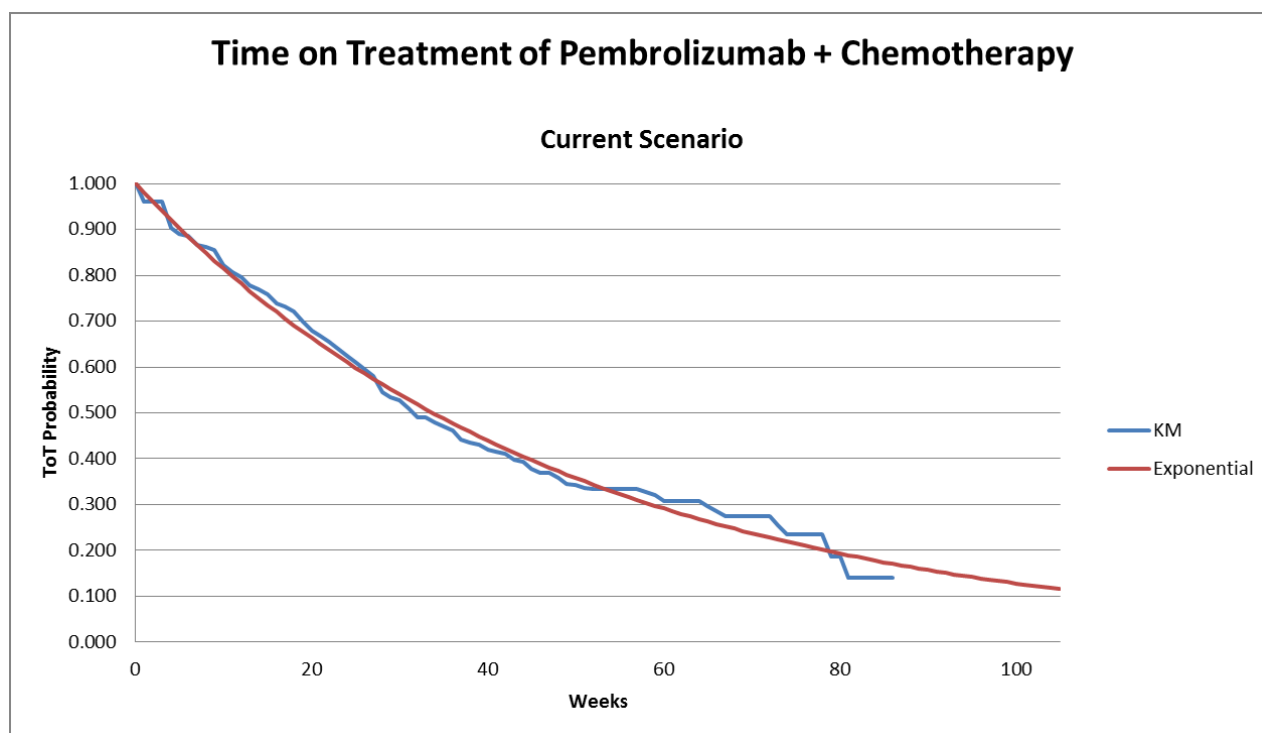
Pembrolizumab er godkjent for bruk fram til sjukdomsprogresjon, og i Noreg er det så langt få pasientar som har fått behandling så lenge som 2 år. Tilbakemeldingar Legemiddelverket har fått frå fagmiljøa antyder at behandlingsslengde og –intervall med pembrolizumab heller vil gå ned, med opptrapping ved eventuell progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I Keynote 189-studien vart 200 mg pembrolizumab administrert kvar tredje veke i tråd med godkjent preparatomtale. I studien vart det administrert fire syklusar med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed (500 mg/m²) og karboplatin (AUC=5 mg/mL/min) eller cisplatin (75 mg/m²) kvar tredje veke, deretter pembrolizumab saman med pemetreksed (500 mg/m²) kvar tredje veke i inntil 35 syklusar som vedlikehaldsbehandling.

Innsendt modell

Behandlingslengde i KN189 på inntil 2 år samsvarer med norske retningslinjer, og behandling med pembrolizumab skal avsluttast ved sjukdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved siste avlesing av data stod likevel 14 % av pasientane framleis på pembrolizumab-kjemoterapi-kombinasjon, ettersom pasientar som framleis hadde nytte av det fekk halde fram med behandling trass i sjukdomsprogresjon



Figur 1: Eksponentialfordeling for framskriving av behandlingstid

Doseringa brukt i modellen er i samsvar med doseringa brukt i KN189-studien. Behandlingslengde i modellen er høgst 2 år, og gjennomsnittleg behandlingstid er 15,33 syklusar for pembrolizumab og 17,23 syklusar for pemetreksed. I eit forsøk på å fange opp faktisk ressursbruk i klinisk bruk, vart den faktiske behandlingstida (ToT) brukt i kurvetilpassinga til modellen (Figur 1). Basert på AIC, BIC og visuell inspeksjon av data valde firmaet å bruke eksponentialfordeling for framskriving av behandlingstid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner dosering og behandlingsslengde i modellen og dei kliniske studiane speglar norsk klinisk praksis. Basert på tilbagemelding frå klinikarar er det ikkje forventa at pasientar i normale tilfelle vil få behandling med pembrolizumab i meir enn to år.

Legemiddelverket godtar MSD sine vurderingar av pårekna bruk i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Førstelinjebehandling av pasientar med PD-L1-uttrykk <50 % er platinum-dublett (IV karboplatin AUC=5 og IV vinorelbin 25 mg/m²) i 3-4 kurar.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i KN189 er placebo + karboplatin/cisplatin + pemetreksed. Det var 72,2 % av pasientane som fekk karboplatin og det var ingen effektskilnad mellom karboplatin og cisplatin i studien.

Pasientar i komparatorarmen i KN189 som fekk progresjon i sjukdommen, fekk tilbod om pembrolizumab som monoterapi. Om lag halvparten av pasientane i kontrollarmen kryssa over til pembrolizumab ved progresjon.

Effektdata for karboplatin+vinorelbin har MSD funne i eit systematisk litteratursøk og er henta frå NAVotrial 01, arm B [15]. I denne studien fekk pasientane IV cisplatin (80 mg/m² dag 1) og oral vinorelbin (80 mg/m² dag 1 og dag 8) kvar tredje veke i fire syklusar, og ved objektiv respons eller sjukdomsstabilisering vedlikehaldsbehandling med same dosering vinorelbin.

Innsendt modell

Hovedkomparator i innsendt modell er karboplatin/cisplatin saman med pemetreksed i seks syklusar, og data er henta frå KN189. For å samsvare med norsk klinisk praksis er det i tillegg inkludert data fra ein nettverksmetaanalyse mot platina kjemoterapi saman med vinorelbin.

Ved sjukdomsprogresjon blir det antatt at pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk 1-49 % får immunterapi (nivolumab) i 2. linje i 13,21 syklusar. MSD estimerer behandlingsslengde i 2. linje frå KN021G, som har lengre oppfølgingstid enn KN189. Pasientpopulasjonen med PD-L1 <1% får docetaxel kjemoterapi i 2. linje i 3,4 syklusar.

Legemiddelverkets vurdering

I tråd med retningslinjene, svar frå kliniske ekspertar og innsendt dokumentasjon vurderer Legemiddelverket at kjemoterapi med karboplatin og vinorelbin er relevant komparator for populasjonen med PD-L1 uttrykk <50 %.

I innsendt modell frå MSD er effekten av kjemoterapi henta frå ei indirekte samanlikning. Legemiddelverket har valt å ikkje evaluere denne, ettersom vi tidlegare har vurdert effekten av

karboplatin og vinorelbin som svært lik den kombinasjonen som er nytta i studien [14]. Dei norske retningslinjene legg også til grunn at det er minimal skilnad i effekt mellom dei ulike platina-dublett-alternativa [6]. Legemiddelverket vurderer at effektdata for komparatorarmen (karboplatin/cisplatin + pemetreksed) i KN189 er overførbare til den kombinasjonen (karboplatin + vinorelbin) som brukast i Norge.

I følge dei norske retningslinjene behandlast pasientane i 3-4 syklusar med kjemoterapi. Legemiddelverket har difor nedjustert tal på syklusar for vinorelbin frå 6 til 4.

Pasientar med PD-L1 uttrykk over 1 % kan få behandling med immunterapi etter progresjon på platinabasert kjemoterapi, og i den innsende modellen er det lagt til grunn ei behandlingsslengd på 180 dagar. Basert på den tidlige metodevurderinga for pembrolizumab etter tidlige kjemoterapi har Legemiddelverket endra denne til 145 dagar [16]. Legemiddelverket legg også til grunn at atezolizumab i klinisk praksis nyttast i behandling etter kjemoterapi, slik det er tilrådd i LIS-anbodet [17].

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdata frå KN189 er oppsummert i Tabell 6 (alle subgrupper samla), hazardrater for subgruppene er oppsummert i Tabell 7, og objektiv responsrate er illustrert i Figur 2. Median oppfølgingstid var 10,5 månader (0,2 -20,4) og gjennomsnittleg behandlingstid var 7,4±4,7 månader i intervensjonsarmen og 5,4±4,3 månader i komparatorarmen.

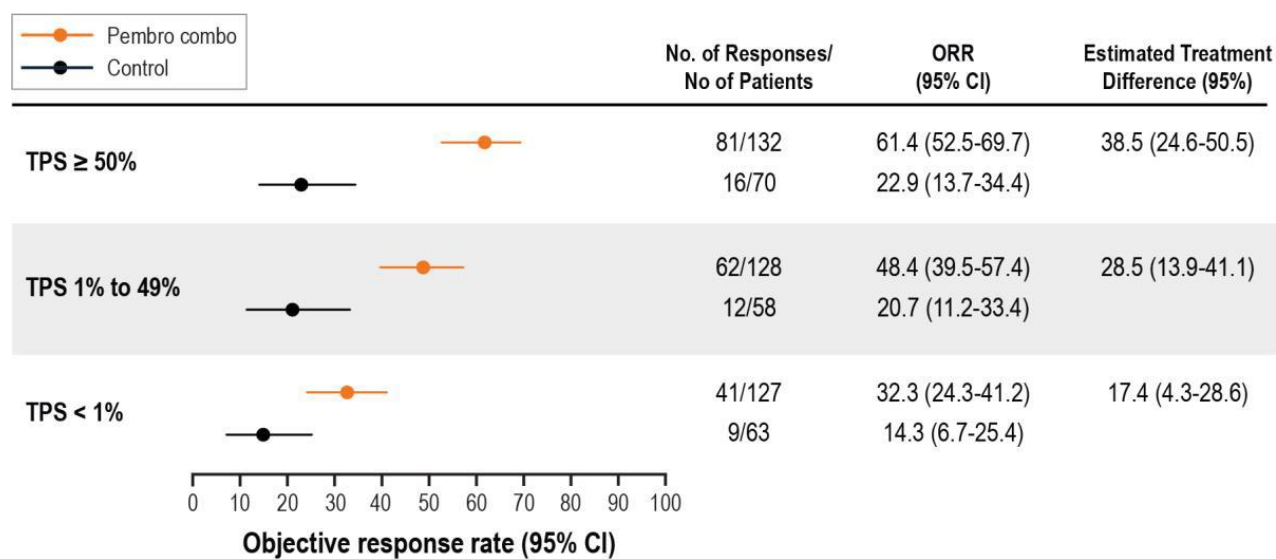
Tabell 6: Oppsummering av effektdata

Effektparameter	Pembrolizumab-kombinasjon (N = 410)	Kontrollarm (N = 206)	Hazardrate
<i>Progresjonsfri overleving (PFS)</i>			
Median PFS, månader (95% KI)	8,8 (7,6-9,2)	4,9 (4,7-5,5)	0,52 (0,43-0,64)
PFS ved 12 månader, % (95% KI)	34,1 (28,8-39,5)	17,3 (12,0-23,5)	
<i>Totaloverleving (OS)</i>			
Median OS, months (95% KI)	Ikkje nådd	11,3 (8,7-15,1)	0,49 (0,38-0,64)
OS-rate ved 12 months, % (95% KI)	69,2 (64,1-73,8)	49,4 (42,1-56,2)	
<i>Objektiv responsrate (ORR), n (%)</i>			
Fullstendig respons (FR)	2 (0,5)	1 (0,5)	
Delvis respons (DR)	193 (47,1)	38 (18,4)	
Objektiv respons (FR + DR)	195 (47,6)	39 (18,9)	
Stabilisert sjukdom (SS)	152 (37,1)	106 (51,5)	
Sjukdomskontroll (FR + DR + SS)	347 (84,6)	145 (70,4)	
Progressiv sjukdom	36 (8,8)	36 (17,5)	

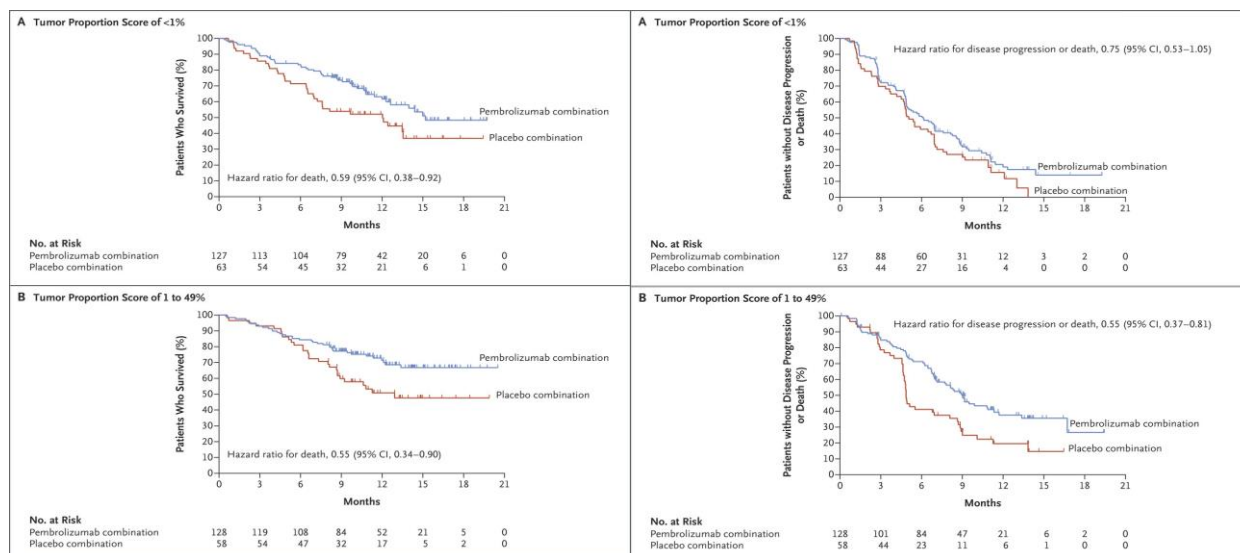
Tabell 7: Hazardrate i subgrubeanalysane

PD-L1 TPS	PFS	OS
<1 %	0,75 (0,53-1,05)	0,59 (0,38-0,92)
≥1 %	0,44 (0,34-0,57)	0,47 (0,34-0,66)
1-49 %	0,55 (0,37-0,81)	0,55 (0,34-0,90)
>50 %	0,36 (0,25-0,52)	0,42 (0,26-0,68)

TPS: Tumor proportion score



Figur 2: Objektiv responsrate (ORR) for subgruppene i analysen



Figur 3: OS og PFS i pembrolizumab + kombinasjon- og placebo + kombinasjon-subgruppene

Innsendt modell

Modellen baserer seg på KN189-studien og den indirekte samanlikninga, der effektdata for progresjonsfri overleving (PFS) og totaloverleving (OS) for behandlingsarmene kjemoterapi med og utan immunterapi er henta frå.

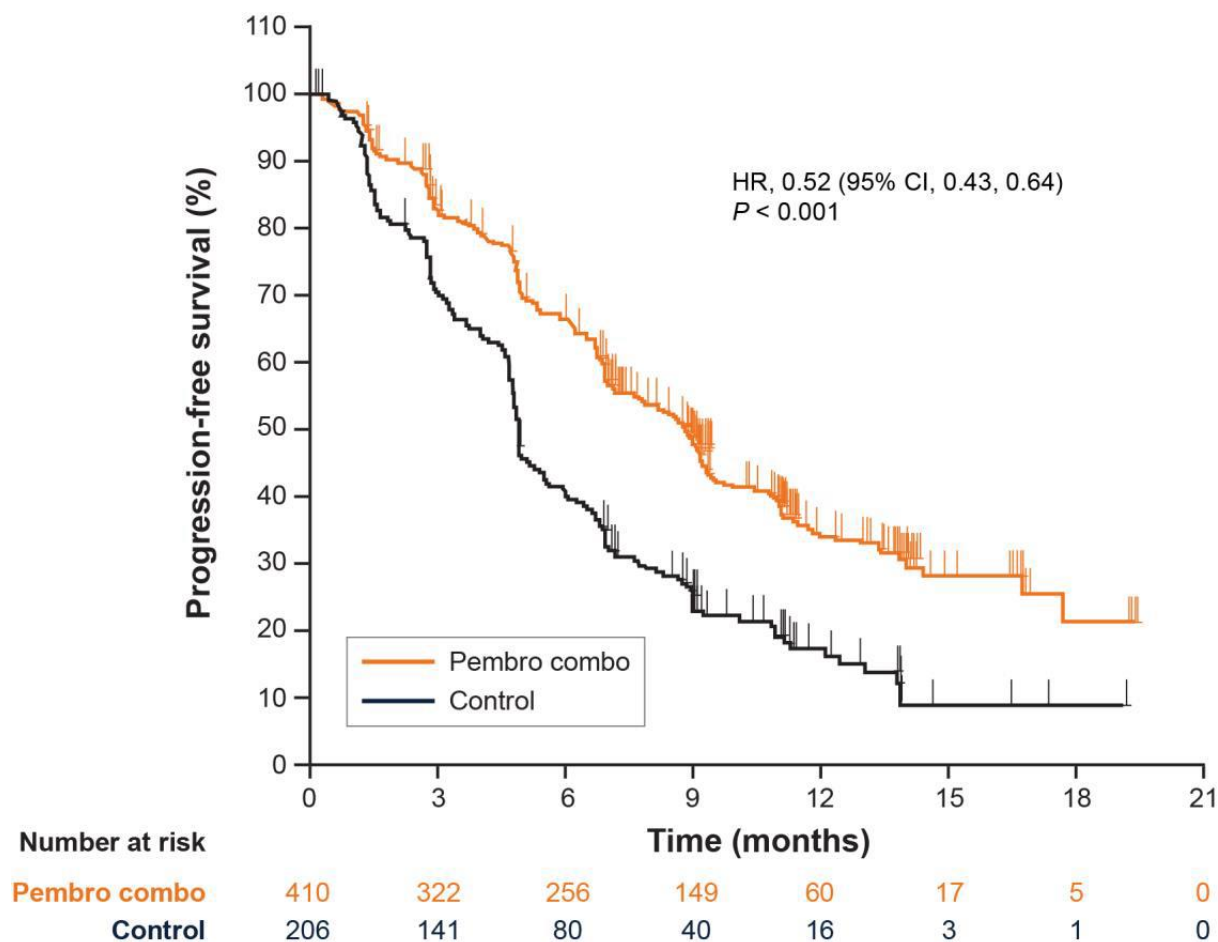
For PSF har MSD nytta Kaplan-Meier data frå studien direkte i 39 veker for intervensjonsarmen og 21 veker for komparatorarmen, og deretter framskrive data med ein Weibullfunksjon.

For OS er data frå studien nytta direkte dei første 31 vekene i begge armene, og deretter framskrive med eksponetiell funksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Parametrisering av progresjonsfri overleving

MSD har i analysen sin nytta data frå 39 veker direkte for behandlingsarmen, og frå 21 veker for komparatorarmen. Som ein kan sjå frå Figur 4 under, er det store sprang kvar niande veke i Kaplan-Meier plottet for PFS. Dette skuldast truleg at det regelmessig blir tatt bilete i studien, og at dei fleste progresjonane blir oppdaga på denne måten.



Figur 4: Kaplan-Meierplot for PFS for alle pasientar inkludert i KN-189

Legemiddelverket meiner det er riktig å ikkje parametrisere data for dei første vekene slik MSD har gjort, sidan funksjonane antar kontinuerlege og ikkje trinnvise endringar i risikoen for hendingar. Spørsmålet blir då kor lenge ein skal bruke Kaplan-Meier-data direkte før parametrisering. Dette blir ei avveging mot å ha nok data til å få ei robust ekstrapolering utan å la dei kunstige trinna få for stor innverknad. Ideelt sett burde det ha vore mogleg å velje starttidspunkt for ekstrapolering etter kvar runde med bildetaking i studieprotokollen, men i modellen er det berre mogleg å velje mellom 21 veker og 39 veker. Det var 87 hendingar i invensjonsarmen og 44 i kjemoterapiarmen etter veke 21, og høvesvis 23 og 12 etter veke 39. Legemiddelverket meiner det er for få hendingar etter veke 39 til å få ei truverdig ekstrapolering av PFS, og vel difor å bruke Kaplan-Meier-data direkte for dei første 21 vekene for begge armene.

Når det gjeld val av funksjon, vil Legemiddelverket vise til at PFS er rimeleg moden, og legg derfor stor vekt på statistisk tilpassing. AIC og BIC gir lågast tal i begge armene for Weibull, og denne gir også eit resultat som er rimeleg truverdig (Tabell 8).

Tabell 8: AIC og BIC for PFS i alle pasientar med PD-L1 < 50 %

Fitted Function	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1334.9	1338.5	580.3	577.7
Weibull	1331.4	1338.7	574.1	568.8
LogNormal	1353.1	1360.4	584.5	579.2
LogLogistic	1337.5	1344.8	580.9	575.6
Gompertz	1335	1342.4	582.8	577.5
GenGamma	1331.8	1342.8	576.3	568.3

Legemiddelverket bruker difor same funksjon som MSD for å akstrapolere PFS (Weibull), men vel å bruke Kaplan-Meier data dei første 21 vekene i begge armar.

Parametrisering av totaloverleving

Ved innsendt data-cut off var 38 % av pasientane døde; median OS var ikkje nådd for pembrolizumab. Ein betydeleg del av hendingane som utgjer effektestimaten må difor estimerast basert på ekstrapolering. Val av parametrisering har eit stort element av skjønn, men Legemiddelverket meiner følgende element er viktige for å evaluere ekstrapolering i denne saken:

- Statistisk tilpassing og klinisk plausibilitet
- Visuell inspeksjon av kurvene
- Eksterne registerdata
- Konsistens med tidlegare metodevurdering
- Data fra KN021G med lengre oppfølgingstid

Val av startpunkt for parametrisering

MSD har i sitt base case valt å bruke Kaplan-Meier-data direkte dei første 31 vekene, for deretter å parametrisere ein eksponentiell funksjon. MSD meiner det skjer ei endring i risiko for død etter omlag 31 veker, og at ei parametrisering av heile kurveforløpet ikkje vil gje eit riktig bilete av totaloverlevinga sidan dei tilgjengelege data tyder på at risikoen for å døy endrar seg over tid.

Legemiddelverket er ikkje samd i dette ettersom det finst meir fleksible parametriseringar som kan handtere endring i risiko over tid betre enn den føreslåtte eksponentielle. Det er ingen tydelege endringar i risikoen for å døy over tid i datamaterialet, noko som tyder på at normale funksjonar er tilstrekkelege til å ekstrapolere heile forløpet. Legemiddelverket meiner det er problematisk at under halvparten av dei observerte hendingane blir brukt til å estimere overleving utover perioden det finst studiedata for, slik MSD gjer ved å berre inkludere data etter veke 31. Dette blir spesielt viktig om ein vel ei anna framskriving enn eksponentiell, då meir informasjon er naudsynt for sikre anslag av parametra. Skilnaden mellom overlevinga dei første 31 vekene er dessutan små i dei ulike parametriseringsfunksjonane.

Legemiddelverket meiner valet om å parametrisere frå veke 31 og bruke Kaplan-Meier-data direkte i den første perioden ikkje er grunngeve godt nok av MSD, og vel å parametrisere data frå veke 0 ved hjelp av parametriske funksjonar i egne analyser.

Val av funksjon for parametrisering

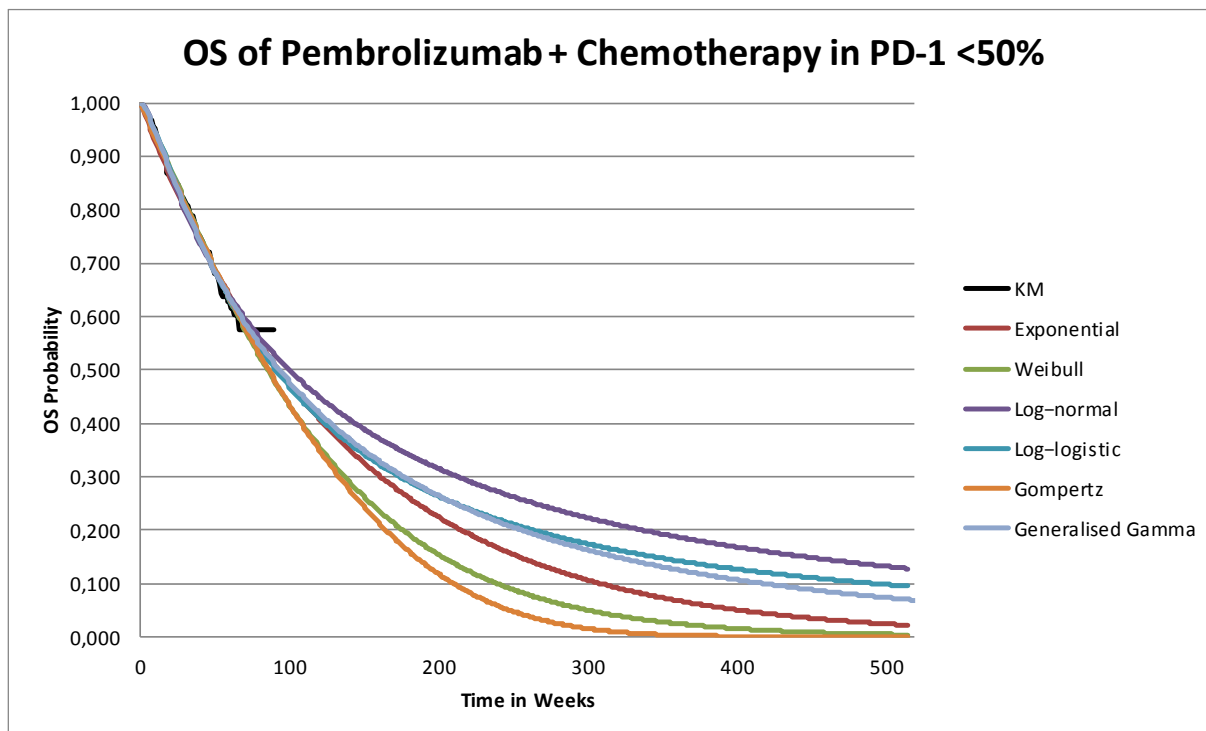
MSD har testa kor godt dei ulike parametriseringane passar til dei observerte data ved å bruke AIC og BIC. Dette er vist i Tabell 9.

Tabell 9: AIC og BIC for dei ulike parametriseringane hos pasientar med PD-L1-uttrykk under 50 %. Kilde: MSD

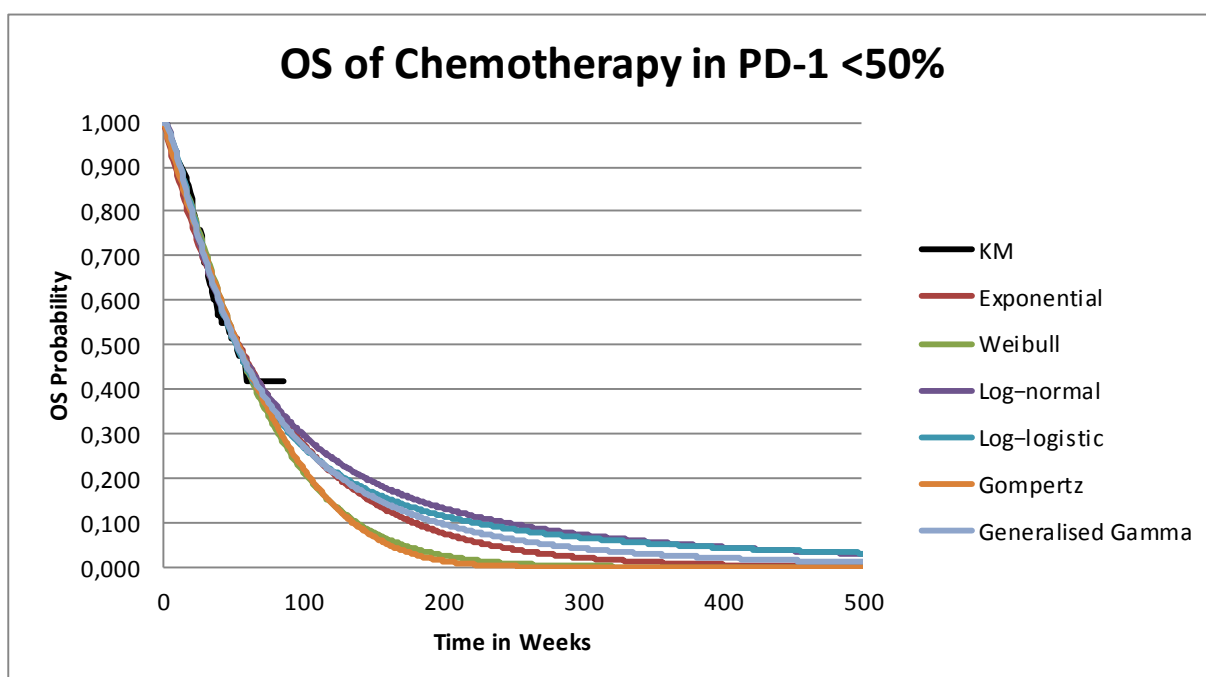
Fitted Function	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1016,1	1019,6	676,6	679,4
Weibull	1015,8	1022,9	675,2	680,8
LogNormal	1014,9	1022	673,6	679,2
LogLogistic	1014,9	1022	673	678,6
Gompertz	1017,5	1024,6	677,9	683,5
GenGamma	1016,4	1027,1	675,3	683,7

MSD meiner desse dataa tyder på at eksponetiell er den beste tilpassinga for kombinasjonsarmen, mens Log-logistisk er den mest passande for kontrollarmen. Desse overlevingskurvene kryssar kvarandre over tid slik at sannsynet for å leve lenge er betre for pasientar som ikkje får kombinasjon i førstelinje. MSD meiner dette er eit lite sannsynleg resultat. Legemiddelverket er einige i vurderinga, og meiner det ikkje er nok tilgjengelege data til å parametrisere armene med ulike funksjonar, ettersom dette aukar risikoen for at ein i hovudsak analyserer skilnader i funksjonane sine eigenskaper heller enn reelle skilnader mellom armene [18]. Legemiddelverket vel difor å parametrisere begge armene med same funksjon. Den statistiske tilpassinga viser at det ikkje er store skilnader mellom dei ulike funksjonane, og at alle klarer å tilpasse seg dataa godt så lenge det finst målingar. Valet av funksjon for å skildre overleving utover denne perioden vil difor i stor grad basere seg på plausibiliteten av resultatata frå modellen og parametra som ligg til grunn i dei einsskilte funksjonane.

Dei ulike funksjonane for kombinasjonsarmen (Figur 5) og kontrollarmen (Figur 6) er vist under:



Figur 5: Ekstrapolering av OS for pembrolizumab + kjemoterapi



Figur 6: Ekstrapolering av OS for kjemoterapi

Både Gompertz- og Weibull-funksjonane gir eit resultat der risikoen for å døy aukar over tid. Dette er ikkje i samsvar med det som blir sett i Kreftregisteret og andre register, der denne risikoen heller søkk over tid. Ei oversikt over den predikerte overlevinga etter 1, 2, 5 og 10 år for begge armene er vist i Tabell 10 og Tabell 11:

Tabell 10: Overleving med ulike funksjoner i armen som fikk pembrolizumab og kjemoterapi (pasientar med PD-L1 <50 %). Henta frå modellen.

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz
1 år	67,8 %	67,7 %	67,4 %	67,3 %	67,9 %
2 år	45,9 %	41,7 %	48,9 %	45,5 %	41,6 %
5 år	14,3 %	7,9 %	25,3 %	20,2 %	3,8 %
10 år	2,0 %	0,3 %	12,6 %	9,3 %	0,0 %

Tabell 11: Overleving med ulike funksjoner i armen som fikk kjemoterapi (pasientar med PD-L1 <50 %). Henta frå modellen

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz
1 år	51,3 %	50,5 %	50,5 %	49,7 %	51,1 %
2 år	26,3 %	19,8 %	28,5 %	25,8 %	20,4 %
5 år	3,5 %	0,6 %	9,1 %	8,1 %	0,1 %
10 år	0,1 %	0,0 %	2,8 %	3,0 %	0,0 %

Basert på det som står over, meiner Legemiddelverket at Log-normal, log-logistic og eksponetiell alle passar godt med dei observerte data. Derfor må ein sjå på andre kjeldar for å sei kva som gir det mest sannsynlege bilete av overleving utover den observerte perioden. Som ein kan sjå av tabellane 10 og 11, er det nokså små skilnader i 2 års overleving mellom dei ulike vala, mens det er større skilnader i 5-års overleving. Data frå det amerikanske SEER-registeret [19] viser 5-års overleving på 4,7 % hos pasientar med fjernmetastasar, medan data Legemiddelverket har motteke frå Kreftregisteret viser ei lågare overleving i same populasjon. Basert på desse dataa verkar ei 5-års overleving på 8-9 % i kjemoterapiarmen å vere for høgt. Legemiddelverket meiner difor at parametrisering med eksponetiell funksjon gir det mest trulege bilete av overleving hos desse pasientane over tid.

To års overlevingsdata er tilgjengeleg frå KN-021G-studien [20], som inkluderer eit mindre utval (n=123) av same type pasientar som KN-189. Studien fann liknande hasardrate som i KN189, men viste større overleving i begge armene (om lag 70 % for pembrolizumab og kjemoterapi etter to år, samanlikna med 50 % for kontrollgruppa). Sidan studien er liten er det vanskeleg å trekke sikre konklusjonar, og Legemiddelverket er difor usikre på kor viktig denne studien er i val av framskrivning. Det er likevel verdt å merke seg at KN-021G viste ein større skilnad i overleving mellom armene etter 2 år enn etter eitt år. Dersom ein etter kvart vil sjå det same i KN189, vil både Legemiddelverket og MSD sine val av framskrivning gi mindre helsegevinst av pembrolizumab enn dei burde. Tilsvarende gjeld dersom overlevinga når eit «platå» i pembrolizumab-armen, som antyda av ein klinisk ekspert. Legemiddelverket meiner likevel at basert på data som er tilgjengeleg i dag, er eksponetiell funksjon den mest sannsynlege funksjonen.

Legemiddelverket bruker same funksjon som MSD for å ekstrapolere OS (eksponentiell), men vel å starte parametriseringa frå veke 0.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Biverknadsførekosten i KN189 var lik i begge armene (67,3 % grad 3 eller høgare i pembrolizumab-kombinasjonsarmen og 65,8 % i kontrollarmen), med lågare førekost av febril nøytropeni og nøytropeni i kontrollarmen (Tabell 12). Fleire pasientar i pembrolizumab-kombinasjonsarmen avslutta all behandling grunna biverknader (13,8 % mot 7,9 % i kontrollarmen), og det var fleire som avslutta pembrolizumab (20,2 %) enn placebo (saltvatn, 10,4 %). Like mange pasientar døde av biverknadene i dei to armene (6,7 % og 5,9 %).

Innsendt modell

I modellen er alle biverknader gradert ≥ 3 og som var rapportert i ≥ 5 % av pasientane i intervensjons- eller komparatorarmen. Biverknadene rapportert i KN189 (Tabell 12) inngår i innsendt modell.

Tabell 12: Uønska hendingar inkludert i modellen

Adverse Event	Pembrolizumab + Chemotherapy (KN189)	Platinum + Vinorelbine(56)
Anaemia	16,3%	24,0%
Asthenia	6,2%	14,7%
Diarrhea	5,2%	3,4%
Electrolyte Imbalance	-	5,9%
Fatigue	5,7%	-
Febrile neutropenia	6,7%	11,0%
Hyponatremia	1,7%	NR
Neutropenia	15,8%	81,0%
Pneumonia	5,7%	-
Pneumonitis	2,7%	-
Thrombocytopenia	7,9%	6,0%
Vomiting	3,7%	20,1%

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legg, slik som i firmaets basecase, biverknadene frå KN189 til grunn for vidare analysar.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helsenyttedata presentert i modellen er basert på nyttevekter samla inn frå pasientane i KN189. EQ-5D-3L-data vart samla inn ved kvar av dei første fem syklusane, deretter ved kvar tredje syklus (kvar 9. veke) for resten av år 1, og så kvar fjerde syklus (kvar 12. veke) så lenge pasientane vart behandla. EQ-5D-

spørreskjemaet vart vidare fylt ut ved seponering og ved første oppfølgingsbesøk (etter 30 dagar). Nyttevektene for kjemoterapi-armen vart òg brukt på karboplatin + vinorelbin-armen i MSDs basecase. To tilnærmingar vart brukt for å definere nyttevekter for dei ulike helsestadia

- Basert på sjukdomsprogresjon: helsetilstandar med eller utan biverknader for progresjonsfrie pasientar (Tabell 13)
- Tid-til-død: nyttevekter brukt av Hatswell et al [21] for å spegle nedgangen i kreftpasientars livskvalitet (ved metastatisk melanom) etterkvart som dei nærmar seg døden (Tabell 14)

Tabell 13: Nyttevekter med og utan grad 3+ biverknader henta frå innsendt dokumentasjon (KN189) ved hjelp av britisk algoritme

Health State	n*	Pembrolizumab + Chemotherapy (95% CI)	n*	Chemotherapy (95% CI)	n*	Pooled Treatment Groups (95% CI)
PF with Grade 3+ AEs	152	0,678 (0,651 - 0,705)	61	0,660 (0,618 - 0,702)	213	0,673 (0,650 - 0,696)
PF without Grade 3+ AEs	346	0,784 (0,772 - 0,795)	164	0,771 (0,753 - 0,790)	510	0,780 (0,770 - 0,790)
Progressive state	114	0,687 (0,650 - 0,723)	65	0,619 (0,562 - 0,675)	179	0,662 (0,630 - 0,693)
Difference (Utility decrement)		0,106		0,111		0,107

*n = number of patients with non-missing EQ-5D index score

95% CI – 95% confidence interval

PF: progression free

Tabell 14: Nyttevekter basert på tid til død

Time to Death in Days	n*	Pembrolizumab + Chemotherapy (95% CI)	n*	Chemotherapy (95% CI)	n*	Pooled Treatment Groups (95% CI)
≥360**	136	0,789 (0,768 - 0,810)	48	0,792 (0,765 - 0,820)	184	0,790 (0,773 - 0,807)
[180, 360)	58	0,685 (0,647 - 0,724)	36	0,702 (0,648 - 0,757)	94	0,691 (0,660 - 0,723)
[30,180)	91	0,587 (0,548 - 0,626)	76	0,628 (0,587 - 0,669)	167	0,607 (0,579 - 0,635)
<30	19	0,487 (0,296 - 0,678)	13	0,284 (0,043 - 0,525)	32	0,397 (0,250 - 0,544)

*n = number of patients with non-missing EQ-5D index score

**This time-to-death category includes the records of patients whose death dates were observed or censored ≥ 360 days after the reported EQ-5D score. Other categories only include the records of patients with an observed death date.

95% CI – 95% confidence interval

MSD bruker pooled nyttevekter basert på sjukdomsprogresjon i sin basecase, der progresjonsfritt stadium inkluderer biverknader.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i ei tidlegare metodevurdering [14] vurdert bruken av nyttevekter basert på gjenverande levetid versus nyttevekter basert på sjukdomsstadier. Legemiddelverket vel, no som sist, å bruke samme nyttevekt (poola nyttevekter) basert på progresjonsstatus frå EQ-5D, men korrigert for biverknader i begge armene (Tabell 15). Legemiddelverket er einige med MSD i bruk av nyttevekter basert på britiske verditariffer, i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og tidlegare metodevurderingar på terapiområdet.

Tabell 15: Nyttvekter nytta i Legemiddelverkets basecase

	Pembrolizumab + Kjemoterapi	Kjemoterapi
Progresjonsfri utan grad 3+ biverknader	0,780	0,780
Nyttetap grad 3+ biverknader	0,107	0,107
Progresdiert sjukdom	0,662	0,662

4 ØKONOMISK ANALYSE

I MSD sin analyse samanliknast pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin/cisplatin + pemetreksed kjemoterapi med karboplatin + vinorelbin.

4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER

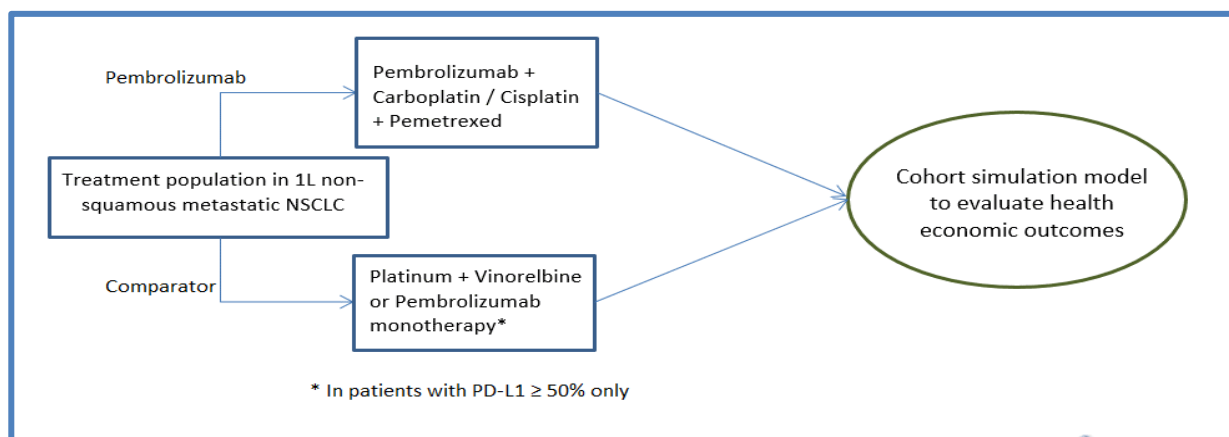
Modellbeskrivelse

MSD bruker ein «partitioned survival approach» i sin helseøkonomiske modell til å estimere kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) og kostnaden per oppnådd leveår (LY). Dei viktigaste effekt- og sikkerhetsdataa som brukast i modellen er henta frå hovudstudien KN189 (data cut-off i november 2017) og frå NMAen mot platina kjemoterapi + vinorelbin.

Det blir antatt at pasientane i gruppa med PD-L1-uttrykk 1-49 % får behandling med immunterapi (nivolumab) i 13,21 syklusar ved progresjon. Behandlingslengda i 2. linje estimerast frå ein fase 2 studie (KN021G) som har lengre oppfølgingstid enn KN189.

Pasientar med PD-L1-uttrykk <1 % får docetaxel kjemoterapi etter progresjon i 3,4 syklusar.

Modellstrukturen er samanfatta under (Figur 7: Modellstrukturen brukt i analysane (Figur 7)).

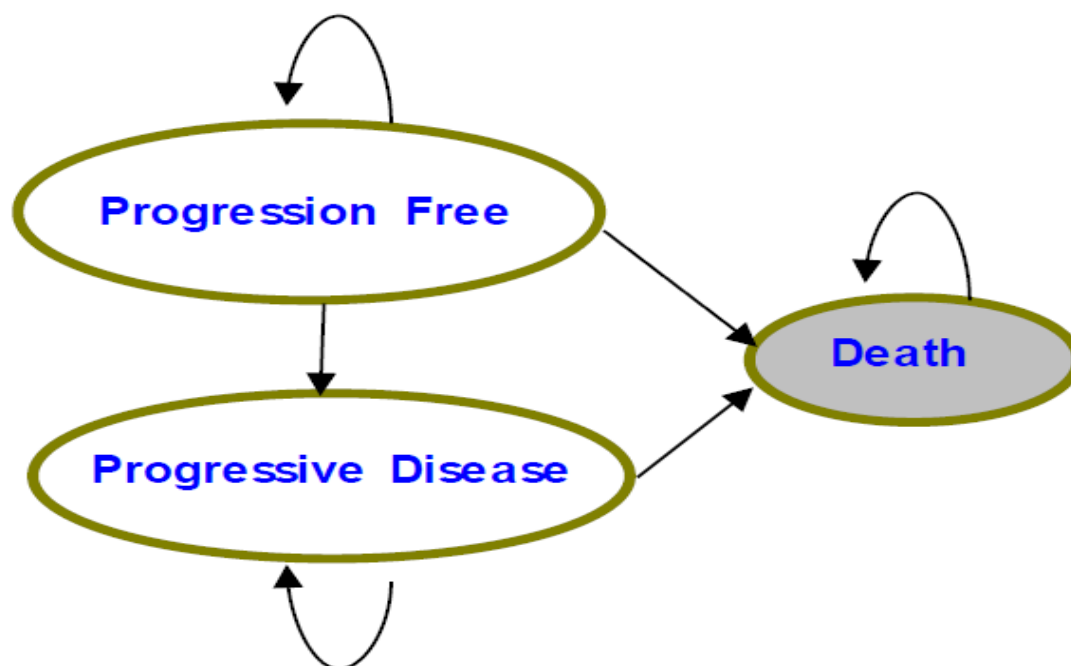


Figur 7: Modellstrukturen brukt i analysane

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere skilnader i kostnader og nytte mellom behandlingsarmane, og strukturen liknar på strukturar for tilsvarande sjukdomsområder som Legemiddelverket har metodevurdert. Modellen baserer seg på tre ulike helsestadier (Figur 8):

- Progresjonsfritt stadium – stadiet pasientane går inn i modellen. Pasientane blir i dette stadiet så lenge dei ikkje opplever progresjon av sjukdommen eller død.
- Progresjonsstadium – stadiet pasienter som har progrediert flyttast til. Det er ikkje mogleg å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientane kan bli verande i progresjonsstadiet over tid eller dø.
- Død

Progresjon i modellen er definert av «blinda uavhengig sentral vurdering» (BICR).



Figur 8: Modellen med helsestadiene

Denne typen «partitioned survival»-modell nyttar direkte estimat på kor mange pasientar som til ei kvar tid er i dei ulike stadia, i motsetning til ein Markov modell, som baserer seg på overgangssannsyn. Kostnader og ei nyttevekt knytast til kvart stadium. Det nyttast ei sykluslengd på 1 veke.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner modellstrukturen er føremålstenleg for å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin/cisplatin + pemetreksed kjemoterapi samanlikna med karboplatin + vinorelbin til behandling av pasientar med NSCLC i førstelinje. Modellstrukturen og tilnærminga til problemstillinga er logisk og i tråd med tidlige metodevurderingar.

4.1.1 Analyseperspektiv

I modellen vert eit avgrensa samfunnsperspektiv nytta. Diskonteringsraten for kostnader og helsegevinstar er 4 %. MSD ekstrapolerer effektdata frå KN189-studien og nyttar ein tidshorisont på 20 år i hovudanalysen. MSD meiner dette er rimeleg gitt at berre 0,033 % av pasientane er estimert til å vere i live i modellen etter 20 år. Det er også mogleg å velje andre tidshorisontar som for eksempel 10 år og 5 år, for å vurdere korleis dette påverkar kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverkets vurdering

Avgrensa samfunnsperspektiv og diskonteringsrater er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer. I Legemiddelverkets metodevurdering av pembrolizumab som andrelinje behandling etter platina-dublett kjemoterapi for pasientar med PD-L1-uttrykk 1-49 %, vart ein tidshorisont på 15 år valt [16].

Legemiddelverket meiner at pasientane har betre prognose ved behandling i førstelinge, og at ein tidshorisont på 20 år, i tråd med tidlegare metodevurderingar [14], derfor fangar opp alle relevante helseeffektar. Dei kliniske dataa for relativ effekt og helseøkonomisk modellering støtter opp under dette valet.

Legemiddelverket godtar ein tidshorisont på 20 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisane (eks. mva) er henta frå Legemiddelverkets prisdatabase. MSD reknar med 90 % rabatt på maksimalprisen for generiske formuleringar, inkludert karboplatin, cisplatin og vinorelbin. Videre blir det antatt 70 % rabatt for pemetreksed og 40 % rabatt for nivolumab.

Pembrolizumab er tilgjengeleg i Norge i to styrker (hetteglas á 50 mg og 100 mg) og administrerast i ein flat dose på 200 mg ein gong kvar tredje veke. Godkjent maksimalpris for pembrolizumab er 19 107,10 NOK per 50 mg hetteglass og 37 969,20 NOK (maks. AUP, gjeld frå 01.01.2019) per 100 mg hetteglass. Ein flat dose på 200 mg kostar difor gjennomsnittleg 75 938,40 NOK. Konfidensielle legemiddelprisar for pembrolizumab er brukt i analysen.

PD-L1-testing er allereie innført for alle ny-diagnostiserte pasientar med NSCLC, så kostnadene knytt til dette er ikkje tatt omsyn til i analysen [3].

Tabell 16 viser modellert dosering, administrasjonsfrekvens og behandlingsslengd målt i syklusar for dei forskjellige legemidla.

Tabell 16: Dosering, administrasjonsfrekvens og maksimal behandlingsslengd modellert i MSDs analyse

Treatment	Dose	Frequency of Administration	Maximum Duration of Use
Carboplatin	550 mg	Once every 3 weeks	6 cycles*
Cisplatin	75 mg/m ²	Once every 3 weeks	6 cycles*
Pembrolizumab	200 mg	Once every 3 weeks	2 years
Pemetrexed	500 mg/m ²	Once every 3 weeks	None
Vinorelbine	25 mg/m ²	Twice every 3 weeks	6 cycles

*In the pembrolizumab + chemotherapy arm carboplatin and cisplatin are administered for 4 cycles

Forbruk av platinabasert kjemoterapi +pemetreksed er henta frå KN189. Dosering er rekna ut ved bruk av kroppsoverflatefordeling (BSA) blant pasientane i KN189. MSD legg i analysene sine til grunn at hetteglas med kjemoterapi kan delast mellom pasientar, og kostnaden per dose er rekna ut frå den storleiken med lågast pris per milligram.

Legemiddelkostnadene er rapportert i Tabell 17 under og er berekna ved bruk av anten BSA eller gjennomsnittlege vektestimater frå KN189 studien. Kostnader knytt til administrasjon og monitorering er presentert i Tabell 18.

Tabell 17: Legemiddelkostnader forbunde med innleiande behandling

Drug	Model Dose	Cost Per Dose
Carboplatin	550 mg	██████
Cisplatin	75 mg/m ²	██████
Docetaxel	75 mg/m ²	██████
Pembrolizumab	200 mg	██████████
Pemetrexed	500 mg/m ²	██████████
Vinorelbine*	25 mg/m ²	██████
Nivolumab	3mg/kg	██████████

* Vinorelbine doserast to gonger i ein syklus med karboplatin+vinorelbine. Prisen for ein enkeldose 25 mg/m² er ████████.

Tabell 18: Administrasjons- og monitoreringskostnader

Drug Administration and Monitoring Costs	Cost	Reference
Administration cost for first hour of chemotherapy infusion	kr 1 312	Pike et al. 2015[22]
Administration cost per hour for subsequent chemotherapy infusion (applies to 2 nd chemotherapy for combination chemotherapy)	kr 1 312	

Behandlingskostnadene knytt til helsestadiene progresjonsfri og progrediert i begge armene er basert på tidlegare metodevurderingar for pembrolizumab til behandling av NSCLC [14, 16] supplert med informasjon frå kliniske ekspertar. Kostnader for CT og MR er frå «Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)» ved OUS. Kostnadene inkluderer kostnader til personell, medikament og bruk av radiologisk utstyr samt fordeling av felleskostnader i KRN. DRG-estimatet i progresjonsfritt stadium og progresjonsstadium er henta frå 2018-satsane til Helsedirektoratet. Kostanden per veke for progresjonsfritt stadium i år 1 og 2 er sett til 1 304, mens kostnaden for periodane i år 3 og 4 til 5 er sett til 565 NOK og 390 NOK. Kostnaden for kvar veke i progrediert helsestadium er sett til 1 750 NOK for begge behandlingsarmene. Kostnaden knytt til poliklinisk behandling utan overnatting er basert på DRG-satsar og er sett til 7 860 NOK per visitt. Modellen inkluderer også ein eingongskostnad for død på 50 728 NOK. Denne er basert på metodevurderinga for pembrolizumab til behandling av melanom frå 2015 [23] justert for inflasjon til 2017-tal basert på data frå Statistisk Sentralbyrå (SSB).

Alle data rundt etterfølgande behandling i modellen er henta frå KN021G, sjå Tabell 19 og Tabell 20.

Tabell 19: Tal på dagar med etterfølgande behandling

Post-discontinuation regimen	Pembrolizumab + chemotherapy arm (days)	Chemotherapy arm without switching adjustment*
Second line plus		

Anti-PD-L1	196	185
Other treatments	146	72
Maintenance therapy	88	52

*Same duration is applied for the carboplatin + vinorelbine arm

Tabell 20: Kostnadene knytt til etterfølgende behandling

	Pembrolizumab + Chemotherapy	Carboplatin + Vinorelbine
Total post-discontinuation treatment costs	kr 11 563	kr 54 456
Drug costs	kr 6 441	kr 48 755
Administration costs	kr 5 122	kr 5 701

Kostnader for bivirkninger er inkludert i modellen for bivirkninger av grad 3/4 med en frekvens på $\geq 5\%$ fra KN189. Sjå kapittel 3.4.2. Biverknader og kostnader er rapportert i Tabell 21.

Tabell 21: Kostnader knytt til observerte biverknader i KN189

Adverse event	Estimated Cost per event (2018) *
Anaemia	kr 14,678.02
Asthenia	kr 12,474.09
Diarrhea	kr 22,278.98
Hyponatremia	kr 18,185.35
Electrolyte imbalance	kr 18,456.73
Fatigue	kr 12,279.52
Febrile neutropenia	kr 52,116.44
Neutropenia	kr 13,652.87
Pneumonia	kr 51,546.29
Pneumonitis	kr 53,894.00
Thrombocytopenia	kr 19,062.78
Vomiting	kr 24,177.10

Totalt var kostnadene for handtering av biverknader i gjennomsnitt 17 467 NOK for pembrolizumab + kjemoterapi og 30 002 NOK for karboplatin + vinorelbin per pasient.

Legemiddelverkets vurdering

Totalkostnaden for handtering av biverknader er lågare for pembrolizumab + kjemoterapi enn for karboplatin + vinorelbin, men skilnaden er liten i absolutte verdiar. Legemiddelverket har ikkje vurdert desse kostnadene inngåande ettersom det ikkje er forventat at dei vil påverke resultatet i særleg stor grad. I modellen brukast nivolumab som etterfølgande behandling, men atelizumab er føretrakt behandling og inngår difor i Legemiddelverkets analyser.

Legemiddelverket godtar dei innsendte kostnadene brukt i modellen, men bruker dagens LIS-prisar i våre analyser.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikkje inkludert i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Eksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med den nye prioriteringsmeldinga [24].

Legemiddelverket godtar eksklusjonen av indirekte kostnader

4.2 RESULTATER**4.2.1 MSDs basecase-analyse**

Tabell 22 viser resultatata frå MSDs basecase-analyse med dagens LIS-AUP; Tabell 23 viser resultatata med dagens maksimale AUP.

Tabell 22: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med dagens LIS-AUP for hele pasientpopulasjonen*

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platina + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	2,02	1,12	0,90
Totale leveår	2,75	1,61	1,14
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Tabell 23: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP for pembrolizumab for hele pasientpopulasjonen*

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platinum + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	1 439 271	315 229	1 124 042
Totale QALYs			
Totale leveår	2,42	1,29	1,12
Merkostnad per vunnet QALY			1 335 815
Merkostnad per vunnet leveår			1 001 779

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderingar i kapitla over, har Legemiddelverket gjort ein eigen hovudanalyse. Føresetnadene er som i MSD sin analyse, bortsett frå følgjande:

- MSD har sendt inn bascase på alle NSCLC-pasientar uavhengig av PD-L1-uttrykk, men Legemiddelverket har utelukkande sett på populasjonen med PD-L1 uttrykk <50 %.
- Legemiddelverket bruker dagens LIS-prisar for alle legemidla i analysane.
- Legemiddelverket inkluderer det nye pristilbodet (LIS-AUP) i analysane.
- Legemiddelverket inkluderer atezolizumab (Tecentriq) i andrelinjebehandling i staden for nivolumab
- Legemiddelverket reduserer talet på vinorelbinsyklusar frå 6 til 4.
- Legemiddelverket redusert behandlingstid for immunterapi i andrelinje frå 180 dagar til 145 dagar
- Legemiddelverket justerer parametriseringa av PFS og OS

Resultata frå Legemiddelverkets hovudanalyse er presentert i Tabell 24 (maks. AUP) og Tabell 25 (tilbydt, betinga LIS-AUP).

Tabell 24: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP for pembrolizumab.

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platinum + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	1 058 435	264 491	793 943
Totale QALYs	1,67	0,97	0,70
Totale leveår	2,37	1,41	0,96
Merkostnad per vunnet QALY			1 138 552
Merkostnad per vunnet leveår			824 898

Tabell 25: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår basert på tilbydt LIS pris for pembrolizumab

	Pembrolizumab + kjemoterapi	Platinum + vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	██████	██████	██████
Totale QALYs	1,67	0,97	0,70
Totale leveår	2,37	1,41	0,96
Merkostnad per vunnet QALY			██████
Merkostnad per vunnet leveår			██████

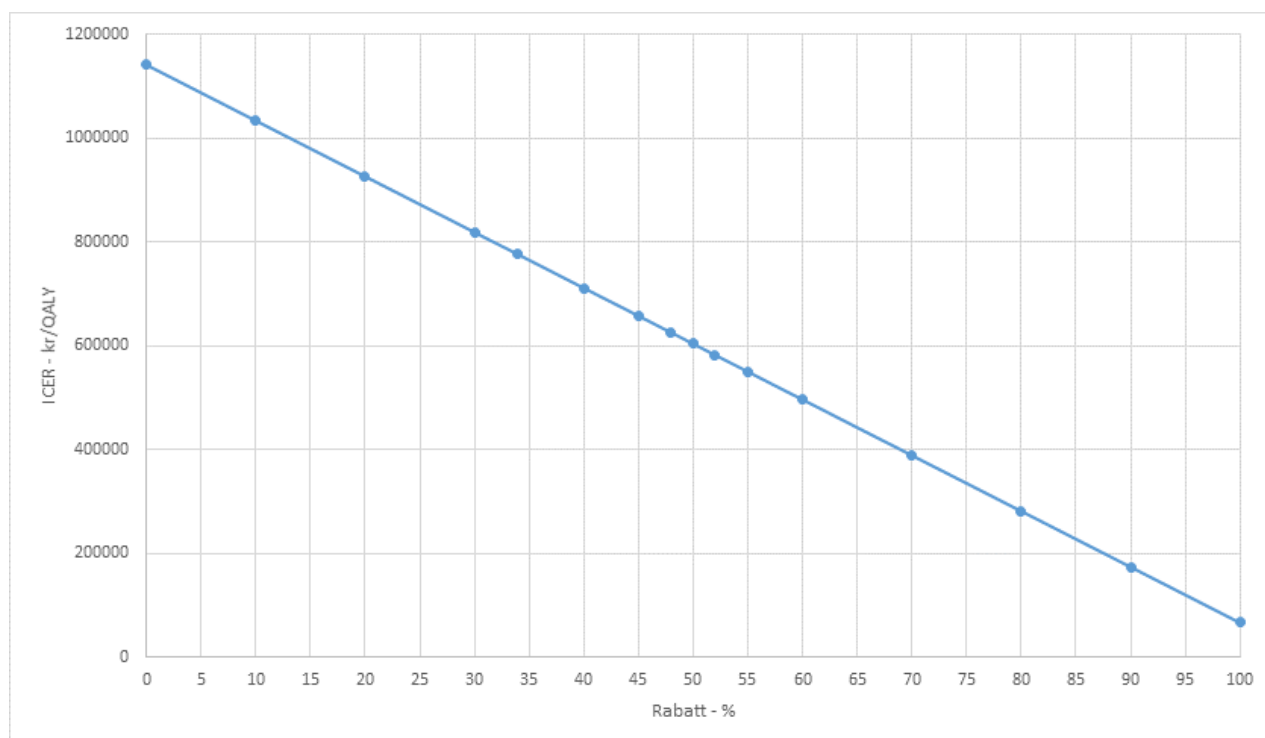
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Einvegs sensitivitetsanalysar indikerer at følgjande parameter betyr mest for modellresultata:

- Legemiddelkostnaden for pembrolizumab
- Framskrivning av totaloverleving utover studieperioden

Detaljerte skildringer av utførte analyser er i Appendiks 1: Scenarioanalyser.

For å vise hvilken effekt prisen på pembrolizumab har på kostnad per vunnet QALY, har Legemiddelverket gjort analyser med ulike nivå av legemiddelprisen for pembrolizumab, se figurene under



Figur 9: ICER ved forskjellige rabattscenarier frå Legemiddelverkets hovudanalyse

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovudanalyse er meirkostnaden for pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin:

1 140 000 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelprisar (maks. AUP).

■ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) med tilbydt pembrolizumab LIS-pris.

■ NOK per vunne leveår med tilbydt pembrolizumab LIS-pris.

5 BUDSJETTKONSEKVENSA

Legemiddelverket har rekna på budsjettverknaden for år 1-5 etter eventuell innføring av pembrolizumab i førstelinje for pasientar med NSCLC uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. To senarier er vurdert:

- A) Pembrolizumab saman med kjemoterapi blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og implementert i behandlingsretningslinjene for NSCLC uavhengig av PD-L1-uttrykk
- B) pembrolizumab saman med kjemoterapi blir ikkje tilrådd for bruk

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i dei to senaria.

MSD har kalkulert talet på pasientar som er aktuelle for behandling og budsjettkonsekvensene av å ta i bruk pembrolizumab i førstelinje for pasienter med NSCLC. Berekningane er gjort med utgangspunkt i følgande føresetnader:

- Pasientfordeling etter PD-L1-uttrykk er henta fra KN001 (24,9 % for PD-L1>50%, 43,6 % for PD-L1 1-49, 31,5 % for PD-L1<1 %)
- Behandlingslengde på 2 år og tal på syklusar er henta frå MSDs basecase
- Gjennomsnittleg alder og "body surface area" (BSA) er henta frå hovudstudien KN189
- Administrasjonskostnadene for IV (1 312 NOK) er dei same som er brukt i MSDs basecase og er henta fra Pike et al 2015[22]
- År 1 er første fulle kalenderår etter vedtaket, mens år 2 er første kalenderår etter vedtaket som inkluderer maks behandlinglengde (2 år)
- Pasienttala er dels basert på kreftregisterdata for lungekreft fra 2016, ei meining om 2 % årleg vekst, og, basert på informasjon frå Nasjonalt handlingsprogram og retningslinjer, ei meining om at 70 % av pasientane er eigna til legemiddelbehandling og at 15 % av desse er EGFR/ALK-positive og dermed ikkje relevant populasjon for aktuell behandling.

Legemiddelverket har endra følgande av MSDs føresetnader:

- Gjennomsnittlege legemiddelkostnader per pasient er basert på Legemiddelverkets hovudanalyse
- Berekningane inkluderer berre pasientar med PD-L1 utrykk <50 %.

For meir informasjon om føresetnadene som er lagt til grunn for budsjettberekningane, sjå Appendix 3: Budsjettberekningar.

Konklusjon: budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett

Legemiddelverket estimerer, basert på data og føresetnadene over, at å behandle dei aktuelle pasientane med pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på ca. 826 millionar NOK inkl mva (maks. AUP) i det femte budsjettåret. Med den nye, tilbydde LIS-prisen for pembrolizumab er budsjettkonsekvensen på ca. ■■■ millionar NOK inkl. mva. Den nye LIS-prisen gjeld for alle indikasjonar, og vil gje innsparingar for dei andre bruksområda til pembrolizumab (i hovudsak førstelinjebehandling av NSCLC hos pasientar med PD-L1 > 50 %). Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon: budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett

Legemiddelverket estimerer, basert på data og føresetnadene over, at å behandle dei aktuelle pasientane med pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 844 millionar NOK inkl mva (maks. AUP) i det femte budsjettåret. Med den nye, tilbydde LIS-prisen for pembrolizumab er budsjettkonsekvensen, inkludert andre kostnader enn legemiddelkostnader, på ca. ■■■ millionar NOK inkl. mva. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Pembrolizumab har vist god effekt ved behandling av lungekreft når det vert gitt saman med standard kjemoterapi. Det er vist god effekt både på progresjonsfri overleving og total overleving, og effekten er godt dokumentert. Det er likevel ei utfordring at data for overleving i hovudstudien framleis er relativt umodne og effekten derfor må framskrivas basert på nokså lite data. Dette aukar usikkerheita i analysen. I MSD sin analyse antar dei at sannsynet for å døy er like stor i heile den framskrivne perioden frå veke 21, medan Legemiddelverket har, basert på data som er tilgjengelege, valt å anta like stort sannsyn på alle tidspunkt frå veke 0. Konstant sannsyn for å døy samsvarar dårleg med det som er sett for andre indikasjonar for pembrolizumab og for dei andre immunstimulerande onkologiske legemidla, der ein vanlegvis ser ein nokså stor reduksjon over tid. Det er ikkje noko i dei data MSD så langt har presentert som tyder på ein reduksjon over tid i risikoen for å døy, men ettersom desse dataa er svært umodne, og det er indikasjonar på ein slik reduksjon i fase II-studien for indikasjonen, er framskrivninga av overleving truleg konservativ, både i Legemiddelverkets hovudanalyse, og i endå større grad i den innsendte analysen frå MSD.

Kostnadene ved innføring av pembrolizumab saman med kjemoterapi er i stor grad knytt til auka bruk av pembrolizumab i sjukehusa. Budsjettkonsekvensane med tilbydt LIS-pris er om lag [REDACTED] kroner. Ettersom denne prisen vil gjelde for alle indikasjonar som behandlast med pembrolizumab i dag, vil dei samla budsjettkonsekvensane i spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett vere mykje lågare. Legemiddelverket anslår at denne innsparinga blir om lag [REDACTED] millionar kroner basert på bruk av pembrolizumab i dag. Innføring av pembrolizumab i førstelinje vil føre til at immunterapi ikkje vil bli gitt etter kjemoterapi (andrelinje). Denne fortrenginga av immunterapi i andrelinje vil føre til reduserte kostnader for spesialisthelsetenesta i etterfølgande behandling. I den økonomiske modellen utgjer kostnadene til etterfølgande behandling under 15 % av legemiddelkostnadene, og spesialisthelsetenesta kan vente ei innsparing på om lag [REDACTED] millionar kroner i andrelinje.

Legemiddelverket har i denne analysen valt å avgrense pasientgruppa til pasientar med PD-L1-uttrykk under 50 %. Pasientar med PD-L1 uttrykk over 50 % har betre effekt av å leggje pembrolizumab til kjemoterapien enn pasientar med uttrykk under 50 %. Sidan desse pasientane i dag har tilbod om pembrolizumab utan samtidig kjemoterapi har Legemiddelverket difor ekskludert desse pasientane i denne analysen. Dersom ein inkluderer denne gruppa i analysen, og altså ser bort ifrå den tidlegare innføringa av pembrolizumab i førstelinje, vil behandlinga bli noko meir kostnadseffektiv, men budsjettkonsekvensane blir også høgare ettersom kostnadene for kjemoterapi til denne pasientgruppa blir lagt til.

Legemiddelverket har, med dei same føresetningane som låg til grunn i førre vurdering av pasientar med tidlegare ubehandla lungekreft, berekna eit prognosetap på om lag 13 QALYs. Berekna ICER er om lag [REDACTED] kr/QALY, og budsjettkonsekvensane er om lag [REDACTED] millionar kroner.

Statens legemiddelverk, xx-xx-201x

Elisabeth Bryn
enhetsleder

David Mwaura
Bjørn Oddvar Strøm
Tove Ragna Reksten

REFERANSER

1. Kreftregisteret. *Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. . 2016 12.12.2016]; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015.pdf>.
2. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. *Årsrapport 2015* 2016 12.12.2016]; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2016/arsrapport-2015-lungekreft.pdf>.
3. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom*. 2016 12.12.2016]; Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>.
4. European Medicines Agency, *Preparatomtale - Keytruda*. 2015.
5. Zitvogel, L. and G. Kroemer, *Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy*. *Oncoimmunology*, 2012. **1**(8): p. 1223-1225.
6. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom* 2018 13.12.2018]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/palliativ-livsforlengende>.
7. European Medicines Agency. *Preparatomtale - Karboplatin*. 2018.
8. European Medicines Agency. *Preparatomtale - Vinorelbin*. 2018.
9. Gandhi, L., et al., *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
10. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
11. Langer, C.J., et al., *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(11): p. 1497-1508.
12. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *European journal of cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-247.
13. European Medicines Agency, *European public assessment report (EPAR) -- Keytruda variation*. 2018.
14. Statens legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$* . . 2017.
15. Bennouna, J., et al., *Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lung cancer: final results of an International randomized phase II study (NAVotrial 01)*. *Clin Lung Cancer*, 2014. **15**(4): p. 258-65.
16. Statens Legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling*. 2016.
17. Sykehusinnkjøp. *Anbefalinger PD-1 og PD-L1*. 2018; Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/L>

[everand%C3%B8renes%20onkologinbefalinger%20PD1_PDL1%20LIS%201807b_rev%2027.08.2018.pdf](#).

18. Latimer, N. *NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2013*; Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
19. National Cancer Institute, D., Surveillance Research Program,. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2015)*. 2018 [cited 2018; Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=47&data_type=4&graph_type=5&compareBy=race&series=sex&chk_sex_1=1&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_106=106&adopt_precision=1&showDataFor=age_range_1_and_stage_106.
20. Borghaei, H., et al., *24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2018.
21. Hatswell, A.J., et al., *Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death*. *Health and quality of life outcomes*, 2014. **12**(1): p. 140.
22. Pike, E., et al., *NIPH Systematic Reviews, in A Health Technology Assessment of the New Drugs for Inoperable or Metastatic Malignant Melanoma Patients*. 2015, Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)
Copyright (c)2015 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Oslo, Norway.
23. Statens legemiddelverk. *Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av malingt melanom*. 2015; Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf.
24. Helse- og omsorgsdepartementet, *Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering* H.-o. omsorgsdepartementet, Editor. 2016.

APPENDIKS 1: SCENARIOANALYSER

Alle analysane under er gjort med Legemiddelverkets hovudanalyse, der berre den parameteren som vert utforska vert endra. Dette gjer at samspelseffektar mellom ulike parameter ikkje er synlege. Det er ikkje gitt at ein ville valt det same scenarioet med andre føresetnader. I alle tabellar står firmaets base-case i kursiv, og Legemiddelverkets hovudanalyse i feit skrift.

Pasientpopulasjonar

Sidan dataa varierer noko mellom ulike subgrupper er det ikkje gitt at Legemiddelverket ville valt likt om ein hadde analysert andre subgrupper. Nokre av subgruppene er dessutan små, og effektane må tolkast med varsemd. PD-L1-uttrykk kan, på gruppenivå, føreseie effekten av pembrolizumab slik at kostnadseffektiviteten avheng av PD-L1-uttrykk. Dei analysane Legemiddelverket har gjort tyder på at pembrolizumab saman med kjemoterapi er meir kostnadseffektiv jo høgare PD-L1-uttrykket er (tabell A1). ICER vert 11 % lågare enn i vår hovudanalyse om ein også inkluderer pasientar med høgast PD-L1-uttrykk. Dette ville vore den relevante analysen om ein ikkje tidligare hadde innført pembrolizumab monoterapi til pasientar med PD-L1 uttrykk over 50 %. I ein slik analyse ville også budsjettkonsekvensane ha vore tydeleg høgare.

Tabell A1: ICER etter PD-L1-uttrykk ved maks. AUP, eks. MVA

	Skilnad i kostnader	Skilnad i QALY	ICER	Endring frå base-case
<i>Heile studiepopulasjonen</i>	<i>kr 933 941</i>	<i>0,92</i>	<i>kr 1 018 527</i>	<i>-11 %</i>
PD-L1 < 1 %	kr 723 611	0,57	kr 1 265 771	11 %
PD-L1 > 1 %	kr 1 034 128	1,08	kr 954 231	-16 %
PD-L1 1-49 %	kr 894 422	0,85	kr 1 047 931	-8 %
PD-L1 > 50 %	kr 1 191 680	1,25	kr 952 048	-17 %
PD-L1 < 50 %	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %

Komparator

Komparator i norsk klinisk praksis skil seg frå studiekomparator, og MSD har gjort ei indirekte samanlikning. Som vi ser av tabellen under (tabell A2), tyder analysen på at ein får litt meir helse ved bruk av studiekomparator (platina + pemetreksed), og at kostnadene er omtrent dei same.

Tabell A2: ICER etter studiekomparator ved maks. AUP, eks. MVA

	Skilnad i kostnader	Skilnad i QALY	ICER	Endring frå base-case
Studiekomparator	kr 795 648	0,66	kr 1 213 809	6 %
<i>Platina og vinorelbin</i>	<i>kr 795 764</i>	<i>0,70</i>	<i>kr 1 141 163</i>	<i>0 %</i>

Behandlingslengde

Det har vore uvisst kor lenge pasientar som ikkje opplever progresjon vil få behandling med pembrolizumab. Legemiddelverket har, basert på innspel frå kliniske ekspertar, lagt til grunn to år i denne analysen, men viser i tabell A3 effekten av lengre behandlingsvarigheit for desse pasientane. Sidan det

ikkje er tilgjengelege data for pasientar som avsluttar behandling utan progresjon, er det ikkje antatt skilnader i effekt.

Tabell A3: ICER etter behandlinglengde ved maks. AUP, eks. MVA

	Skilnad i kostnader	Skilnad i QALY	ICER	Endring frå base-case
Behandlingslengde lik PFS	kr 895 405	0,70	kr 1 284 052	13 %
2 års behandlinglengde	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %
3 års behandlinglengde	kr 840 016	0,70	kr 1 204 622	6 %
Ingen stoppregel	kr 855 497	0,70	kr 1 226 823	8 %

Framskriving av overleving

Framskriving av overleving utover studieperioden er den enkeltparameteren som gjer størst utslag i analysen, der det lågast estimatet er under halvparten av det høgaste (Tabell A4). Legemiddelverkets hovudanalyse har ein noko lågare ICER enn MSD sin basecase.

Tabell A4: Framskriving av overleving

	Skilnad i kostnader	Skilnad i effekt	ICER	Endring frå base-case
Ekspontiell	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %
<i>KM31+eksponentiell</i>	<i>kr 785 527</i>	<i>0,62</i>	<i>kr 1 263 000</i>	<i>11 %</i>
Weibull	kr 775 506	0,55	kr 1 416 120	24 %
Log-normal	kr 857 939	1,17	kr 735 453	-36 %
Log-logistisk	kr 839 107	1,03	kr 818 420	-28 %
Gompertz	kr 766 068	0,48	kr 1 611 870	41 %
Generalisert gamma	kr 824 709	0,91	kr 901 563	-21 %

Framskriving av progresjonsfri overleving

Progresjonsfri overleving (PFS) har mindre å seie for kostnadseffektiviteten (Tabell A5). Slik modellen verkar i dette tilfellet er det slik at ein auke i PFS ikkje vil føre til lengre OS, og effekten på ICER skuldast betre livskvalitet hos pasientar med seinare progresjon. Sidan behandlinglengda er basert på observert behandlinglengde i studien, vil dette heller ikkje bli påverka av framskrivingar av PFS.

Tabell A5: Framskriving av PFS

	Skilnad i kostnader	Skilnad i effekt	ICER	Endring frå base-case
<i>KM39/KM21 + Weibull</i>	<i>kr 788 513</i>	<i>0,71</i>	<i>kr 1 112 452</i>	<i>-3 %</i>
KM21 + Weibull	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %
KM21 + Log-normal	kr 763 650	0,75	kr 1 022 990	-10 %
KM21 + Log-logistisk	kr 769 200	0,74	kr 1 043 477	-9 %
KM21+ eksponetiell	kr 801 519	0,69	kr 1 168 110	2 %

KM21+ Gompertz	kr	767 552	0,74	kr 1 040 105	-9 %
KM21 + Generalisert gamma	kr	799 629	0,69	kr 1 157 949	1 %

Tidshorison

Tidshorisonen skal vere tilstrekkeleg lang til at alle effektar og kostnader ved behandlinga fangast opp. Kortare horisonar vil kunne brukast til å syne kor kostnadene og gevinstane kjem. Vår analyse indikerer at dei fleste kostnadene kjem i løpet av dei første 2 åra, mens effektane fordeler seg over noko lengre tid (Tabell A6). Mesteparten av effekten kjem i løpet av dei første 5 åra, og nesten all effekten er kome i løpet av 10 år. Etter 15 år er det berre marginale utslag.

Tabell A6: Tidshorison

Tidshorison	Skilnad i kostnader	Skilnad i effekt	ICER	Endring frå base-case
2 år	kr 731 873	0,24	kr 3 052 203	167 %
5 år	kr 770 999	0,54	kr 1 433 342	26 %
10 år	kr 792 392	0,68	kr 1 170 709	3 %
15 år	kr 795 399	0,70	kr 1 144 234	0 %
20 år	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %
30 år	kr 795 812	0,70	kr 1 140 762	0 %

Livskvalitetsvekter

Legemiddelverket har valt å bruke livskvalitetsvekter som er like for begge armene og så trekke frå for biverknader (Tabell A7). KN189 var ein blinda studie, og ein kan då argumenter for at det er betre å bruke vekter for kvar arm for seg. Dette vil gi ein lågare ICER. I modellen har MSD brukt livskvalitetsvekter basert på pasientens progresjonsstatus, men modellen inneheld òg ein moglegheit for å bruke livskvalitet etter tid til død. Dette gir ein noko større helsegevinst.

Tabell A7: Livskvalitetsvekter

	Skilnad i kostnader	Skilnad i effekt	ICER	Endring frå base-case
Etter progresjonsstatus med biverknader	kr 795 764	0,70	kr 1 141 163	0 %
Etter progresjonsstatus utan biverknader	kr 795 764	0,68	kr 1 175 995	3 %
Ulike vekter per arm	kr 795 764	0,76	kr 1 050 814	-8 %
Tid til død	kr 795 764	0,75	kr 1 055 674	-7 %

APPENDIKS 2: BEREKNING AV ALVORLEGHEIT

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med platinum kjemoterapi + vinorelbin.

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 (Tabell A8).

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. Median alder for pasienter i KN189 som fikk behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin/cisplatin + pemetreksed kjemoterapi var 65 år. Basert på innspill fra klinikere og data fra Kreftregisteret, har Legemiddelverket tidligere vurdert at alder for en tilsvarende førstelinje pasientpopulasjon (NSCLC PD-L1 uttrykk >50 %) er 68 år [14]. Legemiddelverket velger å bruke 68 år i beregning av alvorlighet i denne metodevurderingen også.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. 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)⁴ og Burström et al (2001)⁵.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

³ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁴ 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.

⁵ 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.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{\text{SA}} - P_{\text{A}}$$

Tabell A8: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder		68 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	13,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,0
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referanse kilden.** 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)⁶.

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.

⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREKNINGAR

Budsjettkonsekvensar

Budsjettkonsekvensane delast i to

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Tabell A9 listar tal på pasientar MSD forventar vil bli behandla med pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin/cisplatin + pemetreksed kjemoterapi samt tal på pasientar som er venta å bli behandla med konkurrerande legemiddel i dei første fem åra. Dette gjeld dersom bruk av pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir innført. Dersom legemiddelkombinasjonen til vurdering ikkje blir tatt i bruk, vil pasienttala vere som anslått i tabell A9 og A10.

Tabell A9: Venta tal på pasientar som vil bli behandla med Keytruda + kjemoterapi kombinasjonen og konkurrerande legemiddel over den neste femårs-perioden dersom kombinasjonen takast i bruk (kjelde: MSD).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon	879	897	915	915	933
Vinorelbin + karboplatin	0	0	0	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) monoterapi	46	47	48	48	49

Tabell A10: Venta tal på pasientar som vil bli behandla med Keytruda + kjemoterapi kombinasjonen og konkurrerande legemiddel over den neste femårs-perioden dersom kombinasjonen ikkje takast i bruk (kjelde: MSD).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon	0	0	0	0	0
Vinorelbin + karboplatin	681	695	709	723	723
Pembrolizumab (Keytruda) monoterapi	226	230	235	240	240

Legemiddelverket vel i denne metodevurderinga å basere pasienttalet på MSD sitt estimat, men utan å ta omsyn til pasientar som har PD-L1 uttrykk på >50 %. Legemiddelverket meiner at denne

pasientpopulasjonen allereie er tatt omsyn til i tidlegare metodevurderingar der pembrolizumab blei tatt i bruk for pasientar med PD-L1 utrykk >50 %. Legemiddelverket godtek maksimal behandlinglengd med pembrolizumab på to år, i samsvar med norske retningslinjer.

Legemiddelverket vel dermed følgande pasienttal for pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen (tabell A11).

Tabell A11: Legemiddelverkets estimerte tal på pasientar som vil bli behandla med Keytruda + kjemoterapi kombinasjonen og konkurrerande legemiddel over den neste femårs-perioden desrom kombinasjonen takast i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (keytruda) + kjemoterapi kombinasjon	695	709	723	723	738
Vinorelbin + karboplatin	0	0	0	0	0

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelutgifter per pasient per år dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir tatt i bruk (Tabell A12) er basert på følgande:

- Legemiddelverkets basecase med 11,71 behandlingssyklusar i år 1, 3,62 ekstra syklusar i gjennomsnitt for pasientane som behandlast i 2 år (Tabell A13). Behandling med karboplatin og pemetreksed vert i gjennomsnitt gitt i høvesvis 4 og 17,23 syklusar (Tabell A14 og A15).
- Data frå KN189 der det blir antatt at 33,7 % av pasientene held fram med behandling utover 52 veker
- Legemiddelprisar i intervensjonsarmen er basert på maksimal AUP og er inkludert meirverdiavgift (pembrolizumab = 76 123,40 NOK per syklus; karboplatin = 452,76 NOK per syklus; pemetreksed = 7087,68 NOK per syklus)
- Karboplatin og vinorelbin i komparatorarmen blir gitt i 4 sykluser, noko som gir ein kostnad på 32 509,68 NOK
- Administrasjonskostnader er NOK 1 312 per syklus (frå Pike et al [22])
- Det er venta at pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen erstattar bruk av karboplatin + vinorelbin dvs. at pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen tar heile marknaden

Tabell A12: Legemiddelutgifter per pasient per år dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir tatt i bruk

Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin arm	# years treatment	Average # of cycles	Drug administration cost	Drug acquisition cost est. LIS incl. VAT	Drug acquisition cost Maks AUP incl. VAT

Average pembrolizumab treatment cost year 1	1	11,71	15 364		889 239
Average pembrolizumab treatment cost year 2	2	3,62	4 749		274 897
Average treatment cost carboplatin		4,00	5 248		94 502
Average treatment cost pemetrexed		17,23	22 606		78 010

Tabell A13: Pasientar med pembrolizumabbehandling kvart år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Patients on Keytruda + chemo combo KN189	695	709	723	723	738
Still on treatment after 52 weeks	-	234	239	244	244

Tabell A14: Legemiddelutgifter per år dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgifter for kohorten som starter behandlingen i år 1	738 038 705	752 799 479	767 855 468	767 855 468	783 212 578
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgifter for kohorten som starter behandlingen i år 2		64 395 638	65 683 550	66 997 221	66 997 221
Total årlige legemiddelkostnader	738 038 705	817 195 117	833 539 019	834 852 690	850 209 799
Karboplatin + vinorelbin	0	0	0	0	0

Tabell A15: Legemiddelutgifter per år dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen ikke blir tatt i bruk (maks. AUP)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Karboplatin + vinorelbin	22 597 960	23 049 919	23 510 917	23 510 917	23 981 136

Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta

Dei estimerte budsjettverknadene ved innføring av metoden er presentert i tabell A16.

Tabell A16: Forventa budsjettverknad (maks. AUP) på spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett av pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab + kjemoterapi kombinasjonen vedtas innført	738 038 705	817 195 117	833 539 019	834 852 690	850 209 799
Pembrolizumab + kjemoterapi kombinasjonen vedtas ikke innført	22 597 960	23 049 919	23 510 917	23 510 917	23 981 136
Budsjettvirkning av anbefaling	715 440 745	794 145 198	810 028 102	811 341 773	826 228 664

Legemiddelverket estimerer at den totale årlege budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett for å behandle dei aktuelle pasientane med pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen er om lag 826 millioner NOK (inkl. mva, maks. AUP) i det femte budsjettåret.

Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Med den tilbudte LIS-prisen for pembrolizumab blir budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett om lag [REDACTED] NOK i det femte året.

Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta

Budsjettkonsekvensane totalt for spesialisthelsetenesta inkluderer konsekvensane for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett, som er skildra i førre avsnitt. Utrekning av budsjettkonsekvensane av verknadene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene er skildra i tabellane A17-A19.

Tabell A17: Utgifter per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponentar enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetenesta) dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Administrasjonskostnader for kohorten som startar behandlinga i år 1	30 040 971	30 641 790	31 254 626	31 254 626	31 879 719
Administrasjonskostnader for kohorten som startar behandlinga i år 2		1 112 574	1 134 825	1 157 522	1 157 522
Totale administrasjonskostnader per år	30 040 971	31 754 364	32 389 451	32 412 148	33 037 240

Tabell A18: Utgifter per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponentar enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen ikkje blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Totale administrasjonskostnader komparatorarm per år	14 336 492	14 623 222	14 915 687	14 915 687	15 214 001

Tabell A19: Forventa budsjettverknad totalt for spesialisthelsetenesta dersom pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir tatt i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen					
Derav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta	738 038 705	817 195 117	833 539 019	834 852 690	850 209 799
Derav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta (administrasjonskostnader)	30 040 971	31 754 364	32 389 451	32 412 148	33 037 240
Pembrolizumab + kjemoterapi-kombinasjonen blir ikkje tatt i bruk					
Derav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta	22 597 960	23 049 919	23 510 917	23 510 917	23 981 136
Derav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta (administrasjonskostnader)	14 336 492	14 623 222	14 915 687	14 915 687	15 214 001
Budsjettverknad ved innføring av kombinasjonen	731 145 224	811 276 340	827 501 867	828 838 234	844 051 904

Den totale budsjettverknaden for spesialisthelsetenesta i det femte budsjettåret ved å behandle pasientar med metastatisk ikkje-plateepitel NSCLC og PD-L1-uttrykk < 50% med pembrolizumab, i kombinasjon med pemetreksed og patinum, er estimert til ca 844 millioner NOK (Maks AUP) når dataa og meiningane over er lagt til grunn. Leggast ny, tilbydt LIS-pris for pembrolizumab til grunn, gir det ein total budsjettverknad for spesialisthelsetenesta på ca [redacted] millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er forenkla og usikre.

Innføring av pembrolizumab i førstelinje vil føre til at immunterapi ikkje vil bli gitt etter kjemoterapi (andrelinje). Denne fortrenginga av immunterapi i andrelinje vil føre til reduserte kostnader for spesialisthelsetenesta i etterfølgande behandling. I den økonomiske modellen utgjær kostnadene til etterfølgande behandling under 15 % av legemiddelkostnadene, og spesialisthelsetenesta kan vente ei innsparing på om lag ■■■ millionar kroner i andrelinje.

APPENDIKS 4: 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 behandlingmessige 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 sykehusinnleggelser, 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



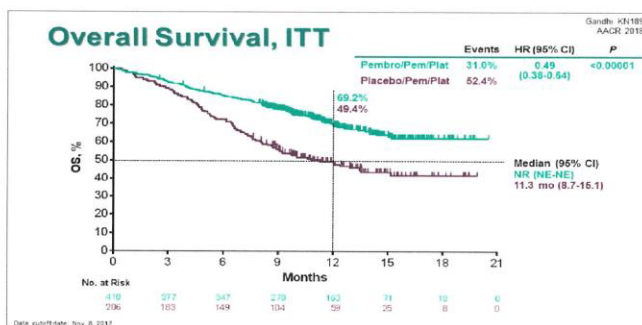
VEDLEGG 1
Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 21. desember 2018

Kommentar til Oppdrag ID2018_043 – Keytruda (pembrolizumab) – indikasjon IX

MSD takker Legemiddelverket for godt samarbeid og konstruktiv prosess for denne søknaden innsendt 29.6.2018. Vi håper Beslutningsforum fatter rask beslutning slik at pasientene får tilgang til førstelinjehandling med immunterapi med Keytruda i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi. Indikasjonen, basert på studiene KN021G og KN189, ble godkjent i EMA 4.9.2018¹.

Dataene i KN189 viser signifikant bedret overlevelse for hele pasientsegmentet samlet, og tilsvarende for alle subgrupper av biomarkøren PD-L1. Pasienter som fikk behandling med Keytruda i kombinasjon med platinum kjemoterapi og pemetreksed hadde 51% lavere sannsynlighet for å dø sammenliknet med pasientene i komparatorarmen (HR 0,49). Dette på tross av 41,3% crossover². Dette er første gang en studie med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi viser en så stor forbedring i overlevelse for denne pasientgruppen.



Gandhi et al, 2018²

Høyuttrykkere (pasienter med PD-L1 uttrykk >50% som er gruppen med størst effekt) har allerede godkjent behandling med Keytruda i monoterapi, og derfor har Legemiddelverket valgt å gjøre sin hovedanalyse på pasienter med PD-L1 uttrykk <50%. IKER for denne gruppen er beregnet til [redacted]. Legemiddelverket kommenterer i appendix 1, at pembrolizumab sammen med kjemoterapi er mer kostnadseffektiv jo høyere PD-L1-uttrykket er, og tabell 26 viser at IKER reduseres med 11% når hele pasientpopulasjonen inkluderes, dvs [redacted] NOK.

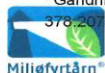
Den forsterkede rabatten MSD har tilbudt i forbindelse med metodevurderingen av KN189, er forbeholdt at indikasjonen godkjennes i sin helhet. Rabatten utgjør [redacted] sammenliknet med dagens pris, og kan implementeres umiddelbart. Prisreduksjonen vil gi RHFene store besparelser for de pasientene som allerede får behandling med Keytruda i dag. Legemiddelverket estimerer budsjettkonsekvensene med tilbudt LIS-pris til om lag [redacted] millioner kroner, og estimerer samtidig innsparinger med den ny pris til om lag [redacted] millioner kroner basert på bruk av pembrolizumab i dag.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS

Anne Lebesby Høeg, Market Access Director

¹ KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjehandling av metastatisk ikke-plateepitel NSCLC hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positiv mutasjoner

² Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 376:2018-2092



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