

# Hurtig metodevurdering

Pembrolizumab (Keytruda) til  
førstelinjebehandling av  
metastatisk ikke-småcellet  
lungekreft med tumor som  
uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$ .

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

09.03.2017

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. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling *ID-nr 2016\_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten MSD.

### Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne som har et PD-L1 uttrykk i tumorceller på  $\geq 50\%$  uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. Den generelle kliniske effekten ved behandling av metastatisk NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 400-500 pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumab for aktuell indikasjon hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdata baserer seg på interimanalyse fra studien Keynote-024 hvor Keytruda blir sammenlignet med platinabasert kjemoterapi i tråd med norsk klinisk praksis. Resultatene fra studien viser at behandling med Keytruda gir bedre effekt.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at NSCLC er en alvorlig sykdom med et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11,5 QALY.

### Kostnadseffektivitet

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

I analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) og dagens anbudspris, er merkostnad for Keytruda, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi:

949 940 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med maksimal AUP

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens anbudspris

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke Keytruda kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk gitt dagens maksimale AUP. Dersom anbudsprisen legges til grunn mener Legemiddelverket at Keytruda oppfyller disse kriteriene. Budsjettkonsekvensene er meget store, også til anbudspris..

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling *ID-nr 2016\_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft og godkjent preparatomtale*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 400-500 pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumab for førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvert år i Norge. Dette innebærer at 100-200 flere pasienter enn de som i dag får behandling med pembrolizumab i senere linjer vil få behandling med pembrolizumab for NSCLC.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen behandlet med platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11,5 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

De nasjonale retningslinjene anbefaler i dag at pasienter med ikke-operabel NSCLC uten ALK-translokasjon eller EGFR-mutasjoner behandles palliativt med karboplatin og vinorelbin. Pasienter med PD-L1-uttrykk på tumor vil få tilbud om pembrolizumab eller nivolumab etter progresjon på platinabasert kjemoterapi.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdata baserer seg på interimanalyse fra studien Keynote024 hvor Keytruda blir sammenlignet med platinabasert kjemoterapi i tråd med norsk klinisk praksis. Resultatene fra studien er oppsummert i tabellen under:

	Pembrolizumab	Standardbehandling	Hazardrate
Objektiv responsrate	44,8 % (36,8 % - 53,0 %)	27,8 % (20,8 % - 35,7 %)	
Progresjonsfri overlevelse	10,3 mnd (6,7 – ikke nådd)	6,0 mnd (4,2 – 6,2 mnd)	0,50 (0,37 – 0,68)
6 måneders overlevelse	80,2 % (72,9 % - 85,7 %)	72,4 % (64,5 % - 78,9 %)	0,60 (0,41 – 0,89)

### Sikkerhet

Pembrolizumab er godt tolerert sammenlignet med kjemoterapi. De viktigste bivirkningene ved bruk av pembrolizumab er immunmedierte bivirkninger som pneumonitt og tyreoiditt. Platinabasert kjemoterapi gir bivirkninger som benmargsdepresjon og nedsatt almentilstand.

*Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.*

### Kostnadseffektivitet

MSD har estimert kostnadseffektiviteten for pembrolizumab basert resultatene fra Keynote-024. Resultatene med hhv. maksimal AUP og anbudspris (LIS-AUP) for pembrolizumab er oppsummert i tabellene under.

*MSD sin hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP.*

	Pembrolizumab	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	kr 1 348 164	kr 630 809	kr 717 355
Totale QALYs	2,27	1,26	1,01
Totale leveår	2,95	1,69	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			kr 709 183
Merkostnad per vunnet leveår			kr 569 669

*MSD sin hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med dagens LIS-AUP*

	Pembrolizumab	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	2,27	1,26	1,01
Totale leveår	2,95	1,69	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Parametrisering av totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse og behandlingens lengde er alle gjort med Weibull-funksjonen
- Det er ikke benyttet data fra SEER-registeret i parametriseringen av totaloverlevelse
- Maksimal behandlingens lengde i modellen for pembrolizumab er økt til 3 år
- Det er antatt at alle pasientene i kontrollarmen behandles med karboplatin og vinorelbin i henhold til nasjonale retningslinjer.
- Dosering og behandlingens lengde for etterfølgende behandling med pembrolizumab i komparatorarmen er satt tilsvarende det som er sett for denne populasjonen i en studie av pembrolizumab etter platinabasert kjemoterapi

- Nyttevekter (QALY-vekter) er satt basert på sykdomsstatus og bivirkninger, og basert på britiske tariffier.

#### Resultater Legemiddelverkets analyse:

*Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP.*

	Pembrolizumab	Karboplatin/ vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	kr 1 611 073	kr 678 951	kr 932 121
Totale QALYs	2,07	1,09	0,98
Totale leveår	2,72	1,53	1,19
Merkostnad per vunnet QALY			kr 949 940
Merkostnad per vunnet leveår			kr 784 851

*Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med LIS-AUP.*

	Pembrolizumab	Karboplatin/ vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	2,07	1,09	0,98
Totale leveår	2,72	1,53	1,19
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

#### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC vil være om lag på om lag 550 mill NOK inkl mva med godkjent maksimalpris og om lag ████████ mill NOK med anbudspris i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke Keytruda kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk gitt dagens maksimale AUP. Dersom anbudsprisen legges til grunn mener Legemiddelverket at Keytruda oppfyller disse kriteriene. Budsjettkonsekvensene er meget store, også til anbudspris.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDSFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 LUNGEKREFT .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK NSCLC HOS TIDLIGERE UBEHANDLEDE PASIENTER MED HØYT PD-L1-UTTRYKK .....	13
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</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
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	16
2.1.1 <i>Primærstudie</i> .....	16
2.1.2 <i>Indirekte sammenligning for komparatorbehandling</i> .....	17
2.1.3 <i>Pågående studier</i> .....	17
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	18
<b>3 PICO.....</b>	<b>19</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	19
3.2 INTERVENSJON .....	20
3.3 KOMPARATOR .....	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	25

3.4.2	<i>Bivirkninger</i> .....	28
3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i> .....	29
4	<b>ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	32
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	32
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i> .....	34
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	34
4.2	RESULTATER.....	37
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	37
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	37
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	38
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON MHT KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET.....	39
5	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	40
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	40
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	41
5.3	BUDSJETTVIRKNING .....	43
6	<b>DISKUSJON</b> .....	44
7	<b>KONKLUSJON</b> .....	46
	<b>REFERANSER</b> .....	47
	<b>APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER</b> .....	49
	SENSITIVITETSANALYSER .....	49
	SCENARIOANALYSER.....	49
	<b>APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER</b> .....	52
	<b>APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN</b> .....	53
	<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	57



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Merck Sharp & Dohme Ltd (MSD)	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Merck Sharp & Dohme Ltd (MSD)	
<b>Preparat:</b>	Keytruda	
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab	
<b>Indikasjon:</b>	Pembrolizumab som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC18	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	07-09-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		01-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang		19-01-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		12-01-2017
Rapport ferdigstilt:		09.03.2017
Saksbehandlingstid:		98 dager
Saksutredere:		Bjørn Oddvar Strøm Erik Sagdahl Helle Endresen
Kliniske eksperter:		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Martin Petersen</li> <li>• Nina Helbekkmo</li> <li>• Håkon Olav Leira</li> <li>• Odd Terje Brustugun</li> </ul>
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

## ORDLISTE

---

AE	Adverse event (bivirkning)
AIC	Akaike's Information Criterion
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BIM	Budget impact model
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
KN001	Keynote- 001
KN010	Keynote- 010
KN024	Keynote- 024
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
NOK	Norske kroner
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Ikke-småcellet lungekreft)
NSQ	Ikke-plateepitel karsinom (i hovedsak adenokarsinom)
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PF	Progresjonsfri sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RPT	Relativt prognosetap
SCLC	Small cell lung cancer (småcellet lungekreft)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SoC	Standard behandling
ToT	Time on Treatment, (behandlingstid)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Pembrolizumab ble tatt i bruk i behandlingen av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi etter beslutning 26. september 2016 (1, 2). MSD har etter dette publisert en studie som også viser effekt hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft som uttrykker høyt nivå av biomarkøren PD-L1 som ikke tidligere har fått behandling (3). Problemstillingen i denne metodevurderingen er om pembrolizumab skal gis til pasienter som har et PD-L1-uttrykk på minst 50 % før behandling med platinabasert kjemoterapi, i stedet for etterpå. For belyse dette har MSD sendt inn kostnadseffektivitetsanalyser. Legemiddelverket har gjort en vurdering av om prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet er oppfylt.

## 1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2015 ble det registrert 3035 nye tilfeller, og samme år døde 2158 pasienter av denne sykdommen. Dette gjør lungekreft til den kreftformen som tar flest liv i Norge. Omtrent 40 % av pasientene har fjernmetastaser ved diagnose, og kun 20 % har sykdom som er egnet for operasjon (4, 5).

Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (6).

I dag deles lungekreft i typer basert på histologi. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. Det er flere undergrupper av NSCLC, de navngis ut fra cellypen og de vanligste er: plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinom økt og i 2007 var andelen på 29 %. Av de som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 var det 18 % med plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom og 2 % med storcellet karsinom. Hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom er det vist at mutasjoner i EGF-reseptoren eller ALK-proteinet øker risikoen for lungekreft, uavhengig av om pasienten har røyket tidligere.

Legemiddelverket har estimert at ca 400-500 pasienter årlig er aktuelle for behandling med pembrolizumab til førstelinjebehandling av NSCLC. Se kapittel 5 for ytterligere diskusjoner.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Lungekreft hadde en samlet 5-års overlevelse på 16,1 % for menn og 20,1 % for kvinner i 2013. De fleste langtidsoverlevende er operert eller har fått kurativ strålebehandling. Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er imidlertid ikke aktuelle for operasjon, og deres prognose er dårligere enn for hele lungekreftpopulasjonen samlet.

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlig fase av sykdommen. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte knyttet til smerte, redusert funksjon og mobilitetstap. Legemiddelverket har gjort tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til avansert, ikke-småcellet lungekreft.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med metastatisk, PD-L1 positiv lungekreft. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad på gruppenivå. Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11,5 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV METASTATISK NSCLC HOS TIDLIGERE UBEHANDLEDE PASIENTER MED HØYT PD-L1-UTTRYKK

### 1.4.1 Behandling med pembrolizumab

- Indikasjon

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 1\%$  TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før behandling med pembrolizumab starter.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

Pembrolizumab er et antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor).

Programmert celledød-1 reseptorer (PD-1) er en negativ regulator av T-celleaktivitet og er involvert i T-cellenes immunrespons. En av dens viktige funksjoner er å redusere autoimmunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan, som andre kroppsegne celler, uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og bremser aktiveringen av T-celler, immunresponsen og T-cellenes angrep på tumorcellene.

Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

- *Dosering*

Pembrolizumab gis intravenøst over 30 minutter. Den anbefalte dosen er:

- 200 mg hver tredje uke for NSCLC som ikke tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi
- 2 mg/kg hver tredje uke for NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi og for melanom

I følge godkjent preparatomtale skal pembrolizumab brukes inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet

- *Bivirkninger*

Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cytotoksisk behandling. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt og leddsmerter. Kronisk tretthet, diaré, kvalme og leddsmerter er sett hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med pembrolizumab, uavhengig av indikasjon.

Det henvises til SPC for ytterligere informasjon (7).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis**

De nasjonal retningslinjene anbefaler i dag at pasienter med ikke-operabel NSCLC uten ALK eller EGFR-mutasjoner behandles palliativt med karboplatin og vinorelbin. Det anbefales at alle pasienter testes for PD-L1-uttrykk ved diagnose og at PD-L1 positive pasienter behandles med pembrolizumab eller nivolumab etter førstelinjebehandling med kjemoterapi (6). Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at retningslinjene følges i klinisk praksis. De nasjonale retningslinjene åpner for behandling med pemetreksed som monoterapi, og denne behandlingsstrategien undersøkes for øyeblikket i IDA-studien i regi av Norsk Lungecancergruppe (NLCCG). Denne praksisen er ennå ikke etablert i Norge og er derfor ikke relevant som sammenligningsalternativ i dag.

#### **1.4.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin etterfulgt av PD-1 hemmer ved progresjon.

#### **1.4.4 Behandling med karboplatin og vinorelbin**

- *Indikasjon*

Karboplatin er ikke indisert til behandling av NSCLC. Vinorelbin er godkjent til behandling av NSCLC sammen med cisplatin. Likevel er det kombinasjonen mellom karboplatin og vinorelbin som anbefales i de norske retningslinjene (6).

- *Virkningsmekanisme*

Karboplatin binder seg til DNA og kryssbinder de to DNA-trådene, dette fører til endring i heliksstrukturen til DNA. Denne skaden i DNA-molekylet hemmer celledeling og kan føre til celledød i celler med hyppig celledeling, som blant annet kreftceller.

Vinorelbin hemmer polymeriseringen av mikrotubuli, spesielt i forbindelse med celledeling. Ubalanse i mikrotubuli-polymeriseringen vil kunne føre til at celler under deling i stedet gjennomgår kontrollert celledød (apoptose).

- *Dosering*

Karboplatin doseres ifølge retningslinjene ut fra Calverts formel:  $Dose (mg) = AUC \left( \frac{mg}{ml} \cdot min \right) \cdot (GFR \left( \frac{ml}{ml} \right) + 25)$  med en ønsket AUC på 5, gitt intravenøst hver 3. uke.

Vinorelbin doseres ifølge retningslinjene og SPC med 25 mg/m<sup>2</sup>, gitt på dag 1 og 8 i en treukers syklus. Det anbefalte doseringsregimet er vist i tabell 3

Tabell 1 Dosering av dagens standardbehandling mot ikke-småcellet lungekreft (8)

Behandlingsdag	Virkestoff	Dose
Dag 1	karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1 + 8	vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> iv
Ny kur gis dag 22		

- *Bivirkninger*

Karboplatin og vinorelbin er begge cytotoxiske legemidler, og har en typisk bivirkningsprofil for slike legemidler. De vanligste, alvorlige bivirkningene er benmargsdepresjon med påfølgende cytopenier og økt risiko for infeksjoner, mage-tarmbivirkninger, inkludert kvalme, diaré og oppkast, og nervepåvirkning.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av pembrolizumab til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC i EU, er i hovedsak fase III-studien KEYNOTE 024 (KN 024) (3). Effektdata fra denne studien inngår i den helseøkonomiske modellen som brukes i kostnadseffektivitetsanalysene i kapittel 4 og 5.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

#### 2.1.1 Primærstudie

Legemiddelverket anser KN024 studien som relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 2: Metode KEYNOTE 024

Design	Randomisert, multisenter, åpen fase 3 studie
Pasientpopulasjon	Metastatisk NSCLC, stadium IV. Tidligere ubehandlet. Alder $\geq$ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Ingen EGFR mutasjon eller ALK translokasjon Sterkt PD-L1 uttrykk (TPS $\geq$ 50 %) målt med Dako Commercial PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay Levetid $\geq$ 3 mnd. Ekskludert: ubehandlede pasienter med CNS metastaser, aktiv autoimmun sykdom  N = 305 (randomisert 1:1 mellom intervensjon og komparator)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg administrert som infusjon hver tredje uke (Q3W)
Komparator	Følgende standardbehandlinger var mulig: - Pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> Q3W og karboplatin AUC 5 til 6 mg/mL/min Q3W dag 1, 4-6 sykluser etterfulgt av valgfri pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> Q3W (kun for ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) histologi) - Pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> Q3W og cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Q3W dag 1, 4-6 sykluser etterfulgt av valgfri pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> Q3W (kun for ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) histologi) - Gemcitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> dag 1 og 8, og cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Q3W dag 1, 4-6 sykluser. - Gemcitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 8, og karboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min Q3W dag 1, 4-6 sykluser. - Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> Q3W og karboplatin AUC 5 til 6 mg/mL/min Q3W på dag 1, 4-6 sykluser etterfulgt av valgfri pemetreksed vedlikehold (pemetreksed vedlikeholdsbehandling kun for ikke-plateepitelkarsinom histologier)
Primære utfallsmål	PFS (basert på blindet uavhengig sentral radiolog, BICR)
Sekundære utfallsmål	OS Objektiv responsrate (ORR) Sikkerhet/bivirkninger



Noen eksplorative utfallsmål	Varighet av respons PFS målt ved irRC EORTC QLQ* Core 30 (C30) og Lung Cancer 13 (LC13) EQ-5D
------------------------------	--

\* European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

Pasienter fortsatte behandling frem til progresjon definert ved RECIST versjon 1.1, uakseptabel toksisitet, sykdom som forhindret flere administrasjoner av studielegemiddel, behandler eller pasient ønsket ikke å fortsette behandling, pasienten ble gravid, etterlever ikke behandling med studielegemiddel eller prosedyrer eller pasienten hadde mottatt 35 doser (behandlinger) med pembrolizumab. Pasienter i kontrollarmen som opplevde progresjon etter definerte kriterier, kunne bytte over til behandling med pembrolizumab.

Pasienter som oppnådde komplett respons ble behandlet med ytterligere to kurer før behandlingen ble stanset. Dersom pasientene stanset behandlingen på grunn av komplett respons eller etter 24 måneders behandling uten progresjon, kunne de starte opp med en ny ett-årsbehandling med pembrolizumab dersom de senere fikk progresjon.

Studieprotokollen hadde pre definert to interimanalyser og en fullstendig analyse. De statistiske analysene er basert på interimanalyse 2, som har data cut-off 9. mai 2016.

### 2.1.2 Indirekte sammenligning for komparatorbehandling

MSD har utført et systematisk litteratursøk for å finne relevante studier for å dokumentere effektivitet og sikkerhet av ulike platinabaserte kjemoterapiregimer. Basert på dette har MSD utført en indirekte sammenligning mellom de ulike alternativene.

Både en publisert indirekte sammenligning og en indirekte sammenligning innsendt av produsenten tyder på at det er svært små effektforskjeller mellom de ulike behandlingsregimene i studien og karboplatin/vinorelbin (9). Det samme er lagt til grunn i de norske retningslinjene (6).

### 2.1.3 Pågående studier

Det pågår for tiden svært mange studier som tester pembrolizumab enten alene eller sammen med andre legemidler for behandling av ulike kreftformer, også i behandling av ikke-småcellet lungekreft etter operasjon eller etter kjemoterapi. For en oversikt over pågående studier, se [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Det pågår for tiden en studie av pembrolizumab hos tidligere ubehandlede lungekreftpasienter med PD-L1-uttrykk mellom 1 % og 49 % (KeyNote-042), men det er ikke klart når data fra denne studien vil foreligge. Det er også publisert en studie av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi (KeyNote-021) hvor pasienter ble tilbudt pembrolizumab uavhengig av PD-L1-uttrykk, hvor det ble sett en effekt på progresjonsfri overlevelse (10). Data fra disse studiene vil påvirke bruken av pembrolizumab i ikke-småcellet lungekreft, men studiene, og dermed bruksområdene, er foreløpig ikke vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter.

## **2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

Studien KN024 er en randomisert, åpen internasjonal, multisenterstudie. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. God randomiseringsprosedyre har sikret velbalanserte studiearmene mht. demografiske og prognostiske faktorer.

De kliniske effektdataene, spesielt overlevelsedataene, som foreligger nå, er svært umodne, og dette gjør at det er høy usikkerhet knyttet til tolkningen av dem.

Det var i KN024 studien 43,7 % av pasientene i SoC-armen som byttet over til behandling med pembrolizumab etter progresjon, og 38,4 % hadde ikke opplevd progresjon på tidspunktet for datainnsamling. Legemiddelverket vurderer det i dette tilfellet som relevant å benytte de faktiske dataene som inkluderer legemiddelbytte videre i vurderingen. Ved å ikke justere for legemiddelbytte blir dataene tilsvarende som i norsk klinisk praksis, hvor pasienter med tilstrekkelig god almenntilstand får pembrolizumab etter progresjon på platinabasert kjemoterapi.

Legemiddelverket har ikke vurdert den indirekte sammenligningen inngående ettersom flere kilder støtter konklusjonen i den indirekte sammenligningen til MSD.

*Legemiddelverkets mener den innsendte kliniske dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.*

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

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Pembrolizumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale, dvs i førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker høyt nivå ( $\geq 50\%$ ) PD-L1 uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika er som vist i Tabell 3. Totalt ble 1653 pasienter testet for PD-L1 uttrykk, 30 % av disse pasientene hadde PD-L1 uttrykk i tumor på  $\geq 50\%$ , og 305 pasienter ble inkludert i studien KN 024.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika

	Pembrolizumab N=154	Kjemoterapi N=151
Alder (år)		
Median	64,5	66,0
Range	33 - 90	38 -85
Menn (%)	92 (59,7)	95 (62,9)
Region		
Øst-Asia	21 (13,6)	19 (12,6)
Non Øst-Asia	133 (86,4)	132 (87,4)
ECOG skår (%)		
0	54 (35,1)	53 (35,1)
1	99 (64,3)	98 (64,9)
Røykestatus (%)		
Nåværende	34 (22,1)	31 (20,5)
Tidligere	115 (74,7)	101 (66,9)
Aldri	5 (3,2)	19 (12,9)
Hjernemetastaser (%)	18 (11,7)	10 (6,6)
Histologi (%)		
Plateepitelkarsinom	29 (18,8)	27 (17,9)
Ikke-plateepitelkarsinom	125 (81,2)	124 (82,1)

#### Innsendt modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på pasientpopulasjon inkludert i studien KN 024.

---

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

### **Legemiddelverkets vurdering**

Median alder i studien er 65 år, mens tall fra Kreftregisteret viser at median alder ved diagnose av lungekreft er 70 år. Legemiddelverket mener det er plausibelt at de som får platinadublett kjemoterapi i dag, og dermed er aktuelle for pembrolizumabbehandling, vil være noe yngre enn alle pasienter som blir diagnostisert fordi en del eldre pasienter ikke vil kunne motta tumorrettet behandling. Legemiddelverket vurderte at alder i alvorlighetsberegningene (se kap. 1.3) justeres noe opp fra 65 år til 68 år etter tilbakemelding fra klinikere. Legemiddelverket vurderer videre at pasientpopulasjon inkludert i KN 024 er tilstrekkelig representativ for norsk pasientpopulasjon som vil kunne få førstelinjebehandling med pembrolizumab.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

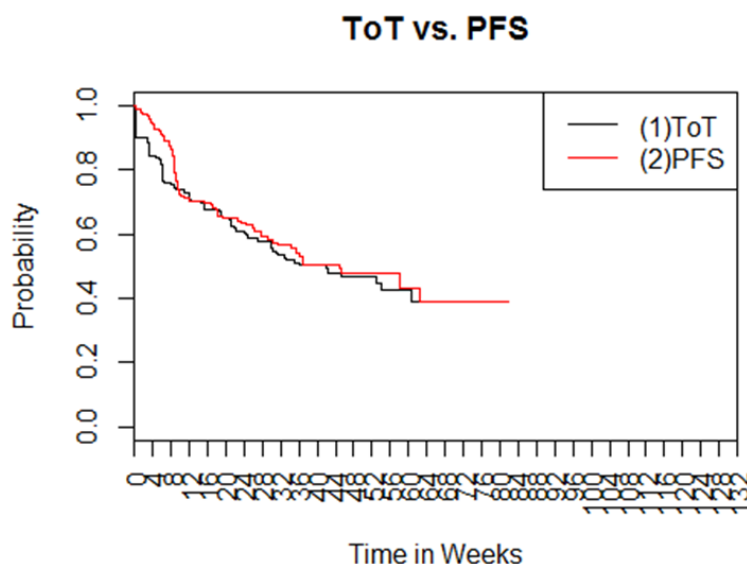
I følge godkjent SPC er doseringen 200 mg gitt intravenøst hver 3. uke frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Denne doseringen er annerledes enn for de andre godkjente indikasjonene for pembrolizumab hvor dosen er 2 mg/kg hver 3. uke.

Legemiddelverket er usikre på hva som blir behandlingens lengde i klinisk praksis, men kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er mulig at man vil stanse behandlingen hos pasienter med vedvarende respons etter et par år, overvåke pasientene og starte behandlingen opp igjen ved progresjon.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Doseringen i KN024 var 200 mg hver 3. uke i inntil 2 år, eller til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Dersom pasienter fikk komplett respons, skulle de få ytterligere to kurer før behandlingen ble stanset. Pasienter som stanset behandlingen etter 2 år uten progresjon eller på grunn av komplett respons kunne ved progresjon få ytterligere ett års behandling.

I den innsendte kliniske studien var lengste behandlingstid på tidspunkt for analysen 18,7 måneder, slik at ingen pasienter hadde stanset behandlingen grunnet toårs overlevelse uten progresjon. Median behandlingstid i studien var 7 måneder og det er vist svært god korrelasjon mellom behandlingens lengde og progresjonsfri overlevelse, se figuren under.



Figur 1: Korrelasjon mellom tid på behandling (ToT) og PFS

### Innsendt modell

Doseringen i modellen var 200 mg hver 3. uke, som i studien og SPC. I modellen er behandlingstid fremskrevet med samme funksjon som progresjonsfri overlevelse (ToT), og dette gir en median behandlingstid på omtrent 10 måneder (41 uker).

MSD har i sin modell antatt at alle pasienter uten progresjon stanser behandlingen etter 2 år, og deretter ikke får ytterligere behandling med pembrolizumab.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener doseringen i modellen og de kliniske studiene trolig vil gjenspeiles i klinisk praksis. Parametriseringen av behandlingstid stemmer godt med observert median PFS i KN024 og trolig er den rapporterte behandlingstid i studien kortere enn den reelle behandlingstid i klinisk praksis, siden en god del av pasientene fortsatt mottok behandling ved tidspunkt for datainnsamling.

Legemiddelverket mener optimal behandlingstid ikke er etablert for pembrolizumab eller annen immunterapi til denne indikasjonen. Trolig vil det foreligge mer kunnskap om dette i løpet av et par år, både fra KN 024, fra studier i andrelinjebehandling (KN 010) og fra en studie med en annen PD-1-hemmer (nivolumab) (11). Effekten av å gjenta behandling hos pasienter som får progresjon etter å ha sluttet på pembrolizumab er heller ikke kjent, men også her vil data fra pågående studier og på sikt fra registre kunne gi mer informasjon. Det er også planlagt en norsk studie hvor pasienter med stabil respons på pembrolizumab etter platinabasert kjemoterapi randomiseres til å stanse eller fortsette behandlingen.

Siden optimal behandlingstid ikke er kjent, har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i protokollen fra KN 024 i sin modell. For å modellere dette har Legemiddelverket valgt å øke maksimal behandlingstid i modellen til 3 år. I modellen innebærer dette at noe over 20 % av pasientene vil stanse behandling uten progresjon. Legemiddelverket bruker 3 års maksimal behandlingstid for å modellere at pasientene uten progresjon stanser i løpet av omtrent to år, og deretter starter opp igjen ved progresjon. I modellen er 30,7 % av pasientene i behandling etter to år, og 26,4 % av disse stanser mellom andre og tredje år. Legemiddelverket antar at en andel av pasientene ikke vil starte opp igjen, enten fordi de ikke ønsker mer behandling, at deres almenntilstand er for dårlig ved sykdomsprogresjon eller at de dør av andre årsaker enn kreft. Dersom det antas at alle pasientene behandles frem til progresjon vil en del pasienter få kontinuerlig behandling med pembrolizumab i mer enn 10 år. Legemiddelverket mener at det ikke er realistisk at pasienter blir behandlet med immunterapi i mange år uten pause.

Samtidig antar Legemiddelverket at en del pasienter vil få lenger behandling enn to år, og at noen av de pasientene som starter opp igjen, vil få behandling i mer enn ett år i andre runde.

Behandlingstid er trolig den mest usikre parameteren i modellen, og den vil bli nærmere belyst i en sensitivitetanalyse. Valget om å anta en maksimal behandlingstid på tre år er basert på antagelser uten god dokumentasjon. Det vil komme bedre informasjon i løpet av de neste par årene, altså før pasienter som starter behandlingen i Norge antas å skulle stanse behandlingen i henhold til vår hovedanalyse. Behandlingsretningslinjene bør trolig oppdateres etter hvert som mer kunnskap blir tilgjengelig.

*Legemiddelverket endrer maksimal behandlingstid til 3 år, men godtar de andre forutsetningene knyttet til pembrolizumabbehandling.*

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

I henhold til de norske retningslinjene for behandling av lungekreft er det anbefalt karboplatin og vinorelbin, gitt i tre til fire sykluser, som førstelinjebehandling av NSCLC for pasienter uten EGFR eller ALK-mutasjoner og med god nok allmenntilstand til å gjennomføre behandlingen (ECOG 0-2) (6). Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at dette gjøres i norsk klinisk praksis.

For pasienter med PD-L1-uttrykk på minst 1 % er pembrolizumab innført som behandling etter platinabasert kjemoterapi, og dette er også anbefalt i retningslinjene (1, 2, 6). Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at 65 % av pasientene får pembrolizumab ved progresjon på platinabasert kjemoterapi. Doseringen for pembrolizumab gitt etter platinabasert kjemoterapi er 2 mg

**Innsendt klinisk dokumentasjon**

I den innsendt studien fikk pasientene ett av fem ulike platinabaserte kjemoterapiregimer i 4-6 sykluser, basert på utprøvers valg. For en oversikt over de ulike kjemoterapiregimene, se Tabell 4

*Tabell 4 Oversikt over behandling i komparatorarmen i den kliniske studien.*

Regime	Legemidler	Dose	Frekvens	Varighet	Fordeling
1*	Karboplatin	AUC 5-6	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	44 %
	Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser**	
2*	Cisplatin	75 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	24 %
	Pemetreksed	500 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser**	
3	Karboplatin	AUC 5-6	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	13 %
	Gemcitabin	1250 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 og 8 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	
4	Cisplatin	75 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	7 %
	Gemcitabin	1250 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 og 8 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	
5	Karboplatin	AUC 5-6	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	11 %
	Paklitaksel	200 mg/ m <sup>2</sup>	Dag 1 av hver 3 ukers syklus	4 - 6 sykluser	

\* Kun til pasienter med ikke-plateepitelkarsinom

\*\* Behandlingen med pemetreksed kunne fortsett frem til progresjon.

Som vi kan se av tabellen over ble det brukt ulike legemidler i sammenligningsarmen i denne studien, men ingen av kjemoterapiregimene er i samsvar med det som brukes i norsk klinisk praksis. Samtidig kunne pasienter som fikk pemetreksed fortsette behandlingen etter at de stanset med platinaforbindelsen. Dette gjøres ikke i norsk klinisk praksis i dag.

I komparatorarmen var det mulig for pasientene å få pembrolizumab etter progresjon på platinabasert kjemoterapi dersom de hadde tilstrekkelig god almenntilstand og ingen aktive hjernemetastaser. På tidspunktet for datainnsamling i KN024 hadde 43 % av pasientene i komparatorarmen fått pembrolizumab, dette tilsvarer 71 % av de pasientene som hadde hatt progresjon.

**Innsendt modell**

Modellen baseres på dataene fra KN024, og har samme fordeling av behandling. Det er mulig å endre fordelingen av de ulike behandlingene og andel som mottar behandling etter progresjon. I modellen antas det at 75 % av pasientene med progresjon får etterfølgende behandling, og at 96 % av disse får pembrolizumab. Det er antatt at disse pasientene i gjennomsnitt får 9 doser pembrolizumab. Kostnadene for hver dose pembrolizumab er satt likt som hos førstelinjepasienter.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, kliniske eksperter og innsendt dokumentasjon at platinabasert kjemoterapi, i form av karboplatin og vinorelbin, er relevant komparator for pembrolizumab i den aktuelle pasientpopulasjonen. De pasientene som er i god nok form vil få immunterapi etter progresjon i klinisk praksis og Legemiddelverket velger derfor å ikke justere effektdataene i komparatorarmen for denne overkryssingen.

Det er brukt ulike legemidler i komparatorarmen i studien, men ikke den kombinasjonen som brukes i norsk klinisk praksis. Både en publisert indirekte sammenligning og en indirekte sammenligning innsendt av produsenten tyder på at det er svært små effektforskjeller mellom de ulike behandlingsregimene i studien og karboplatin/vinorelbin (9). Det samme er lagt til grunn i de norske retningslinjene (6). Legemiddelverket legger derfor effektdataene fra KN024 til grunn også for den kombinasjonen som brukes i Norge.

Legemiddelkostnadene i modellen er satt til kostnadene for vinorelbin og karboplatin. Legemiddelverket har valgt å endre behandlingens lengde i modellen, slik at den baserer seg på data fra pasienter som ikke fikk pemetreksed, siden vedlikeholdsbehandling med pemetreksed ikke er i bruk i norsk klinisk praksis, og retningslinjene anbefaler noe kortere behandling enn det som ble anbefalt i studien.

Når det gjelder behandlingen med pembrolizumab etter progresjon på platinabasert kjemoterapi antok Legemiddelverket i sin tidligere vurdering at hver pasient fikk 16 doser pembrolizumab for pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 (2). Legemiddelverket antar at pasientpopulasjonen vil ha noe flere pasienter med dårlig prognose enn i KN010, men at 9 doser fortsatt er et for lavt anslag for behandlingens lengde for pasienter med høyt uttrykk av PD-L1. Legemiddelverket har derfor valgt å justere opp antallet doser til 14 doser per pasient, men redusert anslaget for andel pasienter til 65 % basert på anslag fra kliniske eksperter. Siden doseringen er noe lavere for andrelinjepasienter (2 mg/kg) enn for førstelinjepasienter (200 mg), har Legemiddelverket lagt inn legemiddelkostnader per dose i samsvar med kostnadene til behandling av andrelinjepasient, basert på dosen til andrelinjepasienter i KN010.

*Legemiddelverket mener det er dokumentert tilnærmet lik effekt mellom de ulike platinabaserte regimene, inkludert karboplatin og vinorelbin, og legger derfor til grunn effektdataene fra alle pasientene i komparatorarmen i KN024.. Legemiddelverket har i modellen basert seg på behandlingens lengde for pasienter som ikke fikk pemetreksed i studien og bruker legemiddelkostnader for karboplatin og vinorelbin. Siden pembrolizumab tilbys til pasienter etter progresjon på platinabasert kjemoterapi i dag legger Legemiddelverket til grunn ujusterte effektdata for komparatorarmen.*



## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdata fra KN024 er oppsummert i Tabell 5. Median overlevelse var ikke nådd i noen av behandlingsarmene, og det ble derfor rapportert 6 måneders overlevelse i stedet.

Tabell 5: Oppsummering effektdata fra KN 024

	Pembrolizumab	Standardbehandling	Hazardrate
Objektiv responsrate	44,8 % (36,8 % - 53,0 %)	27,8 % (20,8 % - 35,7 %)	
Progresjonsfri overlevelse	10,3 mnd (6,7 – ikke nådd)	6,0 mnd (4,2 – 6,2 mnd)	0,50 (0,37 – 0,68)
6 måneders overlevelse	80,2 % (72,9 % - 85,7 %)	72,4 % (64,5 % - 78,9 %)	0,60 (0,41 – 0,89)

Dataene for progresjonsfri overlevelse er også nokså umodne, spesielt i pembrolizumabarmen.

#### Innsendt modell.

Effektdata i innsendt helseøkonomisk modell er hentet fra KN 024 studien i form av data for OS og PFS for behandlingsarmene pembrolizumab og standard kjemoterapibehandling. Ettersom maksimal oppfølgingstid i studien er 19,7 mnd (ved data cut off mai 2016) har det vært nødvendig å ekstrapolere effektdata utover studieperioden. Neste oppdatering av effektdata vil trolig være i desember 2017.

Statistisk test for antagelse om proporsjonal hasard (PH) er utført for å avgjøre mulighet for å velge

- Joint models: Statistisk modell som inkluderer data fra begge behandlingsarmer. En kurve blir tilpasset begge studiearmene/hele datasettet ved hjelp av estimert korreksjonsfaktor.
- Separate models: Statistisk modell som tilpasser hver behandlingsarm separat. Behandlingsarmene kan ha ulik parametrisering i denne modellen. Visuell inspeksjon og testen «Schoenfeld residualer tidsvarierende effekter» og kumulativ hasard plot ble benyttet som veiledning for om parametriseringen skulle gjøre separat for behandlingsarmene (alternativ b) eller ikke (alternativ a).

Innenfor de to statistiske modellene ble visuell inspeksjon benyttet for å avgjøre kurvetilpasning til Kaplan-Meier data. Statistiske kriterier for «Goodness-of-fit» (AIC og BIC) ble beregnet for å kunne bistå identifiseringen av mest plausibel kurvetilpasning.

- Progresjonssfri overlevelse (PFS)

Den første radiologiske undersøkelsen i studien var etter 9 uker. Resultatene viser et tydelig dropp de første 9 ukene, slik at én sammenslått kurvetilpasning til slike data vil være vanskelig. MSD benytter derfor studiedata for denne perioden basert direkte på studiedata de første 9 ukene og deretter en parametrisk kurvetilpasning etter dette tidspunktet. Antagelse om PH ble undersøkt og separate kurvetilpasninger ble benyttet (alternativ b) med bakgrunn i de ulike testene. Statistisk tilpasning (AIC og BIC) viser at Weibull-funksjon hadde best tilpasning til PFS data. For SoC viste AIC og BIC samt visuell inspeksjon av kurvene at eksponentiell funksjon gir mest plausibelt valg for PFS

I modellen har MSD lagt til grunn direkte studiedata de første 9 ukene, og deretter parametrisering med Weibull-funksjonen for pembrolizumab og eksponentiell funksjon for SoC.

- Overlevelse (OS)

MSD har utført statistiske testet for antagelse om PH for å veilede modellvalg. Testene viser at antagelse om PH ikke er oppfylt for kurvene og separate framskrivningskurver (alternativ b) for pembrolizumab og SoC ble derfor benyttet for total overlevelse.

Separate funksjoner basert på best mulig tilpasning (AIC og BIC) fra både studiedata og langtidsdata fra register (SEER)<sup>2</sup> ble benyttet for å sikre plausibel kurvetilpasning. Visuell inspeksjon av kurvetilpasning ble benyttet for endelig valg av kurve for de to behandlingsarmene.

For pembrolizumab og SOC ble en to-fase funksjon (piecewise) benyttet til framskrivning av OS. Ulike tidspunkt for ekstrapolering av hale ble undersøkt og testene viste at uke 22 (pembrolizumab) og uke 15 (SoC) var optimale cutoff punkter. I modellen har MSD brukt studiedataene direkte for de første 22 ukene for pembrolizumabarmen, og de første 15 ukene for SoC. Deretter er overlevelsen parametrisert for resten av tidsforløpet med en eksponentiell funksjon frem til fem år i begge armene i modellen og den resterende langtidsoverlevelse er justert basert på SEER-data.

### **Legemiddelverkets vurdering**

De innsendte effektdataene er ved nåværende interimanalyse svært umodne, og det er derfor en betydelig usikkerhet knyttet til estimatene for overlevelse.

- Progresjonsfri overlevelse (PFS)

I KN024 var median progresjonsfri overlevelse i pembrolizumab-armen 10,3 måneder, mens gjennomsnittlig PFS i modellen, med firmaets modellering, er 24 måneder. Dette kan synes som en stor forskjell, men siden halvparten av pasientene har fått respons og de færreste av disse har hatt progresjon, er nok dette en funksjon av at mange av pasientene som har fått respons, får langvarig respons. Legemiddelverket mener derfor at parametriseringen av PFS for pembrolizumab er troverdig og legger den til grunn i videre analyser. For framskrivning av PFS for SoC har MSD valgt eksponentiell funksjon. Legemiddelverket mener det bør begrunnes nøyere at et annet kurvevalg skal gjelde i behandlingsarmen SoC. Bruk av ulike kurveforløp for de ulike armene i studien øker faren for systematisk skjevheter og krever derfor en god begrunnelse. Ettersom dette ikke er gjort, velger Legemiddelverket å ha samme kurvevalg for begge behandlingsarmene. Weibull-funksjonen for framskrivningen av PFS ble valgt også for SoC-armen.

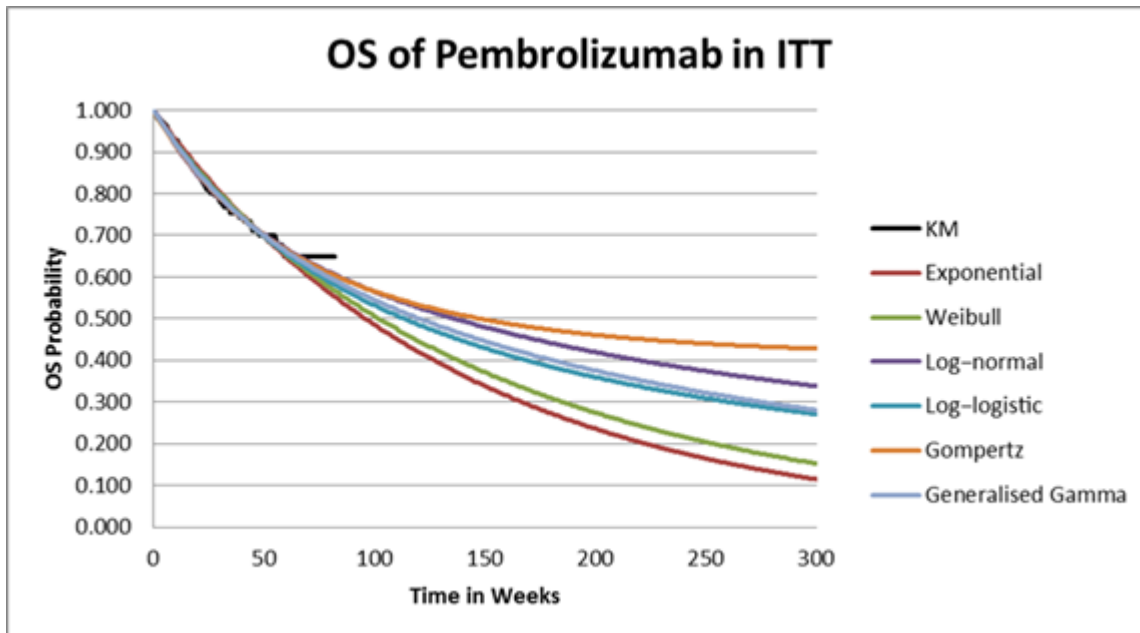
---

<sup>2</sup> SEER er et amerikansk register, hvor man kan få ut OS rater på pasienter med NSCLC

- Overlevelse (OS)

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til framskrivningen av totaloverlevelse i analysen. Firmaet har valgt å bruke studiedataene direkte i den første fasen og deretter brukt en eksponentiell hale for resten av tidsforløpet. En slik estimering baseres på få hendelser som kan informere halen, og usikkerheten i den framskrivningen blir derfor unødvendig stor. I den innsendte modellen er mer enn 80 % av hendelsene etter 22 uker, slik at det er ønskelig med mest mulig data for å styre kurveforløpet i denne fasen. Samtidig viser visuell inspeksjon av de ulike kurveforløpene at alle forløpene modellerer overlevelsen godt så lenge det er tilgjengelige data, se Figur 2. Legemiddelverket ønsker derfor å framskrive OS ved å benytte hele datasettet (fullparametrisering). Bruk av ulike kurveforløp for de ulike behandlingsarmene i studien øker faren for systematisk skjevheter og krever derfor en god begrunnelse (12). Legemiddelverket mener derfor at begge behandlingsarmene bør parametriseres med samme funksjon. I tillegg mener Legemiddelverket som i tidligere saker, at langtidsdata fra registre er egnet til å validere kurvevalg i modellen, men at det i dette tilfellet ikke er egnet som grunnlag for å framskrive effekten. Med bakgrunn i dette velger vi derfor å ikke justere langtidseffekten basert på SEER-databasen .

Etter en helhetsvurdering velger Legemiddelverket å bruke Weibullfunksjonen i sin base-case for SoC armen. Denne parametriseringen gir en median overlevelse i SoC-armen på omtrent 14 måneder og pasienter i denne behandlingsarmen lever i gjennomsnitt 3,65 måneder lenger etter progresjon enn pasienter i pembrolizumabarmen. I kliniske studier og klinisk praksis er observert median overlevelse omtrent 10 måneder (13, 14) og økningen på omtrent fire måneder er sammenlignbar med effekten av pembrolizumab i andrelinje, hvor økningen var på 6 måneder (15), når man tar hensyn til at ikke alle pasientene byttet legemiddelbehandling etter progresjon. At det er lengre overlevelse etter progresjon er også rimelig, når vi tar hensyn til at mange av pasientene i komparatorarmen fikk pembrolizumab etter progresjon og at dette har vist god effekt i andrelinje. Legemiddelverket mener derfor at resultatene ved bruk av Weibull for både PFS og OS er biologisk plausible og i samsvar med de tilgjengelige data.



Figur 2: Parametrisering av OS

Legemiddelverket godtar parametriseringen av PFS for pembrolizumab, men velger å endre funksjonsform for PFS for SoC-armen til Weibull. Legemiddelverket velger å parametrisere OS i begge behandlingsarmer med Weibullfunksjonen basert på hele studieperioden.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte dokumentasjonen er basert på data fra KN024.

#### Innsendt modell

I den helseøkonomiske modellen er bivirkninger som forekommer med CTCAE grad 3 eller høyere inkludert, det vil si hendelser som fører til sykehusinnleggelse, er livstruende eller fører til død, og forekommer hos minst 5 % av pasientene i en av studiearmene. Det var fire ulike bivirkninger for platinabasert kjemoterapi som oppfylte dette kriteriet, mot ingen for pembrolizumab, men pneumonitt er også blitt inkludert etter råd fra klinikere. En oversikt over de inkluderte bivirkningene er tatt inn i tabell 6.

Tabell 6 Oversikt over bivirkninger tatt inn i modellen

Uønsket hendelse	Pembrolizumab	Platinabasert kjemoterapi
Anemi	4,5 %	23,3 %
Nøytropeni	0,0 %	18,0 %
Pneumoni	1,9 %	7,3 %
Trombocytopeni	0,0 %	12,0 %
Pneumonitt	2,6 %	0,7 %

### Legemiddelverkets vurdering

Det er godt dokumentert at pembrolizumab er betydelig bedre tolerert enn kjemoterapi. Pembrolizumab og kjemoterapi har helt ulike virkningsmekanismer, og også ulike mekanismer for utvikling av bivirkninger. Det er kjent at pembrolizumab over tid kan føre til immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, tyreoiditt med påfølgende hyper- eller hypotyreose, diabetes, kolitt og hepatitt. Det kan ofte ta ganske lang tid før disse bivirkningene viser seg, slik at de trolig er underestimert i den foreliggende studien med relativt kort oppfølgingstid. Samtidig vil det trolig dreie seg om relativt få pasienter som får disse bivirkningene, slik at konsekvensene for beslutningen etter denne metodevurderingen, er små.

*Legemiddelverket godtar bivirkningene som modellert basert på KN024*

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon og innsendt modell

Nyttevektene (QALY-vektene) brukt for base case-analysen var basert på nyttevekter samlet inn fra pasienter i KN024. EQ-5D – spørreskjema ble administrert ved behandlingssykluser 1, 2, 3, 7, 9, 12 og hver tredje syklus etterpå, så lenge pasientene mottok behandling. I begge gruppene ble EQ-5D spørreskjemaet også administrert ved seponering, og på 30-dagers oppfølgingsbesøk.

Det ble brukt to tilnærminger for å definere nyttevekter for helsestadiene (se kap. 4.1): tid til død og progresjonsbaserte helsetilstander.

Tid-til-død tilnærming gjenspeiler nedgangen i kreftpasienters livskvalitet ettersom de nærmer seg døden. Det benyttes flere helsetilstander og gir potensielt bedre prediksjon. Denne tilnærmingen ble anvendt som base case i modellen. Tabellene under viser de gjennomsnittlige nyttevektene ved tid til døden, etter behandlingsarmer og for den samlede populasjonen. Det var ingen statistisk signifikante eller klinisk relevante forskjeller i EQ-5D score mellom behandlingsarmene og resultatet fra de samlede behandlingsgruppene ble brukt.

Tabell 7: Nyttevekter basert på tid til død

Health state	n*	Pembrolizumab (95% CI)	n*	SoC (95% CI)	n*	Pooled Treatment Groups (95% CI)
≥360**	32	0.795(0.737, 0.852)	22	0.820(0.779, 0.862)	54	0.805 (0.767, 0.843)
[180, 360)	10	0.745(0.669, 0.821)	16	0.714(0.664, 0.765)	26	0.726 (0.684, 0.767)
[30,180)	27	0.603(0.533, 0.672)	41	0.648(0.599, 0.698)	68	0.632 (0.592, 0.672)
<30	9	0.600(0.409, 0.791)	12	0.490(0.333, 0.647)	21	0.537 (0.425, 0.650)

Tabell 8: Nyttevekter basert på helsestadier

Health state	n*	Pembrolizumab (95% CI)	n*	SoC (95% CI)	n*	Pooled Treatment Groups (95% CI)
PF	131	0.802 (0.785,0.820)	125	0.752 (0.732,0.771)	256	<b>0.780 (0.767,0.793)</b>
On-treatment	131	0.802(0.785,0.820)	121	0.734 (0.734,0.775)	252	0.784 (0.770,0.797)
Off-treatment	7	0.797 (0.686,0.909)	46	0.740 (0.689,0.792)	53	0.747 (0.700,0.794)
PD	66	0.686 (0.636,0.735)	86	0.690 (0.649,0.731)	152	<b>0.688 (0.657, 0.720)</b>

EQ-5D score samlet inn på alle besøk før progresjon gav grunnlag for nyttevekten til progresjonsfritt stadium og alle EQ-5D score samlet inn på alle besøk etter progresjon gav grunnlag for nyttevekten til progresjonsstadiet se Tabell 8. Datoen for progresjon ble bestemt fra Response-evalueringskriterier i solide tumorer (RECIST versjon 1.1) ved hjelp av blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR).

Resultatene fra pasientenes svar EQ-5D-spørreskjemaene ble verdsatt ved hjelp av ulike tariffer. I base case analysen, ble USA-baserte score brukt til amerikanske pasienter, UK-baserte score brukt for britiske pasienter og EU-baserte score brukt for alle andre pasienter. Nyttevektene var like i pembrolizumab- og SoC-behandlingsgruppene ved baseline. Tabell 8 over beskriver de gjennomsnittlige nyttevektene ved de ulike helsetilstandene, ved behandlingsarmer og for den samlede populasjonen. Modellen bruker en nyttevekt på 0.780 for progresjonsfritt stadium (PF) og en nyttevekt på 0,688 for progresjonsstadiet (PD), henholdsvis for både pembrolizumab og SoC. Død ble tildelt nyttevekt 0.

Modellen åpner også for å inkludere reduserte nyttevekter for pasienter som opplever bivirkninger og tabellen under viser disse nyttevektene.

Tabell 9: Nyttevekter inkludert nyttetap ved bivirkninger

	n*	Pembrolizumab (95% CI)	n*	SoC (95% CI)	n*	Pooled Treatment Groups (95% CI)
<b>With Grade 3+ AEs</b>	33	0.757 (0.704,0.809)	59	0.712 (0.674,0.750)	92	0.728 (0.697,0.758)
<b>Without Grade 3-5 AEs</b>	122	0.809 (0.790,0.827)	100	0.769 (0.746,0.791)	222	0.793 (0.779,0.808)
<b>Difference (Utility decrement)</b>	-	0.052	-	0.057	-	0.065

### Legemiddelverkets vurdering

I tidligere saker har Legemiddelverket benyttet nytteverdier basert på sykdomsstadier (2), men vi er enig i at denne tilnærmingen har svakheter. Samtidig mener vi at å basere nyttevektene på gjenværende levetid krever en del antagelser som ikke er plausible. Dersom man bruker samme nyttevekter i begge armene blir resultatet at pasienter i intervensjonsarmen starter med høyere helsenytt enn i komparatorarmen fordi intervensjonen påvirker forventet overlevelse. Samtidig forutsetter denne modelleringen at sykdomsforløpet det siste året er tilnærmet likt for begge behandlingene. Legemiddelverket mener dette ikke er dokumentert, og velger derfor å bruke nyttevekter basert på progresjonsstatus fra EQ-5D. Siden studien ikke var blindet, og dette vil kunne påvirke pasientrapporterte endepunkter, velger Legemiddelverket å bruke samme vekt, men korrigert for bivirkninger i begge armene (se Tabell 10). Legemiddelverket å bruke nyttevekter basert på britiske verditariffer i tråd med tidligere metodevurderinger.

Tabell 10 Nyttevekter benyttet i modellen

	Pembrolizumab	SoC
Progression-Free w/o Grade 3+ AEs	0,793	0,793
Disutility of Grade 3+ AEs	0,065	0,065
Progressive Disease	0,688	0,688

Legemiddelverket mener valget om britisk tariff og nyttevekter tilknyttet helsestadier gir en troverdig tilnærming som også er i tråd med nylige metodevurderinger på terapiområdet. Legemiddelverket godtar helsenyttedataene med disse endringene.

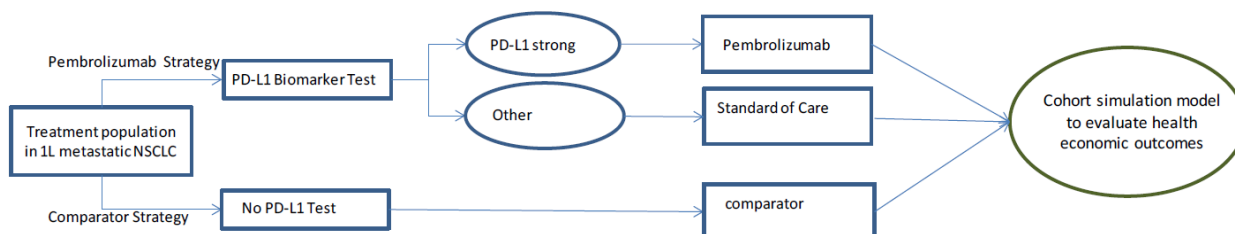
## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab (Keytruda) med Standard of Care (SoC). MSD har levert to hovedanalyser for å belyse pembrolizumabs kostnadseffektivitet sammenlignet med SoC. Den ene tilnærmingen (Analyse 1) tar utgangspunkt i hele pasientpopulasjonen som er aktuelle for førstelinjebehandling for NSCLC. Dette inkluderer altså både pasienter med høyt PDL-1-uttrykk og pasienter med lavt PDL-1-uttrykk. For å avgjøre om pasientene skal motta pembrolizumab i førstelinje, gjennomføres det en test av PDL-1-uttrykk. Den andre analysen (Analyse 2) tar utgangspunkt i pasienter som allerede har gjennomgått test av PDL-1-uttrykk og sammenligner kostnadseffektiviteten av pembrolizumab med SoC i behandling av PDL-1-positive pasienter.

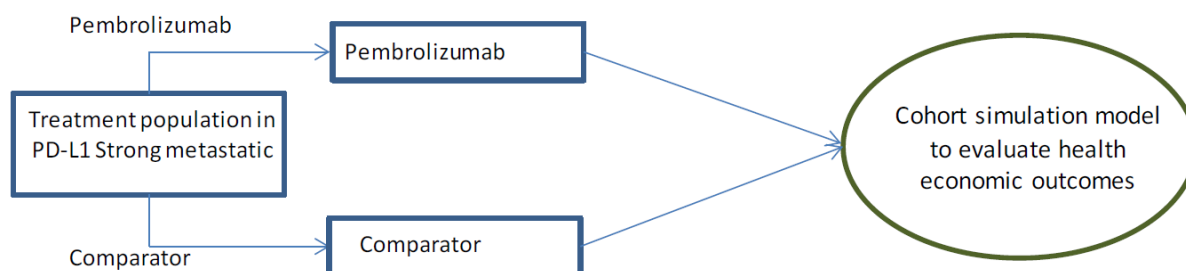
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

MSD bruker en partitioned survival approach i sin helseøkonomiske modell. Modellstrukturen for de to hovedanalysene er gjengitt under.



Figur 3: Analyse 1

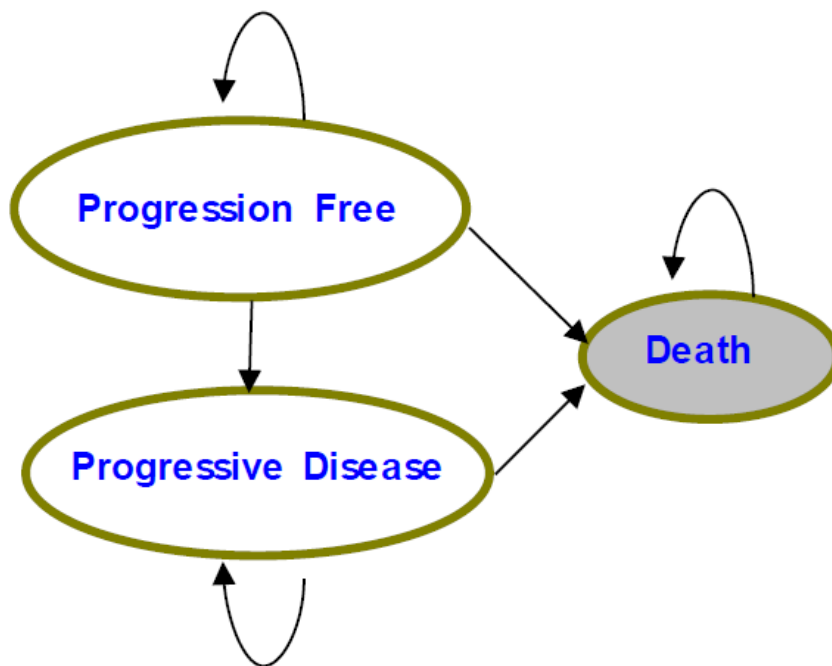


Figur 4: Analyse 2

I Analyse 1 analyseres pasientpopulasjonen som er aktuelle for medikamentell behandling av NSCLC i 1.linje. Her vil man i SoC armen ikke teste pasientene for PD-L1-uttrykk, mens man i pembrolizumab- armen vil teste pasientene for PD-L1-uttrykk før man vurderer om disse skal motta pembrolizumab eller SoC. Se Figur 3. I Analyse 2 tas det utgangspunkt i at pasientene allerede har blitt testet for PD-L1-uttrykk, og kostnadseffektiviteten av pembrolizumab sammenlignes med SoC for denne pasientgruppen, se Figur



4. Disse hovedanalysene sier kun noe om hvordan pasientene selekteres før de går inn i modellen. Den helseøkonomiske modellen, som er bygget som en type Markov modell, er lik for Analyse 1 og Analyse 2 og er gjengitt i Figur 5 under.



Figur 5: Modell

Modellen bruker kohortesimulering til å estimere forskjeller i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene, og strukturen ligner på strukturer for tilsvarende sykdomsområder som Legemiddelverket har metodevurdert. Modellen baserer seg på tre ulike helsestadier:

- Progresjonsfritt stadium – er stadiet hvor pasientene går inn i modellen. Pasientene forblir i dette stadiet så lenge de ikke opplever progresjon i sykdommen.
- Progresjonsstadium – er stadiet hvor pasienter som har progrediert flyttes. Det er ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientene kan forbli i progresjonsstadiet over tid.
- Død

I motsetning til en Markov modell, som baserer seg på overgangssannsynligheter, bruker denne typen partitioned-survival model direkte estimater av andel pasienter i de ulike stadiene. Stadiene tilknyttes kostnader og en nyttevekt. Det benyttes en sykluslengde på 1 uke.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket legger analyse 2 til grunn for videre analyser og vurderer at modellstrukturen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av pembrolizumab sammenlignet med SoC til behandling av pasienter med NSCLC i førstelinje. PD-L1 testing er allerede innført for alle nydiagnostiserte pasienter med NSCLC (6). Strukturen til modellen og tilnærmingen til problemstillingen er logisk og ligner på tidligere metodevurderinger.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

I modellen benyttes et begrenset samfunnsperspektiv. Kostnader og helsegevinster diskonteres med 4 % rate. I følge produsenten vil en tidshorisont på 40 år tilsvare en livstidshorisont. I modellens hovedanalyse benyttes imidlertid en tidshorisont på 20 år. Effektdata må ekstrapoleres utover KN024-studiens varighet, og produsenten skriver at ved 20 år var 2,4 % av pasientene fortsatt i live, og argumenterer således med at det er grunnlag for en tidshorisont på 20 år. Det er også mulig å velge en tidshorisont på 10 år og 5 år, for å vurdere hvordan dette påvirker kostnadseffektiviteten.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket er enig i valg av perspektiv, og dette tilsvarer perspektiv i tidligere metodevurderinger. Også valg av diskonteringsrater er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer. Når det gjelder valg av tidshorisont påvirkes ICER lite ved en endring fra 20 til 10 år. En endring fra 10 år til 5 år påvirker ICER i større grad. I Legemiddelverket metodevurdering av pembrolizumab til tidligere behandlede pasienter med platinadublett kjemoterapi ble det valgt en tidshorisont på 15 år. Legemiddelverket mener at pasientene i førstelinje har bedre prognose og at en tidshorisont på 20 år fanger opp alle relevante helseeffekter og de kliniske dataene for relativ effekt og helseøkonomisk modellering understøtter dette valget.

*Legemiddelverket godtar en tidshorisont på 20 år*

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

##### **Legemiddelrelaterte kostnader**

For gjeldende indikasjon vil pembrolizumab bli tilbudt i hetteglass på 50 mg og 100 mg til en fast dose på 200 mg hver 3. uke. Godkjente listepriiser for pembrolizumab er 15 957,92 NOK (max AUP eks mva) per 50 mg hetteglass, og estimert til 32 550,32 NOK (max AUP eks mva) per 100 mg hetteglass. Dette tilsvarer en behandlingkostnad på 65 100,64 NOK (max AUP eks mva) per faste dose. Det antas at hetteglass ikke deles. Det modelleres at pasienter som er progresjonsfrie mottar pembrolizumab i maksimalt 2 år. Det argumenteres med at KN024 har en stopp-regel i protokollen etter 2 år. Protokollen sier også at pasienter som opplever progresjon kan gjenoppta behandling i ytterligere ett år. Gjennomsnittlig kostnad for etterfølgende behandling for pasienter i pembrolizumab-armen er 19 409 NOK.

Forbruk av SoC er gjengitt i avsnitt 3.3. Gjennomsnittsdoser for karboplatin er estimert fra KN024. Forbruk av de andre legemidlene ble estimert ved hjelp av kroppsoverflateareal av pasienter med NSCLC i Flatiron database. Prisen for alle legemidler i SoC er gitt som listepriiser med 90 % rabatt, som det antas vil tilsvare

LIS-pris. Det er også lagt til kostnader for pembrolizumab for pasienter som bytter fra SoC til pembrolizumab. Det er lagt inn en gjennomsnittlig behandlingstid på 183 dager for disse pasientene.

Det antas administrasjonskostnader (16) som vist i tabellen under.

Drug Administration Costs and Drug Monitoring Cost	Cost
Administration cost for first hour chemotherapy infusion	1312
Administration cost for additional hour chemotherapy infusion	0
Administration cost per hour for subsequent chemotherapy infusion (applies to 2 <sup>nd</sup> chemotherapy for combination chemotherapy)	1312

Kostnad for testing av PD-L1-uttrykk er satt til 800 NOK basert på uttalelse fra en dansk ekspert.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har kontaktet den danske eksperten og fikk opplyst at kostnaden på 800 NOK tilsvarer kostnaden for test-kittet, og inkluderer ikke kostnader til prøvetakning og personell. Det er derfor grunn til å tro at denne kostnaden er underestimert. Da det i utgangspunktet kun skal gjøres en test per pasient, er det allikevel ikke grunn til at en oppjustering av denne kostnaden vil påvirke kostnadseffektiviteten i noen særlig grad. Samtidig er PD-L1-testing innført som reflekstest for alle nye pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (6), og Legemiddelverket mener derfor at det ikke vil påløpe nye testkostnader ved innføring av pembrolizumab i førstelinje.

*Legemiddelverket godtar innsendte legemiddelkostnader, med endringer beskrevet i avsnitt 3.3.*

#### Behandlingskostnader

Behandlingskostnadene tilknyttet helsestadiene er basert på metodevurderingen for pembrolizumab til behandling av NSCLC etter kjemoterapi (2) supplert med intervju av en onkolog ved Radiumhospitalet. Kostnader for CT og MR er fra «Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)» ved OUS. Kostnadene inkluderer kostnader til personell, medikamenter og bruk av radiologisk utstyr samt fordeling av felleskostnader i KRN. DRG-estimatet i progresjonsfritt stadium og progresjonsstadium er basert på siste publiserte norske guideline. Den ukentlige kostnaden for progresjonsfritt stadium er satt til 657 NOK for pembrolizumab og 629 NOK for SoC. Den ukentlige kostnaden for progresjonsstadium er satt til 1 824 NOK, og her er det ikke estimert forskjeller mellom behandlingsarmene. Modellen inkluderer også en engangskostnad for død på 50 382 NOK. Denne er basert på metodevurderingen for nivolumab til 2.linjebehandling av NSCLC.

### Legemiddelverkets vurdering

I metodevurderingen for pembrolizumab til behandling av NSCLC i 2.linje, var det estimert en kostnadsforskjell mellom intervensjon og komparator mhp behandlingskostnader i progresjonsfritt stadium. Legemiddelverket var ikke enige i denne forskjellen, og justerte denne slik at den ble lik i begge behandlingsarmer. Legemiddelverket kommenterte også at behandlingskostnaden var underordnet legemiddelkostnaden.

I denne vurderingen er kostnaden mellom pembrolizumab og SoC tilsvarende for behandling i progresjonsfritt stadium. Kostnadene ligger også på samme nivå som i metodevurderingen for NSCLC i 2.linjebehandling både for progresjonsfritt stadium og progresjonsstadium. Legemiddelverket minner om at kostnadene den gang ikke ble vurdert inngående. I den grad det er grunn til å anta forskjeller i behandlingskostnad mellom behandlingsarmene i progresjonsfritt stadium påvirker dette ICER. ICER påvirkes også noe av nivået på ukentlige kostnader til behandling av pasientene. Legemiddelverket har imidlertid ikke funnet holdepunkter for at det er vesentlige forskjeller i behandlingskostnader mellom behandlingsarmene i progresjonsfritt stadium.

*Legemiddelverket godtar i denne vurderingen de innsendte behandlingskostnadene.*

### Bivirkningskostnader

Kostnader for bivirkninger er inkludert i modellen for bivirkninger av grad 3/4 med en frekvens på  $\geq 5\%$  fra KN024. Se kapittel 3.4.2. Bivirkninger og kostnader er rapportert i tabellen under.

Adverse events	Cost per event (2016NOK)
Anaemia	NOK 3 114
Neutropenia or Neutrophil count decreased	NOK 13 746
Pneumonia	NOK 53 864
Thrombocytopenia or Platelet count decreased	NOK 3 114
Pneumonitis	NOK 55 353

Totalt var kostnadene for bivirkningshåndtering 2 603 NOK for pembrolizumab og 7 893 NOK for SoC per pasient i gjennomsnitt.

### Legemiddelverkets vurdering

Kostnader til bivirkningshåndtering er totalt sett svært lave i modellen. Legemiddelverket bemerker at totalkostnaden er lavere for pembrolizumab enn for SoC, men forskjellen er liten i absolutte verdier. Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadene til bivirkningshåndtering inngående da disse ikke forventes å påvirke resultatet.

*Legemiddelverket godtar i denne vurderingen de innsendte bivirkningskostnadene*

### Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

### Legemiddelverkets vurdering

Eksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med den nye Prioriteringsmeldingen (17).

*Legemiddelverket godtar eksklusjonen av indirekte kostnader*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Under presenteres firmaets hovedanalyse, hvor prisen er satt til maksimal AUP for pembrolizumab og en analyse hvor den rabatterte prisen inngår.

*Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP for pembrolizumab.*

	Pembrolizumab	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	kr 1 348 164	kr 630 809	kr 717 355
Totale QALYs	2,27	1,26	1,01
Totale leveår	2,95	1,69	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			kr 709 183
Merkostnad per vunnet leveår			kr 569 669

*Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med dagens LIS-AUP.*

	Pembrolizumab	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	kr [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALYs	2,27	1,26	1,01
Totale leveår	2,95	1,69	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			[REDACTED]
Merkostnad per vunnet leveår			[REDACTED]

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/produzentens analyse bortsett fra følgende:

- Parametrisering av totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse og behandlingens lengde er alle gjort med Weibull-funksjonen
- Det er ikke benyttet data fra SEER-registeret i parametriseringen av totaloverlevelse
- Maksimal behandlingens lengde i modellen for pembrolizumab er økt til 3 år
- Det er antatt at alle pasientene i kontrollarmen behandles med karboplatin og vinorelbin i henhold til retningslinjene
- Dosering og behandlingens lengde for etterfølgende behandling med pembrolizumab i komparatorarmen er satt tilsvarende det som er sett for denne populasjonen i en studie av pembrolizumab etter platinabasert kjemoterapi
- Nyttevekter er basert på sykdomsstatus og bivirkninger, og basert på britiske tariffer.

#### Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med maksimal AUP for pembrolizumab.

	Pembrolizumab	Karboplatin/ vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	kr 1 611 073	kr 678 951	kr 932 121
Totale QALYs	2,07	1,09	0,98
Totale leveår	2,72	1,53	1,19
Merkostnad per vunnet QALY			kr 949 940
Merkostnad per vunnet leveår			kr 784 851

Det har vært et anbud for PD-1 hemmere, og med prisen fra det anbudet får en resultatene vist under:

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med LIS-AUP.

	Pembrolizumab	Karboplatin/ vinorelbin	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	2,07	1,09	0,98
Totale leveår	2,72	1,53	1,19
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

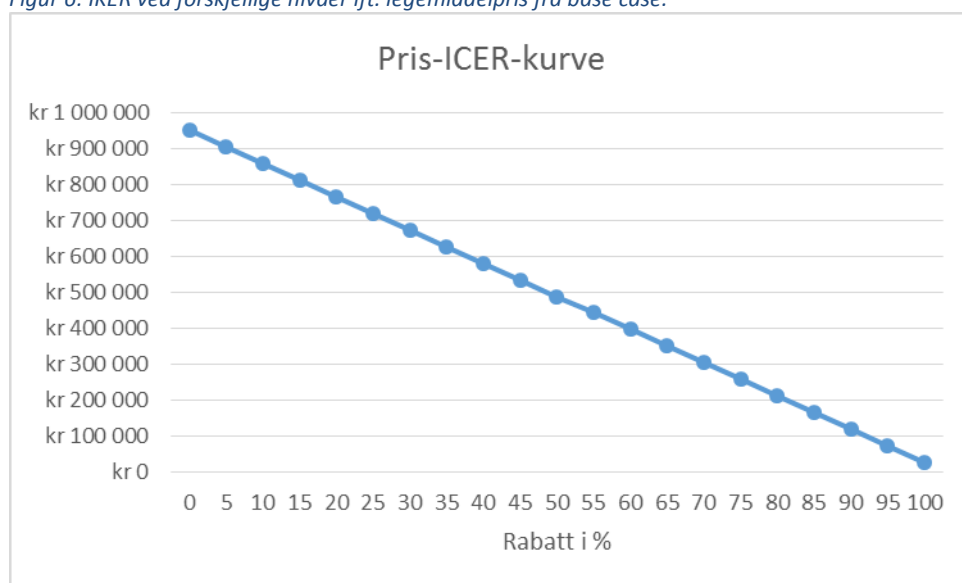
Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for pembrolizumab (pris)
- Framskrivningen av totaloverlevelse utover studieperioden
- Livskvalitetsvektene i progresjonsfritt stadium

I tillegg viser scenarioanalyser at behandlingens lengde med pembrolizumab, varighet av etterfølgende behandling og andel pasienter som får etterfølgende behandling er viktig for kostnadseffektiviteten. For mer detaljerte scenarioanalyser, se appendiks 1.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer.

Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.



### 4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON MHT KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av pembrolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med karboplatin og vinorelbin:

- 949 940 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).
- [REDAKERT] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for pembrolizumab
- 784 851 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at pembrolizumab er kostnadseffektiv gitt alvorlighetsgrad og usikkerhet i analysene for behandling av tidligere ubehandlet, metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som uttrykker PD-L1 på minst 50 % av cellene i kreftsvulsten, ved dagens anbudspris på pembrolizumab. Til maksimal AUP er ikke pembrolizumab kostnadseffektivt for denne indikasjonen.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

MSD har beregnet antall pasienter som er aktuelle for behandling med pembrolizumab i førstelinje for pasienter med NSCLC. Pasientantallet er beregnet med utgangspunkt i følgende forutsetninger:

- En testrate som i år 1: 62 %, år 2: 78 %, år 3: 81 %
- 23,2 % har et PD-L1 uttrykk som tilsvarende  $\geq 50$  %
- Det er antatt at 90 % blir behandlet med pembrolizumab

Pasientantallet tar videre utgangspunkt i hele den norske populasjonen og MSD estimerer en pasientpopulasjon på 303 pasienter i år 4 (året for dokumentasjonsinnsendelse betegnes år 0).

Number of patients	Base Year (2016)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Plan Population	5 236 826	5 283 957	5 331 513	5 379 497	5 427 913
Incident NSCLC patients	2 874	2 900	2 926	2 953	2 980
R/M NSCLC patients	1 861	1 878	1 895	1 912	1 929
<b>1L eligible/ treated patients</b>	<b>142</b>	<b>217</b>	<b>276</b>	<b>289</b>	<b>303</b>
2L eligible/treated patients	434	391	497	521	546

MSD har også beregnet antall pasienter dersom testraten er 100 %.

Number of patients	Base Year (2016)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Plan Population	5 236 826	5 283 957	5 331 513	5 379 497	5 427 913
Incident NSCLC patients	2 874	2 900	2 926	2 953	2 980
R/M NSCLC patients	1 861	1 878	1 895	1 912	1 929
<b>1L eligible/ treated patients</b>	<b>347</b>	<b>350</b>	<b>354</b>	<b>357</b>	<b>360</b>
2L eligible/treated patients	1 058	631	637	643	649



### Legemiddelverkets vurdering av estimert pasientantall

Legemiddelverket har i metodevurdering av pembrolizumab til behandling av NSCLC etter platinabasert kjemoterapi estimert pasientantall aktuelle for behandling med pembrolizumab. Legemiddelverket velger i denne metodevurderingen å basere pasientantallet på den samme estimeringen. Dette gir et noe høyere pasientantall enn det MSD estimerer. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er enige i Legemiddelverkets estimat.

Estimert antall pasienter							
	Andeler	år 1	år 2	år 3	år 4	år 5	Kilder
Lungekreft		3 060	3 121	3 184	3 247	3 378	(4)
Ikke-småcellet lungekreft	0,85	2 601	2 653	2 706	2 760	2 871	(4)
Ikke-operable	0,7	1 821	1 857	1 894	1 932	2 010	(5)
Egnet for legemiddelbehand.	0,9	1 639	1 671	1 705	1 739	1 809	Antagelse
NSCLC 1. linje		1 639	1 671	1 705	1 739	1 809	
EGFR/ALK-negative	0,85	1 393	1 421	1 449	1 478	1 538	(18)
PD-L1 positive	0,3	418	426	435	443	461	(3)
Aktuelle for behandling med pembrolizumab i 1.linje		<b>418</b>	<b>426</b>	<b>435</b>	<b>443</b>	<b>461</b>	

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

MSD har levert en budsjettkonsekvensmodell (BIM) som brukes til å beregne kostnadsforskjell for sykehusene dersom pembrolizumab innføres eller ikke. Den viktigste driveren for kostnadsutviklingen er kostnad av pembrolizumab, og denne kostnaden drives av to elementer; prisen på pembrolizumab og behandlingsvarighet.

### Legemiddelverkets vurdering av kostnadsutviklingen

En BIM skal sees i sammenheng med den helseøkonomiske modellen og de forutsetningene som ligger i denne. Legemiddelverket får opplyst av MSD at dette ikke er tilfelle i denne saken. Legemiddelverket har, med bakgrunn i diskusjonen over, gjort endringer i den helseøkonomiske modellen, og bruker derfor denne som estimat for kostnadsutviklingen. I den tilpassede helseøkonomiske modellen gis kostnader for pembrolizumab og SoC som vist i tabellen under. Monitoreringskostnader er ikke inkludert. Da maksimal behandlingstid er satt til 3 år i modellen, vil kostnadsutviklingen stabiliseres fra år 3 og utover.

Legemiddelrelaterte kostnader

		Maksimalpris											
		År 1		År 2		År 3+							
	SoC	Pembrolizumab	SoC	Pembrolizumab	SoC	Pembrolizumab							
PD-L1 test	0	7 000	0	7 000	0	7 000							
drug acquisition	10 376	896 715	10 376	1 402 475	10 376	1 773 599							
pre-medication	574	0	574	0	574	0							
drug administration	15 864	14 457	15 864	22 612	15 864	28 595							
post-discontinuation therapy	609 395	13 721	609 395	17 257	609 395	22 042							
<b>Sum</b>	<b>636 209</b>	<b>931 893</b>	<b>636 209</b>	<b>1 449 344</b>	<b>636 209</b>	<b>1 831 236</b>							

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

Med bakgrunn i forutsetningene MSD har lagt for pasientantall og kostnadsutvikling gir dette en estimert budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK med anbudspris på pembrolizumab og 133 364 755 NOK med maksimalpris.

#### Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har innvendinger mot estimering av pasientantall og måten kostnadsutviklingen henger sammen med den helseøkonomiske effekten på. Med bakgrunn i dette har Legemiddelverket beregnet budsjettkonsekvenser med de forutsetningene Legemiddelverket mener er riktige. Resultatet av dette vises i tabellene under.

Pembrolizumab									
SoC									

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at kostnaden for pembrolizumab til førstelinjebehandling av pasienter med NSCLC som har PD-L1-uttrykk på minst 50 %, er om lag 850 mill NOK med maksimalpris. Pembrolizumab er allerede innført til andrelinjebehandling av pasienter med NSCLC, og Legemiddelverket har beregnet at kostnaden for å behandle de samme pasientene med pembrolizumab i 2.linje er ca 300 mill NOK til maksimalpris. Basert på disse antagelsene har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med NSCLC i førstelinjebehandling med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 550 mill NOK inkl mva med godkjent maksimalpris og [REDACTED] NOK med anbudspris i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 DISKUSJON

---

Det tre faktorer som særlig er avgjørende for ICER til pembrolizumab i behandling av tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk:

- Framskrivningen av overlevelse utover studieperioden
- Behandlingslengde, og dermed legemiddelkostnader, for pembrolizumab
- Kostnader knyttet til behandling med pembrolizumab etter progresjon

Overlevelsedataene fra KN024 er fortsatt svært umodne, og median overlevelse er ikke nådd i noen av gruppene. I tillegg er median oppfølgingstid under ett år. Samtidig tyder de tilgjengelige data på at pasienter med respons på pembrolizumab i mange tilfeller oppnår langvarig respons, slik at det er usikkert om data fra de første hendelsene, hovedsakelig fra pasienter uten respons, gir et riktig bilde av langtidsoverlevelsen når de informerer parametriske funksjoner. Dette kan ha underestimert effekten av pembrolizumab. Samtidig får denne pasientgruppen i dag pembrolizumab etter progresjon, og dette var også mulig i studien. Hvorvidt overlevelsen over tid vil konvergere når pasienter i begge armene har stått på pembrolizumab over tid er usikkert. Den nokså store overlevelsesevinsten som viser seg i KN024 er annerledes enn det som er sett i studier med omfattende bytte av behandling for andre legemiddelgrupper i behandling av lungekreft (19). Selv om virkningsmekanismene er ulike og overføringsverdien derfor begrenset, tyder dette på at det er en betydelig gevinst ved å benytte pembrolizumab før kjemoterapi i stedet for etter.

Legemiddelkostnadene ved bruk av pembrolizumab er høye, og lengden på behandlingen er derfor en viktig parameter i vurderingen av kostnadseffektivitet. Optimal behandlinglengde for pembrolizumab er ikke etablert, og det er også lite data på effekten av å stanse behandlingen. I følge studieprotokollene for pembrolizumab både før og etter kjemoterapi skal behandlingen stanses etter to år dersom pasienten fortsatt ikke har opplevd progresjon. Dette gjør at det vil foreligge betydelig mer data, i alle fall om konsekvensene av å stanse etter to år, før valget må tas i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har valgt å anta at pasientene kommer til å stanse etter omtrent 2 år, og at en del pasienter kommer til å få videre behandling dersom de senere opplever progresjon. Vi antar at effekten ikke påvirkes av å stanse behandlingen etter såpass lang tid, men foreløpig er det lite data som støtter disse antagelsene. Samtidig kan det også tenkes at senere data viser at en kortere behandlingstid er optimal, slik at kostnadene til behandling blir lavere enn vi har antatt.

Pembrolizumab er allerede innført for denne pasientpopulasjonen i andrelinje, slik at vi nå skal ta stilling til hvorvidt det er kostnadseffektivt å ta pembrolizumab i bruk før kjemoterapi i stedet for etter hos den pasientgruppen som trolig har best effekt av pembrolizumab. Det er derfor viktig å ta hensyn til at de fleste pasientene både i studien og i klinisk praksis vil få pembrolizumab etter progresjon.

Legemiddelverket har derfor ikke korrigert overlevelsedataene fra den kliniske studien. Hvor mange pasienter som får pembrolizumab etter kjemoterapi er også usikkert, og Legemiddelverket antar i denne rapporten en noe høyere andel enn vi gjorde i rapporten om bruk etter kjemoterapi (2). Dette skyldes at vi nå har fått noe erfaring fra klinisk praksis, og at det var nokså godt samsvar mellom anslag fra klinisk

ekspert og det som ble observert i den kliniske studien. Dersom en mindre andel får etterfølgende behandling, eller pasientene får færre doser enn Legemiddelverket har antatt, vil ICER bli dårligere.

Pembrolizumab er kun godkjent til pasienter med PD-L1 uttrykk på minst 50 % av tumorcellene i en biopsi etter en immunfargingstest. Det er en del usikkerhet knyttet til testen, spesielt siden det kan være ulikt uttrykk av PD-L1 i ulike deler av svulsten. På den andre siden er effekten bedre jo høyere PD-L1 uttrykket er (15) og det er ikke vist at pembrolizumab er bedre enn platinabasert kjemoterapi hos pasienter med lavere uttrykk av PD-L1. En studie av en PD-1 hemmer med en mindre selektert populasjon enn i KN024, viste ikke signifikant forskjell i PFS (20), og det er foreløpig ikke publisert komparative data for pembrolizumab hos pasienter med PD-L1 uttrykk mellom 1 % og 49 %.

## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*  
Legemiddelverket vurderer at NSCLC er en alvorlig sykdom med et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11,5 QALY.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*  
De innsendte studiene er av god kvalitet men overlevelsesdataene er basert på en interimanalyse og er derfor umodne. Dette gjør at den kvantitative effekten er usikker.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*  
Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at pembrolizumab er kostnadseffektivt for behandling av tidligere ubehandlet, metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som uttrykker PD-L1 på minst 50 % av cellene i kreftsvulsten, dersom dagens anbudspris på pembrolizumab opprettholdes. Til maksimal AUP er ikke pembrolizumab kostnadseffektivt for denne indikasjonen.

Legemiddelverket mener at behandling med pembrolizumab (Keytruda) for den vurderte indikasjonen er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til dagens anbudspris. Budsjettkonsekvensene er meget store.

Statens legemiddelverk, 09-03-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)

Bjørn Oddvar Strøm  
Erik Sagdahl  
Helle Endresen

## REFERANSER

---

1. Nye metoder. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon I - Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft 2016. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-i>.
2. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling. 2016.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
4. Krefregisteret. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Krefregisteret; 2016 [12.12.2016]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015.pdf>.
5. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Årsrapport 2015 Oslo: Krefregisteret; 2016 [12.12.2016]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2016/arsrapport-2015-lungekreft.pdf>.
6. 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>.
7. Statens Legemiddelverk. SPC - Keytruda 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2016.
9. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
10. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, 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. *The Lancet Oncology*. 17(11):1497-508.
11. ClinicalTrials.gov. CheckMate 153 2017 [18.01.2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02066636?term=checkmate+153&rank=1>.
12. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf>.

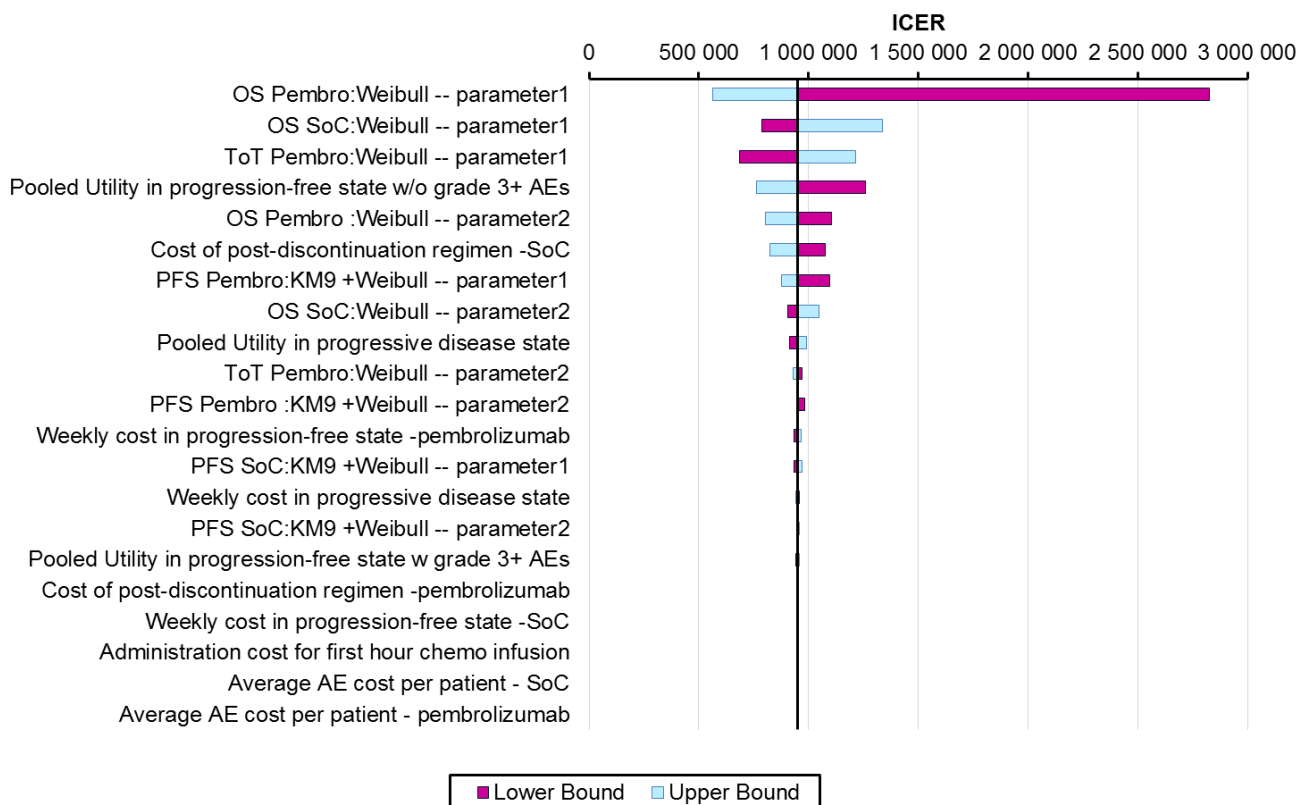
13. Scagliotti GV, Marinis FD, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(21):4285-91.
14. Spence MM, Hui RL, Chang JT, Schottinger JE, Millares M, Rashid N. Treatment Patterns and Overall Survival Associated with First-Line Systemic Therapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(2):195-205.
15. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 387(10027):1540-50.
16. Pike E TE, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. Fullstendig metodevurdering av de nye legemidlene for pasienter med inoperabel eller metastaserende føflekkreft. Rapport fra Kunnskapssenteret. 2015;22.
17. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2016.
18. Brustugun OT, Helland A, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, et al. Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(8):952-5.
19. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. 2015. 2015;22(3):33.
20. Mulcahy N. Nivolumab Fails as Initial Lung Cancer Treatment. *Medscape*. 2016.



# APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER

## SENSITIVITETSANALYSER

En veissensitivitetsanalyse viser at ulike parametere i fremskrivingen av overlevelse er de enkeltfaktorene som er viktigst for kostnadseffektiviteten, når en tar hensyn til usikkerheten.



## SCENARIOANALYSER

Legemiddelverket har valgt å gjøre en del sensitivitetsanalyser for illustrere fare for systematiske feil i modellen. Analysene er gjort ved å variere en variabel av gangen, mens resten av parametrene er beholdt som i Legemiddelverkets hovedanalyse. I tabellene under er Legemiddelverkets hovedanalyse i fet skrift og MSD sitt valg for parametrene i kursiv.

Maksimal behandlingstid er i modellen anslått basert på protokollen i KN024 og innspill fra norske klinikere. Det er imidlertid svært lite data og ingen klinisk erfaring med å stanse behandlingen hos pasienter med langvarig progresjonsfri overlevelse, og ulike maksimale behandlingstider vil derfor bli belyst under. Legemiddelverket mener svært langvarig behandling er urealistisk, og har valgt å vise scenarier fra ett år (som protokollen i CheckMate 153) og opp til fem år. Som vi ser av tabellen under er effekten på ICER av ulike maksimal behandlingstid stor, med 30 % forskjell på 2 års maksimal behandling og 3 år.

Behandlingslengde	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
1 år	kr 255 677	0,98	kr 260 565	-73 %

2 år	kr 652 282	0,98	kr 664 751	-30 %
<b>3 år</b>	<b>kr 932 121</b>	<b>0,98</b>	<b>kr 949 940</b>	<b>0 %</b>
5 år	kr 1 282 194	0,98	kr 1 306 705	38 %

Legemiddelverket har valgt å modellere et scenario hvor dagens standardbehandling inneholder PD-1 hemmere etter progresjon på førstelinjebehandlingen. Det er imidlertid usikkert hvor lenge pasientene får pembrolizumab etter progresjon, og hvor stor andel av pasientene som får pembrolizumab etter progresjon. Legemiddelverket har valgt å variere antall doser fra 9 (som MSDs analyse) til 16 (antall modellert etter platinabasert kjemoterapi). Vi har valgt å variere andelen som får etterfølgende pembrolizumab fra 50 % og opp til 75 %. Som vi ser av tabellene er ICER avhengig av begge disse parametrene, men kun de mest ekstreme verdiene gir en endring utover 10 %.

Antall kurer med pembrolizumab etter dagens standardbehandling	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
9	kr 1 106 003	0,98	kr 1 127 146	19 %
11	kr 1 036 450	0,98	kr 1 056 263	11 %
<b>14</b>	<b>kr 932 121</b>	<b>0,98</b>	<b>kr 949 940</b>	<b>0 %</b>
16	kr 862 569	0,98	kr 879 058	-7 %

Andel pasienter med etterfølgende behandling	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
50 %	kr 1 044 533,95	0,98	kr 1 064 501,52	12 %
60 %	kr 969 592,26	0,98	kr 988 127,22	4 %
<b>65 %</b>	<b>kr 932 121,41</b>	<b>0,98</b>	<b>kr 949 940,08</b>	<b>0 %</b>
70 %	kr 894 650,57	0,98	kr 911 752,93	-4 %
75 %	kr 857 179,72	0,98	kr 873 565,78	-8 %

Legemiddelverket mener at det er svært vanskelig å vurdere hvilken parametrisering av totaloverlevelse som passer best til de kliniske dataene. Det er derfor relevant å se på effekten av de ulike valgene i modellen. Som vi ser er det nokså store forskjeller mellom ulike parametriseringer.

Parametriseringsvalg	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
Ekspontentiell	kr 914 461	0,79	kr 1 163 026	22 %
<b>Weibull</b>	<b>kr 932 121</b>	<b>0,98</b>	<b>kr 949 940</b>	<b>0 %</b>
Log-normal	kr 1 023 165	1,69	kr 606 199	-36 %

Log-logistisk	kr 967 713	1,28	kr 754 692	-21 %
Gompertz	kr 1 127 548	2,46	kr 457 695	-52 %
Generalisert gamma	kr 900 484	0,79	kr 1 139 578	20 %
<i>KM22/15 + eksponentiell</i>	<i>kr 931 906</i>	<i>0,98</i>	<i>kr 955 237</i>	<i>1 %</i>

Den innsendte modellen har mange ulike valg for nyttevekter. Generelt er effekten av å velge ulike tilnærminger og nyttevekter liten, men det er interessant å merke seg at det sykdomsspesifikke helsenytteverktøyet EORTC-QLOC30 gir større forskjeller i helsenytte i progresjonsfri tilstand, og dermed en noe lavere ICER

Kostnadsdifferanse	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
Vekter per arm	kr 932 121	1,01	kr 922 173	-3 %
<i>Tid til død - felles vekter</i>	<i>kr 932 121</i>	<i>0,96</i>	<i>kr 974 120</i>	<i>3 %</i>
Tid til død - ulike vekter	kr 932 121	0,92	kr 1 016 762	7 %
<b>Felles vekter med bivirkninger</b>	<b>kr 932 121</b>	<b>0,98</b>	<b>kr 949 940</b>	<b>0 %</b>
Felles vekter uten bivirkninger	kr 932 121	0,96	kr 975 270	3 %
Felles vekter, blandet tariff	kr 932 121	0,98	kr 955 964	1 %
EORTC-QLOC30-tariffer	kr 932 121	1,06	kr 881 278	-7 %

Tidshorisonten skal reflektere samlet helsegevinst over tid, og scenarioanalysen viser at effekten av tidshorisont er svært liten dersom en setter en tidshorisont utover 15 år.

Tidshorisont	Kostnadsdifferanse	Differanse QALY	ICER	Endring i forhold til hovedanalysen
5 år	kr 913 207	0,65	kr 1 403 381	46,9 %
10 år	kr 928 237	0,91	kr 1 016 374	6,4 %
15 år	kr 931 321	0,97	kr 963 989	0,9 %
20 år	kr 931 906	0,98	kr 955 237	0,0 %
30 år	kr 932 029	0,98	kr 953 456	-0,2 %
40 år	kr 932 033	0,98	kr 953 402	-0,2 %

## APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med karboplatin og vinorelbin

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. QALE er forventet gjenværende levetid målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

*Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad*

Alder	68
Forventet QALE for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	12,7
Forventet QALE med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	1,15
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	11,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11,5 QALY.

## **APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN**

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til 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 sensitivetsanalyse (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 *sensitivetsanalyse* 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 sensitivetsanalyse (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 sensitivetsanalyse 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, 7. mars 2017

**Kommentar til legemiddelverkets hurtig metodevurdering av Keytruda® (pembrolizumab) for førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  (Oppdrag ID 2016-067)**

MSD takker Legemiddelverket for rask og konstruktiv prosess. Indikasjonsutvidelsen ble godkjent av EMA 27.januar 2017. Vi håper Beslutningsforum fatter rask beslutning som kan gi pasienter tilgang også til førstelinjebehandling<sup>1</sup>. Dataene i KN-024 viser fordeler for pasientene som fikk Keytruda i forhold til standard behandling – hvor immunterapi nå inngår som andrelinjebehandling i Norge.

Keytruda er med nåværende pris kostnadseffektivt i henhold til norsk standard ved førstelinjebehandling. Keytruda er tidligere vist kostnadseffektivt ved malignt melanom samt NSCLC hos pasienter med PD-L1  $>1\%$  etter tidligere behandling med kjemoterapi. Norsk Lungekreftgruppe (NLCCG) anbefalte PD-L1 test som primærdiagnostikk (reflekstest) fra 1.1.2017.<sup>2</sup>

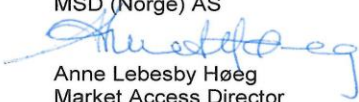
Økt budsjett vil være nødvendig, men dette er et sykdomsområde med høy dødelighet og hvor det har vært liten progresjon i pasientoverlevelse over tiår. **Det er viktig å bemerke at dersom førstelinjebehandling innføres, vil tilsiget av pasienter til andrelinjebehandling med PD-1 hemmere reduseres, slik at budsjettvirkningen for denne pasientgruppen reduseres.**

MSD har hele tiden argumentert at direkte prisbud er lite egnet for innovative legemidler som Keytruda. MSD mener gjentatte tilbud og minikonkurranser, med rangering basert på pris, og uten hensyntagende av blant annet administrasjonskostnader blant annet gjør at sykehusene ikke får et komplett bilde av ressurs og kostnadsbelastning.

De to PD-1 hemmerne adskiller seg nå i indikasjoner, forskning pågår raskt, og ytterligere regulatoriske godkjenninger kan komme i løpet av 2017.

MSD gjentar sin vilje til å diskutere alternative kontrakt-løsninger – for å sikre rask pasienttilgang samt sikre effektiv bruk av offentlige midler. Man har funnet administrativt enkle løsninger i andre nordiske land. MSD er positive til den nylige bekreftelse av at enhetspriser skal anses som forretningshemmeligheter.

Med vennlig hilsen  
MSD (Norge) AS

  
Anne Lebesby Høeg  
Market Access Director



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