

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_067

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

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

Versjon 2

Oppdatert 30-05-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling «ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Bakgrunn

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

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

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

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at melanom stadium III er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket antar at den aktuelle populasjonen som i dag ikke mottar aktiv behandling har et absolutt prognosetap (APT) i overkant av 10 QALY.

Kostnadseffektivitet

Analysens resultater hviler i hovedsak på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Pembrolizumab har vist forlenget RFS sammenliknet med placebo. Trolig gir dette også forlenget overlevelse, men foreliggende data er ikke tilstrekkelig til å anslå størrelsen på en eventuell langtids-overlevelse. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet kostnad-effektbrøken.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. Den korte

oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at den helseøkonomiske modellen er supplert med eksterne data for å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener det er en vesentlig svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. Tiden fra pasienten får et lokoregionalt tilbakefall til progresjon til fjernmetastatisk sykdom er basert på real world evidence fra et amerikansk kreftregister, og tiden fra pasienten får fjernmetastatisk sykdom til død er basert på en innsendt nettverksmetaanalyse. Totaloverlevelse er estimert fra RFS med antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død, og denne antagelsen driver i all hovedsak resultatet av analysen. Legemiddelverket mener at adjuvant behandling med pembrolizumab kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men de foreliggende data er ikke tilstrekkelig til å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten. Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har dermed ikke kunnet beregne kostnadseffektiviteten

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab til adjuvant behandling av melanom stadium III vil være i overkant av [REDACTED] NOK (LIS AUP, inkl. mva) det femte budsjettåret etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling «ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Legemiddelverket har også nå vurdert nivolumab til adjuvant behandling av stadium III-IV malignt melanom og adjuvant behandling med dabrafenib/trametinib av stadium III malignt melanom med påvist BRAF V600-mutasjon i to separate saker. Basert på tilgjengelig dokumentasjon for alle de tre sakene, var det nødvendig med en ny gjennomgang av denne metodevurderingen. Denne rapporten er derfor en oppdatert utgave av tidligere publisert «Hurtig metodevurdering av Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III».

Pasientgrunnlag i Norge

Melanom er med en 20% økt insidensrate de siste fem årene sammenlignet med de foregående fem år (2007-2011 vs. 2012-2016), en av de raskest voksende kreftformene i Norge. Med en kumulativ risiko på 2,6 og 2,5% er melanom blant de vanligste kreftformene hos både menn og kvinner. Legemiddelverket estimerer at det er om lag 200 nye melanom pasienter årlig som er aktuelle for adjuvant behandling, og for de i denne gruppen som har grunnsykdom i stadium III er Keytruda en alternativ adjuvant behandling.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at melanom stadium III er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket antar at den aktuelle populasjonen som i dag ikke mottar aktiv behandling har et absolutt prognosetap (APT) som ligger mellom 10 og 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

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

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

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

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

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

Sikkerhet

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

Legemiddelverket mener sikkerhet og effekt mht. tilbakefallsfri overlevelse på kort sikt er godt dokumentert. Foreliggende datagrunnlag er ikke tilstrekkelig til å anslå størrelsen på en eventuell langtids overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med pembrolizumab.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse. Analysens resultater hviler i hovedsak på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Dette gjør det vanskelig å beregne en troverdig kostnadseffektivitetsbrøk.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 147 millioner NOK maks. AUP inkl. mva. i det

femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på i overkant av [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

MSD har i tillegg levert inn analyser der administrasjonskostnader er inkludert, men ikke kostnader utover dette. Inklusjon av disse kostnadene øker budsjettvirkningene med omtrent to millioner NOK i det femte budsjettåret.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men effektdata fra KEYNOTE-054 er svært umodne på nåværende tidspunkt. For å kunne modellere hele livsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen, er den helseøkonomiske modellen supplert med eksterne data. Legemiddelverket mener det er en stor svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at resultatet av analysen drives i all hovedsak av antagelsen om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død.

Pembrolizumab har vist signifikant forlengelse av RFS i adjuvant behandling av malignt melanom. Legemiddelverket mener at adjuvant behandling med pembrolizumab kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men det er ikke mulig å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten med tilstrekkelig grad av troverdighet basert på den dokumentasjon som er tilgjengelig. Legemiddelverket kan derfor ikke beregne kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlingen med pembrolizumab. Legemiddelverket velger å ikke etablere noen hovedanalyse med tilhørende IKER.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
CORRIGENDUM	12
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN.....	17
1.1 PROBLEMSTILLING.....	17
1.2 MELANOM	17
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	18
1.4 BEHANDLING AV MELANOM STADIUM III.....	19
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i>	19
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	19
1.4.3 <i>Komparator</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	21
2.1.1 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	23
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	28
3.3 KOMPARATOR.....	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	39
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	40
4 ØKONOMISK ANALYSE	44
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	44

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	45
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	45
4.2	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	47
4.2.1	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	48
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	50
6	OPPSUMMERING	51
	REFERANSER.....	53
	APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER	56
	APPENDIKS 2: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG NETTVERKS METAANALYSE.....	57
	APPENDIKS 3: FLATIRON-DATABASEN	60
	APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	63
	APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER.....	67
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	67
	<i>A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	67
	<i>A.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	67
	<i>A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	68
	<i>A.1.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	68
	APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	70
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	74

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon.
ATC-nr:	L01X C18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-05-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	05-07-2018
Klinikere kontaktet for første gang	12-10-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	05-09-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-11-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21-11-2018
Rapport Versjon 1 ferdigstilt:	01-02-2019
Rapport Versjon 2 ferdigstilt:	30-05-2019
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 209 dager. Oppdatert rapport Versjon 2 ble ferdigstilt 118 dager etter versjon 1. Total behandlingstid: 329 dager
Saksutredere versjon 1:	Fredrik Holmboe Morten Søndena
Arbeidsgruppe revisjon:	Elisabeth Bryn Morten Aaserud Kirsti Hjelme Helle Endresen Anja Schiel David Mwaura Tove Ragna Reksten Randi Krontveit

	Anette Grøvan
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Marta Nyakas
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

CORRIGENDUM

Legemiddelverket har etter publisering funnet grunnlag for at enkelte forutsetninger og forhold i metodevurderingen av bestilling «ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III» hadde behov for en ny vurdering. Rapporten er derfor gjennomgått av nye saksbehandlere som har fått i oppgave å kritisk vurdere noen av nøkkelforutsetningene i dokumentasjonen og den helseøkonomiske modellen. I denne reviderte utgaven av metodevurderingsrapporten er det derfor gjort endringer. Enkelte avsnitt er omformulert for å gi en tydeligere fremstilling. Endringer med betydning for rapportens konklusjon er markert i **rødt**. Opprinnelig kapittel 4.2 «Resultater» er slettet i sin helhet. Legemiddelverket har dessuten korrigert forventet antall pasienter, og endrer budsjettberegningene deretter. Små korreksjoner i utforming, språk, e.l. blir ikke omtalt i corrigendum.

Side	Avsnitt	Endring
3	Alvorlighet og helsetap	Legemiddelverket antar (...) et absolutt prognosetap (APT) i overkant av 10 QALY .
	Kostnadseffektivitet	Legemiddelverket har derfor ikke beregnet kostnad-effektbrøken.
	Legemiddelverkets vurdering	Legemiddelverket mener at adjuvant behandling med pembrolizumab kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men det er ikke mulig å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten. Legemiddelverket har dermed ikke kunnet beregne kostnadseffektiviteten.
5	Metode	Legemiddelverket har vurdert nivolumab til adjuvant behandling av stadium III-IV malignt melanom og adjuvant behandling med dabrafenib/trametinib av stadium III malignt melanom med påvist BRAF V600-mutasjon. Basert på tilgjengelig dokumentasjon for alle de tre sakene, var det nødvendig med en ny gjennomgang av denne metodevurderingen.
	Alvorlighet og prognosetap	Legemiddelverket antar (...) et absolutt prognosetap (APT) i overkant av 10 QALY
6	Sikkerhet	Foreliggende datagrunnlag er ikke tilstrekkelig til å anslå størrelsen på en eventuell langtids overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med pembrolizumab.
	Kostnadseffektivitet	Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig å kunne justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt, men dette er ikke mulig i den helseøkonomiske modellen. Dette gjør det vanskelig å beregne en troverdig kostnadseffektivitetsbrøk.
7	Legemiddelverkets vurdering	Legemiddelverket mener at adjuvant behandling med pembrolizumab kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling, men det er ikke mulig å anslå størrelsen på denne overlevelsesgevinsten med tilstrekkelig grad av troverdighet basert på den dokumentasjon som er tilgjengelig. Legemiddelverket kan

		derfor ikke beregne kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlingen med pembrolizumab. Legemiddelverket velger å ikke etablere noen hovedanalyse med tilhørende IKER.
17	Problemstilling	Problemstillingen er oppdatert
18	Pasientgrunnlag	Pasientgrunnlaget er oppdatert
	1.3	Kapittel 1.3 er oppdatert
	1.3	I en annen vurdering av adjuvant behandling for BRAF positive pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, er det beregnet et absolutt prognosetap på 10,2-12,7 QALY. Legemiddelverket finner det sannsynlig at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene ligger rundt/rett over 10 QALY.
24	Nettverksmetaanalyse	Sletting, modellen godtas ikke
	Flatiron-databasen	Sletting, modellen godtas ikke
	Legemiddelverkets vurdering	Omformulering
28	Legemiddelverkets vurdering	Omformulering
29	Legemiddelverkets vurdering	Sletting, ingen sensitivitetsanalyser utføres
36	Første	På grunn av den korte oppfølgingstiden fra KEYNOTE-054 og mangel på OS data har MSD supplert modellen (...).
	Siste	Det er imidlertid (...) i metaanalysen. Ikke-validerte upubliserte statistiske analyser godtas vanligvis ikke som kilder for effektestimater i en helseøkonomisk analyse. De kan heller ikke brukes som validering.
37	Andre	Det er likevel ikke mulig å vurdere hvor stor størrelsen på denne overlevelsesgevinsten vil være.
	Siste (Langtidsestimat for RFS)	Omformulering, punktlisteformat
38	Første (Langtidsestimat for OS)	Omformulering, punktlisteformat
	Andre (parametrisering)	Sletting, ingen beregning av alvorlighet
	Siste (Legemiddelverket mener)	Omformulering, punktlisteformat
39	Siste (3.4.1)	Sletting, ingen sensitivitetsanalyser utføres
40	Legemiddelverkets vurdering	Sletting, modellen brukes ikke
42/43	Legemiddelverkets vurdering	Sletting, ingen sensitivitetsanalyser utføres/ modellen brukes ikke

45	Legemiddelverkets vurdering (4.1)	omformulering, gjentas i kapittel 4.2
		Sletting, modellen aksepteres ikke
		Legemiddelverket påpeker at det er en vesentlig usikkerhet i modellen som følge av manglende overlevelsedata og dermed modelleringen av langtidseffekt og overlevelse (se avsnitt 3.4). Legemiddelverket vurderer at de foreliggende data ikke er tilstrekkelige til å anslå effektstørrelsen og dermed størrelsen på nytten av pembrolizumab sammenlignet med observasjon. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet kostnad per QALY Se ellers avsnitt 4.2 for Legemiddelverkets vurdering av den økonomiske analysen.
	Legemiddelverkets vurdering (4.1.1)	Sletting, ingen sensitivitetsanalyser utføres;
		Som følge av utilstrekkeligheten av data og dermed usikkerhet i modellen, har ikke Legemiddelverket undersøkt perspektiv, (...) i denne rapporten .
47	Kapittel 4.2	Omformuleringer
		(...) en vesentlig svakhet (...) RFS-effekt til OS-effekt. Dette begrenser mulighetene til å undersøke denne parameterens påvirkning på ICER, og bidrar dermed til at størrelsen på usikkerheten rundt dette effektestimater ikke kan utforskes i modellen
		MSD har sammenstilt (...) RFS som prognostisk faktor. Legemiddelverket har ikke tilstrekkelig data til å vurdere om det er en sammenheng mellom RFS og OS, og heller ikke en eventuell størrelse på sammenhengen. Derfor kan ikke Legemiddelverket akseptere modellens resultater. Selv om antagelsen skulle stemme med virkeligheten, er det likevel en stor svakhet at det mangler langtidsdata for både OS og RFS for pembrolizumab (se nærmere kritikk fra Legemiddelverket i avsnitt 3.4), (...).
48	Siste (4.2)	Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser. Dette skyldes at analysens resultater i hovedsak hviler på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. I modellen må man akseptere dette forholdet mellom RFS og OS, med den effektstørrelsen MSD har estimert. Hvorvidt denne antagelsen holder, og om den estimerte effektstørrelsen er sannsynlig, kan etter Legemiddelverkets mening ikke fastslås basert på tilgjengelig dokumentasjon. Legemiddelverket har derfor i denne rapportversjonen heller ikke validert og vurdert MSD sine

		forutsetninger for kostnadene som inngår i modellen slik de er innsendt.
	Legemiddelverkets konklusjon (4.2.1)	Legemiddelverket velger med bakgrunn i de foregående kapitlene å ikke etablere et hovedscenario med tilhørende IKER, da det ikke finnes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med pembrolizumab. Datagrunnlaget som er levert inn, viser at den adjuvante behandlingen har en positiv effekt på RFS. Historiske data og foreløpige data fra denne og andre studier, tyder på at forlenget tid til tilbakefall kan gi forlenget OS. En sannsynlig størrelse på denne effekten er derimot svært vanskelig å estimere med den dokumentasjon som foreligger.
51	Første	(...) absolutte prognosetapet (...) ligger rundt/rett over 10 QALY
	Tredje	Det er likevel vanskelig å vurdere hvor stor størrelsen på denne overlevelsesevinsten vil være. (...) Legemiddelverket mener dette samlet introduserer så stor usikkerhet og så store begrensninger i den helseøkonomiske analysen at en beregning av kostnadseffektiviteten ikke er mulig.
58	Legemiddelverkets vurdering	Sletting, modellen brukes ikke
60	Legemiddelverkets vurdering	Sletting, modellen brukes ikke
63	Første	(...) absolutte prognosetapet (...) ligger rundt/rett over 10 QALY
		Sletting, beregner ikke alvorlighet

ORDLISTE

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

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

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

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

Legemiddelverket har vurdert nivolumab til adjuvant behandling av stadium III-IV malignt melanom og adjuvant behandling med dabrafenib/trametinib av stadium III malignt melanom med påvist BRAF V600-mutasjon, i to andre saker. Både pembrolizumab og nivolumab er PD1-hemmere, og Legemiddelverket har i flere tidligere metodevurderinger konkludert med at det ikke er grunnlag for å si at det foreligger reelle effektforskjeller mellom disse to på indikasjonene som har blitt utredet (2-4). For adjuvant behandling av malignt melanom er ikke den kliniske dokumentasjonen for disse to legemidlene sammenliknbar nok til at man kan gjøre denne antagelsen. Basert på tilgjengelig dokumentasjon for de tre sakene, var det nødvendig med en ny gjennomgang av denne metodevurderingen. Aktuell rapport er derfor en oppdatert utgave av tidligere publisert «Hurtig metodevurdering av Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III».

1.2 MELANOM

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

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det anslås at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser (6). Ifølge tall fra Kreftregisteret har pasienter med melanom

stadium III en relativ 5-årsoverlevelse på 60,9 % og 65 % for henholdsvis menn og kvinner, mens ved fjernmetastatisk sykdom er tilsvarende 5-årsoverlevelse henholdsvis 22,7 % og 39,4 % (5)

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

Legemiddelverket estimerer at det er om lag 200 nye melanom pasienter årlig som er aktuelle for adjuvant behandling, og for de i denne gruppen som har grunnsykdom i stadium III er pembrolizumab en alternativ adjuvant behandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (7-9). Det kan det være nyttig å bruke en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for de aktuelle pasientene. I beregningene av alvorlighetsgrad brukes ofte en økonomisk modell som gir et troverdig QALY anslag for pasienter som mottar komparatorbehandling. Man får da et tall for tapte gode leveår for pasienter som mottar dagens standardbehandling i et livstidsperspektiv. I MSD sitt base case er det beregnet et absolutt prognosetap på ca 12 QALY. I aktuell rapport har ikke Legemiddelverket gjort en økonomisk analyse der dette tallet kan hentes fra, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort beregninger av alvorlighetsgraden i denne saken. Imidlertid har Legemiddelverket behandlet flere andre saker der legemidler til pasienter med malignt melanom er metodevurdert og hvor det er beregnet en alvorlighetsgrad. Disse beregningene tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17,5 QALY (tall oppdatert etter 2019 praksis for utregning) for behandling av avansert melanom. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling for å redusere risikoen for tilbakefall av tumor. Det er dermed logisk at adjuvant behandling etter en fullstendig reseksjon av melanom stadium III vil ha lavere alvorlighetsgrad enn det. I en annen vurdering av adjuvant behandling for BRAF positive pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, er det beregnet et absolutt prognosetap på 11-14 QALY. Legemiddelverket finner det sannsynlig at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene ligger rundt/rett over 10 QALY.

1.4 BEHANDLING AV MELANOM STADIUM III

1.4.1 Behandling med pembrolizumab

- *Indikasjon*

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

- *Virkningsmekanisme*

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

- *Dosering*

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

- *Bivirkninger*

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

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

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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

Inntil nylig er det kun interferon alfa-2b som har vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv (10). Det er dokumentert at adjuvant behandling med interferon alfa-2b kan forlenge tiden til tilbakefall av sykdom, men det foreligger ikke sikker dokumentasjon på at slik behandling er livsforlengende (6). Ifølge norske retningslinjer tilbys derfor ikke adjuvant behandling med interferon alfa-2b rutinemessig til pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis i dag (6). Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Dagens norske retningslinjer tilrår tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III som har utført reseksjon, for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen (6).

1.4.3 Komparator

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

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

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

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

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

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
KEYNOTE-054 (11)	Voksne pasienter med melanom stadium IIIA (>1mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC, som har gjennomgått fullstendig reseksjon (n=1 019).	Pembrolizumab 200mg administrert hver 3. uke.	Placebo	RFS i ITT-populasjonen, RFS i subgruppen med PD-L1-positiv tumor	DMFS, OS
KEYNOTE-006 (12)	Voksne pasienter med inoperabelt stadium III eller IV melanom som har mottatt inntil én tidligere behandling (n=834).	To grupper: -Pembrolizumab 10mg/kg hver 2. uke -Pembrolizumab 10mg/kg hver 3. uke	Ipilimumab	OS	PFS, ORR, DOR
EORTC 18071 (13)	Voksne pasienter med melanom stadium IIIA (>1mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC, som har gjennomgått fullstendig reseksjon (n=951).	Ipilimumab	Placebo	RFS	DMFS, OS

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

Pågående studier

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

2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

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

KEYNOTE-054

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

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

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

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

Nettverksmetaanalyse

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

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

Som beskrevet i Appendiks 2, har ikke Legemiddelverket vurdert den innsendte NMAen inngående i denne saken.

Flatiron-databasen

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

Som beskrevet i Appendiks 3, mener Legemiddelverket det er flere svakheter med datagrunnlaget fra Flatiron-studien, som bidrar med ytterligere usikkerhet i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en vesentlig svakhet med den innsendte analysen at den er sammensatt av dokumentasjon fra relativt mange ulike kilder. I seg selv vil dette bidra med en vesentlig grad av usikkerhet i analysen. Studien KEYNOTE-054 er i utgangspunktet velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, men den korte oppfølgingstiden og de til dels svært umodne resultatene fra studien gjør at usikkerheten forbundet med en helseøkonomisk analyse blir svært stor. Mangel på data for totaloverlevelse er en betydelig svakhet. Det vil være en betydelig grad av usikkerhet i analysen som følge av at dokumentasjonsgrunnlaget for effektestimaterne.

Det henvises til kapittel 3.4.1 for videre redegjørelse.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Medianalderen ved diagnosetidspunktet for melanom (uansett stadium) er stadig økende, og var i perioden 2012–2016 på 65 år. Andelen menn som diagnostiseres med melanom er generelt litt høyere enn andelen kvinner, og kvinner har generelt noe bedre prognoser for langtidsoverlevelse enn menn (14). Omkring halvparten av pasientene som diagnostiseres med melanom har påvist BRAF²-mutasjon (6). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår gjennomsnittsalderen på pasienter med melanom med lymfeknuteinvolvering som gjennomgår fullstendig reseksjon til å være omtrent 60 år.

Med melanom stadium III, menes alle tilfeller av melanom hvor det har oppstått metastase i én eller flere regionale lymfeknuter, ikke medregnet satellitter³ eller in-transit-metastaser⁴. Videre deles sykdommen inn i undergruppene IIIA, IIIB, og IIIC, hvor pasienter med melanom stadium IIIB og IIIC generelt har dårligere prognose enn pasienter med melanom stadium IIIA (6).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

KEYNOTE-054-studien inkluderte voksne pasienter med melanom med påvist spredning til regionale lymfeknuter. Studien inkluderte pasienter med melanom stadium IIIA, forutsatt at minst én mikrometastase var større enn 1 mm i diameter, og stadium IIIB og IIIC, begge sistnevnte uten in-transit-metastaser. Rekrutteringen av pasienter med melanom stadium IIIA var begrenset slik at disse pasientene ikke skulle utgjøre mer enn 20 % av den totale pasientpopulasjonen. Alle pasientene måtte ha gjennomført komplett regionalt lymfeknutetoalett⁵ innen 13 uker før behandlingsstart. Pasienter med melanom på slimhinner eller øye ble ekskludert fra studien.

Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 er vist i Tabell 2.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

³ Tumor som ligger innenfor en radius på 2 cm fra primærtumor.

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

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

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 (11).

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

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

[†] Data were from electronic case-report forms.

[‡] One patient with in-transit metastases or satellites and without metastatic nodes was included in this subgroup.

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

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

Pasientene i studien ble randomisert i 1:1-forhold til å motta adjuvant behandling med enten pembrolizumab eller placebo. Pasientene ble stratifisert etter sykdomsstadium (IIIA, IIIB, IIIC med 1–3 positive lymfeknuter eller IIIC med 4 eller flere positive lymfeknuter) og geografisk region. Inndelingen i sykdomsstadier ble gjort i henhold til 7. utgave av American Joint Committee on Cancer (AJCC) sine kriterier (15).

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

KEYNOTE-054-studien utført på pasientene i Tabell 2 utgjør hovedgrunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Pasientkarakteristika som går inn i modellen er vist i Tabell 3.

Tabell 3: Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen.

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

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

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

Legemiddelverkets vurdering

Innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med tyder på at studiepopulasjonen i KEYNOTE-054 generelt er representativ for den forventede pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Klinikerne påpeker likevel at gjennomsnittsalderen i studien var noe lavere enn i den norske pasientpopulasjonen, og at pasientene i KEYNOTE-054 generelt kan ha hatt noe mer alvorlig sykdom, med en høyere andel pasienter i sykdomsstadium IIIB og IIIC, enn det som er forventet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at dette sannsynligvis er en konsekvens av at andelen pasienter med melanom stadium IIIA ble begrenset til å ikke overstige 20 % av den totale studiepopulasjonen i KEYNOTE-054. Etersom det er kjent at pasienter med melanom stadium IIIB og IIIC generelt har dårligere prognose, med kortere tid til første tilbakefall av sykdom enn pasienter med stadium IIIA (16), kan dette føre til at den modellerte tiden til tilbakefall potensielt kan være noe konservativ sammenlignet med tilsvarende for den norske pasientpopulasjonen.

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

Gjennomsnittsalderen på studiepopulasjonen i KEYNOTE-054 (54 år) er noe lavere enn den estimerte gjennomsnittsalderen på den forventede norske pasientpopulasjonen, som er estimert å være omtrent 60 år. Dette samsvarer med en svensk kohortstudie av pasienter med melanom publisert i 2016, hvor gjennomsnittsalderen blant pasienter med melanom stadium III var 60,6 år (17). Ekspertene i Legemiddelverket har konferert med anslår at pasienter aktuelle for adjuvant behandling ved melanom er omtrent 60 år

3.2 INTERVENSJON

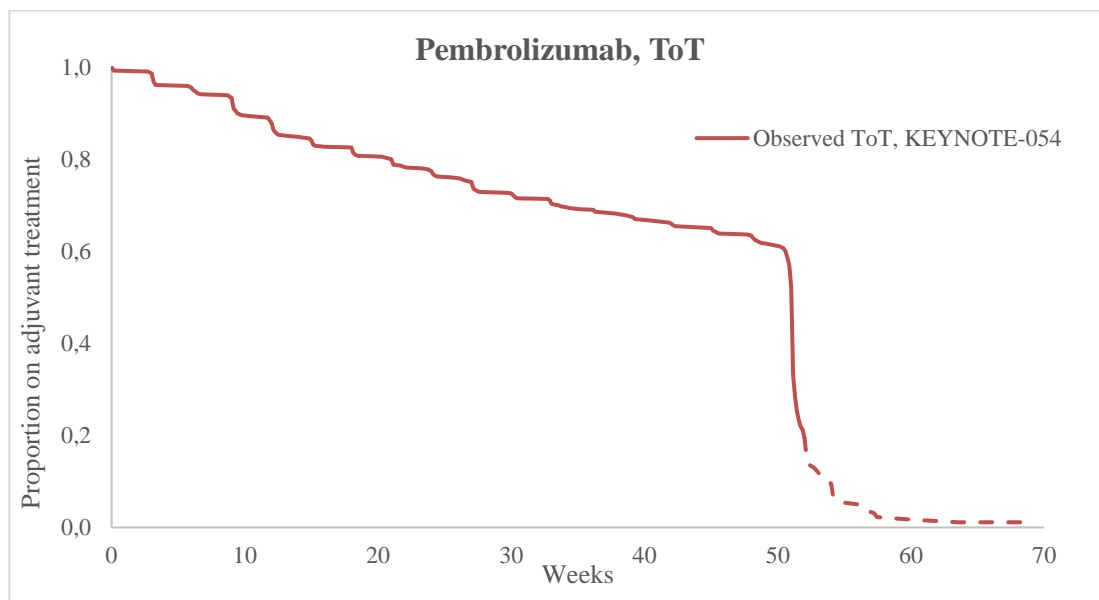
Norsk klinisk praksis

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

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

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

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



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

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

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

Legemiddelverkets vurdering

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

Legemiddelverket mener den modellerte behandlingstiden vil gjenspeile bruken i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det har lenge kun vært interferon alfa-2b som har vært godkjent til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv (10). Det er dokumentert at adjuvant

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

De siste årene har det imidlertid kommet flere alternative behandlingsmuligheter for melanom i adjuvant setting etter reseksjon. I 2018 fikk nivolumab (Opdivo) godkjent markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonen monoterapi til adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon (18). I 2018 fikk kombinasjonen dabrafenib/trametinib (Tafinlar/Mekinist) godkjent MT til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon (19). Ingen av disse nye behandlingsmulighetene har blitt vurdert av Beslutningsforum og tatt i bruk i norsk klinisk praksis foreløpig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

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

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

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

Legemiddelverkets vurdering

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

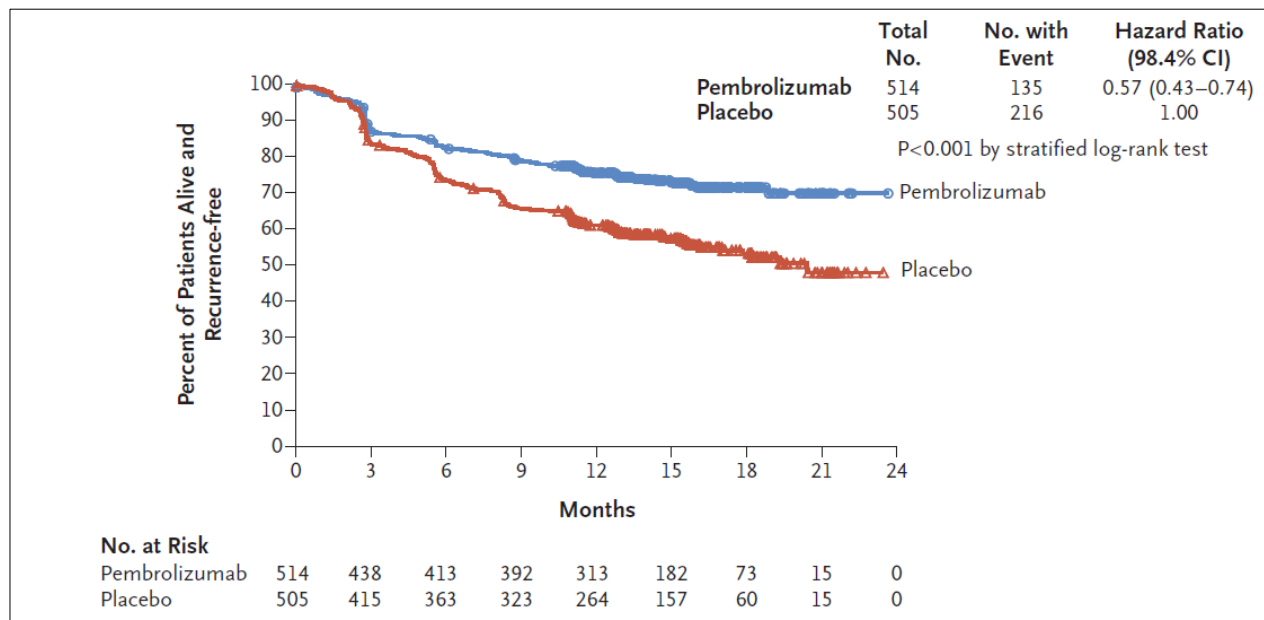
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt: Tilbakefallsfri overlevelse

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



Figur 2: Kaplan-Meier-estimat av tilbakefallsfri overlevelse (ITT-populasjonen) i KEYNOTE-054 (11).

Sekundært endepunkt: Fjernmetastasefri overlevelse

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

Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse

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

Innsendt modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en Markov-modell med fire stadier. Effekten som ligger til grunn for overgangssannsynlighetene ut av hvert stadium i modellen er beskrevet under. For nærmere beskrivelse av strukturen i den helseøkonomiske modellen, se kapittel 4.1. Overgangssannsynlighetene er basert på data på pasientnivå fra KEYNOTE-054 (Tabell 4), supplert med eksterne datakilder i de tilfeller hvor data fra KEYNOTE-054 er mangelfulle/fraværende.

Tabell 4: Sykdomsstatus for ITT-populasjonen i KEYNOTE-054 ved data cut-off (oktober, 2017).

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

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

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

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

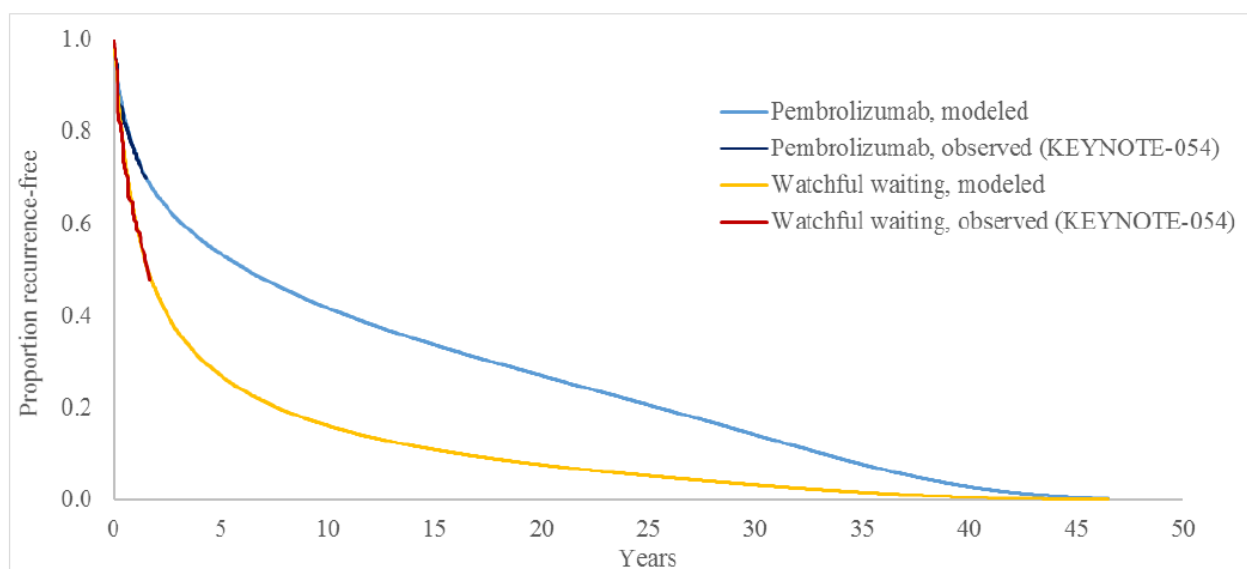
I MSD sitt base case er de årsaksspesifikke overgangssannsynlighetene estimert basert på parametriske modeller som er tilpasset separat til begge studiearmene. Seks ulike parametriske funksjoner ble vurdert for å modellere overgangene fra RF til LR og RF til DM i hver studiearm; eksponensiell, Weibull,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

- Tilpasning basert på bruttovarians («mean squared error» - MSE), for å vurdere tilpasning av den estimerte RFS-kurven i modellen sammenlignet med den observerte KM-kurven for RFS i KEYNOTE-054.
- Visuell vurdering av tilpasningen av den estimerte kurven sammenlignet med den observerte KM-kurven fra KEYNOTE-054.
- Klinisk troverdighet av langtidsestimatene. For å vurdere dette ble de estimerte langtidsprosjeksjonene for placeboarmen i modellen sammenlignet med placeboarmen fra studien EORTC 18071 (CA 184029) – en fase 3-studie som sammenlignet adjuvant behandling med ipilimumab med placebo for pasienter med melanom stadium III som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon. De estimerte kurvene for RFS, DMFS og OS i komparatorarmen i modellen ble sammenlignet med de observerte dataene for disse utfallsmålene etter 5 år i placeboarmen i EORTC 18071 (CA 184029).

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

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

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



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

Overganger fra lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastatisk sykdom og død

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

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

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

Overganger fjernmetastatisk sykdom til død

Siden svært få pasienter var døde ved data cut off i KEYNOTE-054, er overgangssannsynligheten fra DM → død avhengig av hvilken førstelinjebehandling pasientene får i dette modellstadiet. For pasienter som behandles med pembrolizumab som førstelinjebehandling ved DM er overgangssannsynligheten basert på observerte data fra studien KEYNOTE-006, mens effekten av andre aktuelle førstelinjebehandlinger er basert på en NMA (beskrevet i Appendiks 2). Den nøyaktige overgangssannsynligheten avhenger av hvordan pasientene fordeler seg mellom de ulike førstelinjebehandlingene i de to studiearmene. I sitt base case antar MSD at pasientene har nøyaktig samme fordeling mellom de ulike førstelinjebehandlingene i begge armer, som medfører samme overgangssannsynlighet for å gå fra DM → død i begge armer. Pasientfordelingen mellom førstelinjebehandlingene i MSDs base case (Tabell 5) er basert på britiske markedsandeler for de ulike behandlingsregimene av metastatisk melanom.

Tabell 5: Markedsandeler av ulike førstelinjebehandlinger av metastatisk melanom i MSD sitt base case.

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

Ved å legge markedsandelene i tabellen over til grunn, blir forventet tid til neste behandlingslinje for DM og forventet tid til død i begge armer som vist i Tabell 6. Tid til neste behandlingslinje for metastatisk sykdom brukes både for å beregne behandlingstkostnader for neste behandlingslinje, samt for å beregne gjennomsnittlige QALYs i dette modellstadiet, ettersom pasientene har lavere nyttevekter etter sykdomsprogresjon (se kapittel 3.4.3).

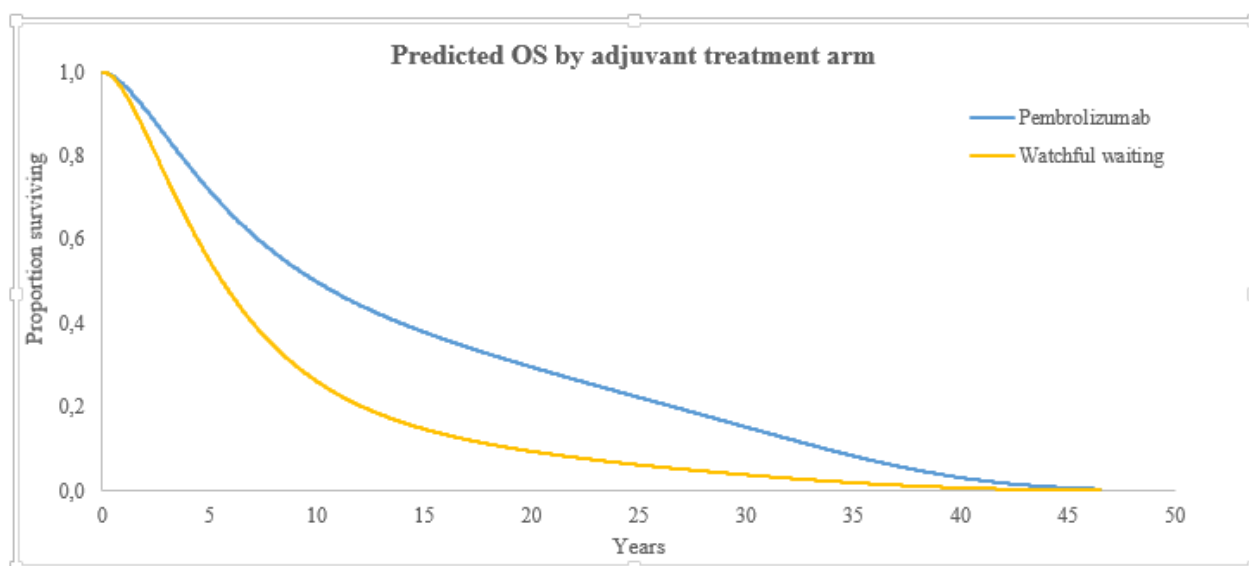
Tabell 6: Forventet tid til sykdomsprogresjon og død i modellstadiet DM, samt overgangssannsynlighet for DM død i MSD sitt base case.

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

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

Totaloverlevelse

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



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

Legemiddelverkets vurdering

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

- En publisert metaanalyse av Suciú et al fra 2018, som undersøkte RFS som surrogat for OS ved adjuvant behandling med interferon for pasienter med melanom stadium II–III som har gjennomført reseksjon (20).
- En poster fra en upublisert statistisk analyse som blant annet undersøkte forholdet mellom RFS/DMFS og OS i studien EORTC 18071 (CA184029), hvor adjuvant behandling med ipilimumab ble sammenlignet med placebo.
- En poster fra en upublisert metaanalyse som estimerte forholdet mellom RFS og OS mht. behandlingseffekten i høyrisiko pasienter med melanom.

Metaanalysen til Suciú et al antyder at RFS er et valid surrogat for OS ved adjuvant behandling med interferon. Metaanalysen fant at en HR for RFS på 0,77 eller lavere sannsynligvis ville medføre en innvirkning på forlenget tid til død (20). I studien EORTC 18071 ble det funnet at også adjuvant behandling med sjekkpunkthemmeren ipilimumab ga forlenget tid til tilbakefall sammenlignet med placebo, og at denne effekten også ga utslag på forlenget tid til død, med en rapportert 5-årsoverlevelse på 65,4 % i ipilimumab-armen mot 54,4 % i placeboarmen (HR: 0,72; 95,1 % KI, 0,58–0,88; P=0,001) (21). I en poster av forholdet mellom RFS og OS i denne studien, ble det estimert at forholdet er lignende det som ble observert i metaanalysen til Suciú et al. I den siste posteren av en metaanalyse Legemiddelverket fikk tilsendt, blir det konkludert med at analysen antyder at RFS har god prediksjonsevne for OS for den aktuelle pasientpopulasjonen, med et forhold som er omtrent 1:1. Det er imidlertid ikke beskrevet i posteren hvilke(n) type(r) adjuvant behandling som ble benyttet i studiene som var inkludert i metaanalysen. Ikke-validerede upubliserte statistiske analyser godtas vanligvis ikke som kilder for effektestimater i en helseøkonomisk analyse. De kan heller ikke brukes som validering. Studien COMBI-AD, en dobbelblindet randomisert kontrollert fase III-studie hvor adjuvant behandling med dabrafenib og trametinib ble sammenlignet med placebo for BRAF-mutasjonspositive pasienter med melanom stadium III som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon. Etter en median oppfølgingstid på 2,8 år ble det i denne studien observert at forlenget tid til tilbakefall resulterte i forlenget tid til død, med en 3-årsoverlevelse på 86 % og 77 % for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen i studien (HR for død: 0,57; 95 % KI, 0,42–0,79) (22).

Legemiddelverket mener resultatene fra Suciú et al ikke kan overføres til KEYNOTE-054, ettersom metaanalysen omfatter et annet behandlingsprinsipp (interferoner) som heller ikke er i bruk i norsk klinisk praksis, og de inkluderte studiene er alle publisert før 2008, og det har skjedd store fremskritt i både kirurgiske teknikker og i påfølgende legemiddelbehandling (dvs. ved fjernemetastatisk sykdom) de siste 10 årene. I studien EORTC 18071 er det demonstrert at adjuvant behandling med ipilimumab, som i likhet med pembrolizumab virker ved å aktivere immunforsvaret, gir forlenget tid til både tilbakefall (uavhengig av type), fjernmetastatisk sykdom og død, sammenlignet med placebo (21).

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

Resultatet av den helseøkonomiske analysen drives i all hovedsak av tiden som tilbringes i stadiet RF. Overgangene ut av dette modellstadiet er basert på data fra KEYNOTE-054, som ekstrapoleres utover den observerte studieperioden separat for overgangen til stadiene LR og DM. Det er totalt 36 ulike kombinasjoner av funksjonsformer for ekstrapolering av overgangene fra RF til LR og DM i den helseøkonomiske modellen, og hver eneste av disse kombinasjonene påvirker forløpet gjennom hele modellen fra RF til død. Det er derfor svært utfordrende å vurdere alle de mulige kombinasjonene av funksjonsformer. I sitt base case har MSD valgt å bruke funksjonsformen Gompertz for å modellere overgangen fra RF → LR og generalisert gamma for å modellere overgangen fra RF → DM for begge armer. MSD argumenterer med at denne kombinasjonen har lav MSE (rangert som nr. 4 av 36 for pembrolizumab-armen, og nr. 1 av 36 for placeboarmen), god visuell tilpasning til de observerte KM-data fra KEYNOTE-054, og produserer effektestimater for placeboarmen i modellen som samsvarer godt med placeboarmen i studien EORTC 18071.

I EORTC 18071 var observert RFS, DMFS og OS i placeboarmen etter 5 år henholdsvis 30,3 %, 38,9 % og 54,4 %. I MSD sitt base case er de tilsvarende andelene for placeboarmen henholdsvis 27,2 %, 30,2 % og 55,2 %. Legemiddelverket mener langtidsestimaterne for RFS i placeboarmen er underestimert:

- RFS i basecase stemmer godt med observert RFS for placeboarmen i EORTC 18071 fram til år 5 (27 %)
- Metaanalysen av adjuvant behandling med interferon viser 35,2 og 30 % 5- og 10-års RFS i placeboarmene (20)
- MSD estimerer RFS ved år 10 og 20 til henholdsvis 16 og 7,6 %, selv om foreløpige data fra EORTC 18071 viser at KM-kurvene flater ut ved år 3-4. EORTC-observasjonene i tråd med historiske data som sier at 80 % av residiv kommer i løpet av de første tre årene etter reseksjon (13)

Legemiddelverket mener også at langtidsestimaterne for OS i placeboarmen er underestimert:

- OS-data er ikke tilgjengelig og estimeres i basecase til 55,2 % i år 5
- Kreftregisteret opplyser at 5-års OS var 60,9 og 65,0 % for henholdsvis menn og kvinner i perioden 2013-2017 (5)
- SEER-databasen viser at i perioden 2000-2014 var 5 og 10-års overlevelsen 62,7 og 54,1 % (23)

Parametriseringskombinasjonen Gompertz/Gompertz gir de mest realistiske langtidsestimater for RFS og OS for placeboarmen, kombinert med svært god matematisk tilpasning. Denne estimerer 5 og 10 års RFS til henholdsvis 31 % og 26 %, mens estimert OS blir henholdsvis 57 % og 33 %. Langtidsestimater av OS blir imidlertid fortsatt lavere enn det som er forventet i klinisk praksis. Til tross for mer troverdige langtidsestimater for placeboarmen, forkaster MSD denne kombinasjonen da den fører til at effektestimater for pembrolizumab-armen i modellen ikke er klinisk plausible. Legemiddelverket mener de umodne effektdataene som brukes i modellen fører til svært usikre langtidsestimater. Vi finner det problematisk at den helseøkonomiske modellen produserer såpass konservative langtidsestimater for placeboarmen, noe som gir en kunstig stor effektforskjell mellom intervensjons- og kompartorarmen.

Data for tiden pasientene tilbringer i modellstadiet LR var ikke tilgjengelig fra KEYNOTE-054 og er derfor basert på RWE innhentet fra Flatiron-registeret. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med mener det er vanskelig å vurdere om disse estimatene framstår som rimelige. Kostnader, nyttevekter og overgangssannsynlighetene for å bevege seg ut av dette modellstadiet er modellert likt for begge armer i modellen, men pasientene i pembrolizumab-armen i modellen tilbringer generelt lengre tid i modellstadiet RF før de går over til LR enn pasientene i placeboarmen. En litt større andel av pasientene i pembrolizumab-armen enn i placeboarmen dør derfor som følge av normal bakgrunnsdødelighet for sin aldersgruppe mens de ennå er tilbakefallsfrie. Kun 2 % og 5 % av de totale udiskonterte leveårene til pasientene i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen i MSD sitt base case tilbringes i dette stadiet, og tiden her har liten innvirkning på resultatet av analysen.

Tiden fra fjernmetastatisk sykdom inntreffer til død i modellen er basert på data fra studien KEYNOTE-006, samt en NMA, slik at effekten av behandlingen i modellstadiet DM er basert på et vektet gjennomsnitt av hvilken førstelinjehandling pasientene i hver arm mottar.

MSD legger i sitt basecase til grunn at fordelingen av behandling i DM-stadiet er lik for pasientene i begge armer. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med samsvarer den antatte fordelingen på de ulike førstelinjehandlingene dårlig med norsk klinisk praksis, og de er usikre på om pasienter som har fått adjuvant behandling med pembrolizumab tidligere i sykdomsforløpet også vil være aktuelle for behandling med immunterapi ved fjernmetastatisk sykdom. Ifølge klinikerne vil først og fremst pasienter som har respondert godt på den adjuvante behandlingen, dvs. pasienter som har et langt intervall fra avslutning av adjuvant behandling til tilbakefall inntreffer, være aktuelle for re-behandling med immunterapi. Den ene kliniker anslår at det muligens burde gå opp mot ett år fra adjuvant behandling avsluttes til fjernmetastaser oppstår for at re-behandling med immunterapi skal være aktuelt.

Legemiddelverket mener det er en vesentlig grad av usikkerhet i effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen knyttet til at

- dataene fra KEYNOTE-054 er umodne, og MSD benytter mange ulike kilder for å informere effektestimaterne i modellen
 - resultatet av den helseøkonomiske analysen i all hovedsak drives av RFS fordi OS-data mangler
- Selv om dataene fra KEYNOTE-054 demonstrerer en vesentlig gevinst mht. RFS ved adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling på relativt kort sikt, er det svært vanskelig å si noe om hvordan den relative effektgevinsten vil se ut på lang sikt. MSD opplyser at oppdaterte RFS- og OS-data fra KEYNOTE-054 ikke vil foreligge før anslagsvis 2023.

Ved å endre på de parametriserte forløpskurvene for RFS i modellen endrer også resultatet av analysen seg vesentlig. Noen funksjonsformer gir en vesentlig økning i IKER, men disse resulterer også i forløpskurver for placeboarmen som samsvarer dårlig med den forventede prognosen. Parametriseringsalternativene for RFS som i størst grad gir samsvar mellom forløpskurver for RFS og OS for pasientene i placeboarmen i modellen og det som er observert i klinikken, gir, ifølge MSD, forløpskurver som er i overkant optimistiske for pembrolizumab-armen.

Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten for effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen gjør det vanskelig å konkludere hvilke estimater som burde legges til grunn i en hovedanalyse.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

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

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

Innsendt modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 eller høyere som rammet ≥ 5 % (uansett grad) i minst én av studiearmene i KEYNOTE-054. I tillegg ble diaré av grad 2 eller høyere inkludert, basert på de forventede kostnadene forbundet med å håndtere denne bivirkningen, selv ved grad 2. Frekvensen av hver enkelt bivirkning, samt varighet av dem, som inngår i modellen er basert på KEYNOTE-054. Alle bivirkningene, inkludert frekvens og varighet, som inngår i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 7. Både kostnader og nytte tap knyttet til bivirkninger er inkludert i MSDs hovedanalyse.

Tabell 7: Insidens og varighet av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen.

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

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener sikkerhetsprofilen til pembrolizumab som ble observert i KEYNOTE-054 samsvarer godt med det som er observert i andre kliniske studier og klinisk praksis. Det var likevel en noe lavere frekvens av bivirkninger av grad 3+ i pembrolizumab-armen i KEYNOTE-054 enn det som har vært tilfelle i andre kliniske studier av pembrolizumab til behandling av melanom (12). Det er foreslått at dette er en konsekvens av at pasientpopulasjonen i KEYNOTE-054 generelt er yngre og ved bedre helse enn i andre studier, samt at siden de har kirurgisk fått fjernet tumorene i kroppen kan pasientene anses som presumptivt friske inntil tilbakefall av sykdommen eventuelt skulle forekomme.

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

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

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

Innsendt modell

Nytttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er hovedsakelig basert på EQ-5D-data innhentet fra KEYNOTE-054, bortsett fra nyttevektene i stadiet DM post progresjon, som er hentet fra

litteraturen. Ifølge MSD skyldes dette mangel på data for pasienter i dette stadiet. Modellen benytter samme nyttevekter for pasientene i begge behandlingsarmer. Nytttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen, er vist i Tabell 8.

Tabell 8: Nytttevekter fordelt på stadium i den helseøkonomiske modellen (britiske tariffier)..

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Recurrence-free (without toxicity)	0,870	KEYNOTE-054
Locoregional recurrence	0,830	KEYNOTE-054
Distant metastases (pre-progression)	0,775	KEYNOTE-054
Distant metastases (post-progression)	0,590	Beusterien et al. (24)

Nytttevektene som benyttes i stadiet DM i modellen, er beregnet som et vektet gjennomsnitt av nyttevektene pre- og post-progresjon, basert på den estimerte andelen tid som tilbringes progresjonsfri i DM-stadiet. Forholdet mellom PFS og OS i DM-stadiet er estimert basert på markedsandelene til de ulike behandlingsregimene ved fjernmetastatisk sykdom, og effekten av disse regimene er basert på den innsendte NMAen. Disse nyttevektene vil derfor endres ved å justere på forutsetningene vedrørende rebehandling med pembrolizumab og/eller egnethet for immunterapi etter adjuvant behandling for pembrolizumab-armen i modellen (se kapittel 3.4.1). I MSD sitt base case antas det at alle pasienter i pembrolizumab-armen er aktuelle for behandling med immunterapi («IO-eligible»), uavhengig av tidspunkt for tilbakefall av sykdommen. Dette medfører at det vektete gjennomsnittet av nyttevektene som benyttes i DM-stadiet i modellen er likt for begge armer i MSDs base case, satt til en verdi på 0,691 (Tabell 9).

Tabell 9: Samlet nytte ved fjernmetastatisk sykdom i den helseøkonomiske modellen, basert på vektet gjennomsnitt av nytteverdier før og etter progresjon og egnethet for «re-challenge» med pembrolizumab og behandling med immunterapi.

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

Nyttetap som følge av bivirkninger av grad 3+ ble beregnet basert på en regresjonsanalyse av EQ-5D-data på pasientnivå fra KEYNOTE-054. Nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen tar hensyn til frekvensen av bivirkningene og den observerte varigheten av de ulike bivirkningene. Nyttetapet blir kun beregnet for det tilbakefallsfrie stadiet i modellen, og inkluderes som et éngangstap i den første behandlingssyklusen. Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Totalt nyttetap som følge av bivirkninger i modellen.

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

Den helseøkonomiske modellen inneholder også et nyttetap knyttet til pasientens alder. Dette nyttetapet er basert på en regresjonsalgoritme publisert av Ara et al (25), som er en lineær regresjonsmodell som gir et nyttetap basert på pasientenes alder, kvadratet av alder og kjønn. Det totale aldersrelaterte nyttetapet per behandlingsarm som inngår i MSDs base case er vist i Tabell 11.

Tabell 11: Totalt aldersrelatert nyttetap i modellen.

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

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke i den innsendte helseøkonomiske analysen at nyttevektene i hovedsak er innhentet direkte fra KEYNOTE-054-studien. Nyttevektene for helsetilstanden DM post-progresjon er hentet fra litteraturen, og Legemiddelverket vil påpeke at denne nyttevekten (0,590) er vesentlig lavere enn det som har vært benyttet i tidligere metodevurderinger av behandlinger rettet mot pasienter med melanom med fjernmetastaser. I metodevurderingene av pembrolizumab, nivolumab og kombinasjonen nivolumab/ipilimumab, alle til førstelinjebehandling av pasienter med avansert melanom, var nyttevektene som ble benyttet for pasienter etter progresjon henholdsvis 0,70, 0,728 og 0,767 (2, 26, 27).

Nyttetapet knyttet til bivirkninger er svært lavt i MSD sitt base case (Tabell 10). Dette skyldes at frekvensen av bivirkninger av grad 3+ som ble observert i KEYNOTE-054 var relativt lav, noe som sannsynligvis er knyttet til at behandlingsperioden er tidsavgrenset (inntil ett år). Legemiddelverket mener det er en svakhet i modellen at det kun er inkludert nyttetap i forbindelse med adjuvant behandling etter reseksjon i modellen, og ikke for behandlingene som administreres senere i sykdomsforløpet. Siden det er sannsynlig at behandlingene som vil bli benyttet ved avansert sykdom vil være noe ulike avhengig av om pasientene har fått adjuvant behandling med pembrolizumab eller ikke, kan inkludering av bivirkninger (nyttetap og kostnader) ved avansert sykdom potensielt ha noe innvirkning på resultatet av analysen. Legemiddelverket vurderer likevel at det er sannsynlig at denne innvirkningen ikke ville vært av en vesentlig størrelse.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer også et aldersrelatert nyttetap, som medfører økt tap av nytte jo eldre pasientene i modellen blir. I MSD sitt base case er nyttetapet i pembrolizumab-armen mer enn

dobbelt så stort som i placeboarmen (Tabell 11). Dette skyldes at pasientene i placeboarmen i modellen generelt dør tidligere enn pasientene i pembrolizumab-armen, og innhenter dermed et lavere nyttetap knyttet til høy alder enn pasientene i pembrolizumab-armen. Legemiddelverket mener startalderen i modellen skulle vært endret fra 54 til 60 år. Dette fører til at nyttetapet blir noe redusert for begge armer i modellen, siden bakgrunsmortaliteten i større grad gjør seg gjeldende ettersom pasientene i modellen er eldre, som igjen veier opp for det aldersrelaterte nyttetapet.

4 ØKONOMISK ANALYSE

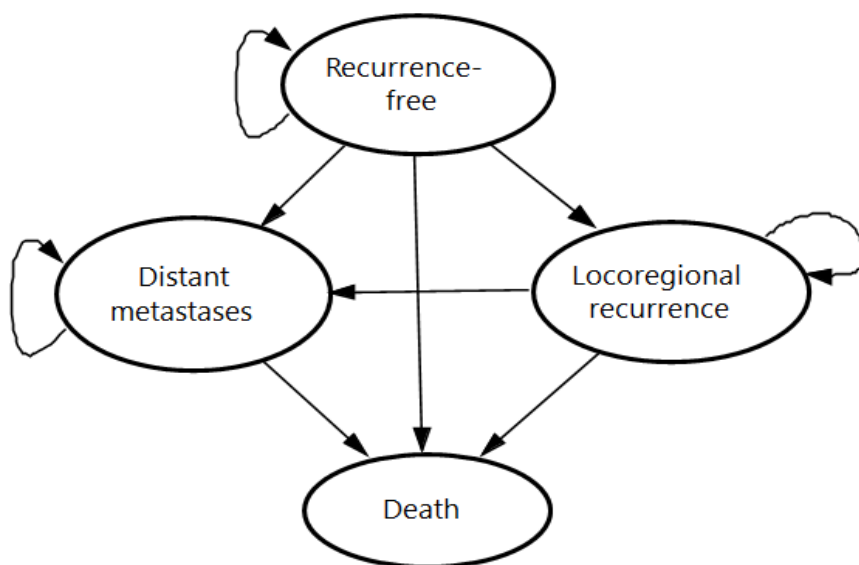
I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab med ingen behandling.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

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

Figur 5: Modellskisse



Kilde: Innsendt modell fra MSD

Pasientene beveger seg mellom tilstandene i modellen på bakgrunn av overgangssannsynligheter som er basert på ulike kilder, i hovedsak KN-054, men også dødelighetstabeller, Flatiron databasen, en nettverksmetaanalyse og KEYNOTE-006. Overgangen til de tre tilstandene (LR, DM og død) fra RF er estimert ved competing risk/multi-state modeling (28) slik at for hver tilstand er øvrige hendelser håndtert som sensurerte i forløpsanalysen. MSD har videre benyttet denne årsaksspesifikke informasjonen til å beregne de tilsvarende overgangssannsynlighetene i modellen som er skissert over. MSD baserer seg i stor grad på litteratur (29-31).

Det er benyttet en sykluslengde på én uke som følge av ulike behandlingsintervaller for å kunne modellere behandlingens kostnader presist. MSD har validert modellen internt ved å kontrollere at den gir logiske resultater, og at den stemmer overens med effekt-dataene som går inn i modellen. Ekstern

validering ble gjort for placebo-armen mot adjuvant ipilimumab (21). Det er gjort half-cycle korleksjon og resultatene er rapportert både aggregert over hele analyseperioden og separat for de ulike helsetilstandene.

Legemiddelverkets vurdering

Modell-typen er i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse.

Overgangssannsynlighetene fremkommer ved competing risk/ multi-state modeling. Vanlige statistiske tester som AIC av de parametriske fremskrivningene er ikke hensiktsmessige ved competing risk (29), og vurderingen av forløpene er derfor basert på bruttovarians (MSE), klinisk og visuell vurdering.

Legemiddelverket påpeker at det er en vesentlig usikkerhet i modellen som følge av manglende overlevelsesdata og dermed modelleringen av langtidseffekt og overlevelse (se avsnitt 3.4).

Legemiddelverket vurderer at de foreliggende data ikke er tilstrekkelige til å anslå effektstørrelsen og dermed størrelsen på nytten av pembrolizumab sammenlignet med observasjon. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet kostnad per QALY. Se ellers avsnitt 4.2 for Legemiddelverkets vurdering av den økonomiske analysen.

4.1.1 Analyseperspektiv

MSD sin basecase-analyse er gjort i en form for et utvidet helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader. Både kostnader og helsenytte er diskontert med 4% per år iht. Legemiddelverkets retningslinjer (32). MSD har valgt en tidshorisont som tilsvarer en levetid på 100 år for kohorten som modelleres, dvs. at tidshorisonten settes avhengig av startalder i modellen (100-startalder).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener MSD sine valg er i overensstemmelse med Legemiddelverkets retningslinjer (32). Som følge av utilstrekkeligheten av data og dermed usikkerhet i modellen, har ikke Legemiddelverket undersøkt perspektiv, diskonteringsrater og tidshorisonten nærmere i denne rapporten.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader i adjuvant setting

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

fikk den i studien. Resultatene presenteres også med oppdatert pris lik LIS AUP. Det er ingen legemiddelkostnad for komparator ettersom dette er «ingen behandling»/observasjon.

Administrasjonskostnader

Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling med pembrolizumab på 1 312 NOK per infusjon basert på en fullstendig metodevurdering fra Kunnskapssenteret (33).

Sykdomshåndtering/behandling og monitorering

MSD har basert seg på ulike kilder for estimatene på ressursbruken tilknyttet tilstandene i modellen. For RF og LR er anslag på ressursbruk basert på data fra Larkin (34) sammenstilt med "Nasjonalt handlingsprogram" (6). Kirurgi er fordelt etter type fra data fra KN-054. For tilstanden DM er det ytterligere skilt mellom DM pre-progresjon og post-progresjon. Det er også estimert en engangskostnad tilknyttet overgangen til tilstanden DM. Etterfølgende behandling er basert på ressursbruk hentet fra NICE sin STA av ipilimumab (35). Enhetskostnadene tilknyttet de ulike ressurselementene som inngår i sykdomshåndteringen er i hovedsak basert på DRG-vektorer fra ISF 2018 (36), satser for poliklinisk radiologi (37), normaltariffen 2017-2018 (38) og Norsk sykepleierforbund (39).

Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er basert på kostnaden som ble benyttet i metodevurderingen av pembrolizumab for avansert melanom (26), og deretter KPI-justert til 2017 basert på tall fra SSB (40). Denne er satt til 50 728 NOK i denne saken.

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

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

Bivirkninger

Det er inkludert kostnader og nyttetape tilknyttet bivirkninger i modellen, se avsnitt 3.4.2. De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er diaré (grad 2+) og grad 3+ bivirkninger med en frekvens (for alle grader) på $\geq 5\%$ i KEYNOTE-054. I kostnadsberegningen for bivirkninger i modellen inkluderes derfor diaré, hyperthyroidisme, fatigue, Alanine aminotransferase increased, arthralgia, hodepine og dyspnoea. Kostnadene er basert på relevante DRG'er. I modellens resultater rapporteres

totalkostnaden for bivirkninger å være 1 163 NOK og 626 NOK i gjennomsnitt per pasient for henholdsvis pembrolizumab og BSC.

Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver behandlingsarm i MSD sitt base case er oppsummert i Tabell 12.

Tabell 12: Samlede kostnader per pasient i hver behandlingsarm i MSD sitt base case (maks. AUP, eks. mva). Diskonterte tall,

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

4.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Modell-typen er i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse. I onkologi ligger ofte forløpsanalyse til grunn for AUC-modeller. MSD mener dette ikke var hensiktsmessig her da det var behov for flere mellom-tilstander, LR og DM, og ikke kun de «vanlige» tilstandene (PFS, OS) som normalt ligger til grunn for AUC-modeller. MSD har likevel basert seg på forløpsanalyse da modellens overgangssannsynligheter fremkommer ved competing risk/ multi-state modeling. Denne fremgangsmåten er beskrevet i litteraturen, men er ikke vanlig ved innsending til Legemiddelverket. Vanlige statistiske tester som AIC av de parametriske fremskrivningene er ikke hensiktsmessige ved competing risk (29), og vurderingen av forløpene er derfor basert på bruttovarians (MSE), klinisk og visuell vurdering. Legemiddelverket finner det er noe uklart i hvilken grad denne måten å modellere på vil skille seg vesentlig fra andre typer modellering. Dette er undersøkt noe i litteraturen (29-31), men er utfordrende å skulle vurdere grundigere uten flere modeller som er utviklet parallelt for samme formål. Legemiddelverket har ikke gått grundig inn i validering av modellen og har ikke vurdert den for bruk i fremtidige metodevurderinger. Mange av modellens input kan endres i Excel, og modellen er relativt transparent- Likevel er det en vesentlig svakhet at det ikke er mulig å justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt. Dette begrenser mulighetene til å undersøke denne parameterens påvirkning på IKER, og bidrar dermed til at størrelsen på usikkerheten rundt dette effektestimateret ikke kan utforskes i modellen.

MSD har sammenstilt effekt-data fra ulike kilder ettersom data, spesielt for overlevelse, er umodne, og modellens resultater er i stor grad et resultat av en antagelse om RFS som prognostisk faktor. Legemiddelverket har ikke tilstrekkelig data til å vurdere om det er en sammenheng mellom RFS og OS, og heller ikke en eventuell størrelse på sammenhengen. Derfor kan ikke Legemiddelverket akseptere modellens resultater. Selv om antagelsen skulle stemme med virkeligheten, er det likevel en stor svakhet at det mangler langtidsdata for både OS og RFS for pembrolizumab (se nærmere kritikk fra Legemiddelverket i avsnitt 3.4), og dette tilfører en vesentlig usikkerhet i modellen og dermed modelleringen av langtidseffekt og overlevelse. Til tross for at data fra ulike kilder er lagt fram for å forsøke å estimere OS, mener Legemiddelverket at en ikke kan se vekk fra det grunnleggende problemet at det ikke er kliniske studiedata for OS ved adjuvant behandling med immunterapi tilgjengelig. Uten kliniske data for pembrolizumab å ta utgangspunkt i, blir framskrivninga av OS svært usikker, og validering av størrelsen på den relative effekten i klinisk praksis blir vanskelig. Legemiddelverket mener derfor det er svært usikkert hvilket relativt effektestimert for OS som er mest sannsynlig.

I firmaets base case er det estimert en IKER på omtrent 123 000 NOK (AUP priser uten mva.), se Tabell 13. Legemiddelverket mener med bakgrunn i innlevert dokumentasjon at dette scenario ikke er vist tilstrekkelig troverdig til at det er egnet for å fungere som beslutningsgrunnlag.

Tabell 13:Firmaets base case. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks. AUP, eks. mva. Diskonterte tall).

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

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser. Dette skyldes at analysens resultater i hovedsak hviler på en sentral antagelse om at forlenget tid til tilbakefall av sykdommen også medfører forlenget tid til død. I modellen må man akseptere dette forholdet mellom RFS og OS, med den effektstørrelsen MSD har estimert. Hvorvidt denne antagelsen holder, og om den estimerte effektstørrelsen er sannsynlig, kan etter Legemiddelverkets mening ikke fastslås basert på tilgjengelig dokumentasjon. Legemiddelverket har derfor i denne rapportversjonen heller ikke validert og vurdert MSD sine forutsetninger for kostnadene som inngår i modellen slik de er innsendt.

4.2.1 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Legemiddelverket velger med bakgrunn i de foregående kapitlene å ikke etablere et hovedscenario med tilhørende IKER, da det ikke finnes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med pembrolizumab. Datagrunnlaget som er levert inn, viser at den adjuvante behandlingen har en positiv effekt på RFS. Historiske data og foreløpige data fra denne og andre studier,

tyder på at forlenget tid til tilbakefall kan gi forlenget OS. En sannsynlig størrelse på denne effekten er derimot svært vanskelig å estimere med den dokumentasjon som foreligger.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

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

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 147 millioner NOK (maks. AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på i overkant av [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

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

6 OPPSUMMERING

Pembrolizumab som monoterapi har godkjent MT for indikasjonen adjuvant behandling hos voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon. Denne pasientgruppen mottar i dag ingen rutinemessig behandling, men blir tett fulgt opp for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen. De siste årene har det imidlertid kommet flere alternative behandlingsmuligheter for melanom i adjuvant setting etter reseksjon. Både nivolumab og kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib har nå fått innvilget MT til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomgått reseksjon, men det foreligger p.t. ingen beslutning om hvorvidt disse skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten. Melanom stadium III er en alvorlig sykdom, forbundet med stor fare for tilbakefall og redusert livskvalitet og levetid. Insidensen er stadig økende i Norge, og Legemiddelverket antar at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientgruppen er 60 år. Legemiddelverket finner det sannsynlig at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene ligger rundt/rett over 10 QALY.

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

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

Legemiddelverket anslår at en innføring av pembrolizumab til adjuvant behandling av pasienter med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter og som har gjennomgått fullstendig reseksjon fører til årlige budsjettkonsekvenser på i overkant av [REDACTED] NOK (LIS AUP, inkl. mva) det femte budsjettåret etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Keytruda 2015 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf].
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_melanom_2015.pdf].
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_lungekreft%20ikke_plateepitelkarsinom_oppd_2016.pdf].
4. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurderinger - Opdivo til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_blarekreft_2018.pdf].
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017 2018 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin_report_20181120_www.pdf].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20manglende%20tekst%20i%20publisert%20versjon%20-%20umerket.pdf>].
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
8. Magnussen et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.
9. Norges offentlige utredninger. NOU 2014:12 Åpent og rettferdig - prioritering i helsetjenesten. 2014.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - IntronA 2000 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information_no.pdf].
11. Eggermont AMM, Robert C, Suci S. Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;379(6):593-5.
12. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62.
13. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30.

14. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft - Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak 2016 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14_arsrapport_2016_foflekkreft.pdf.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
16. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-7.
17. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jorgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2722-9.
18. European Medicines Agency. Preparatomtale - Opdivo 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf.
19. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tafinlar 2013 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf.
20. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *Journal of the National Cancer Institute.* 2018;110(1).
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-55.
22. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
23. National Cancer Institute. Melanoma of the skin - SEER Survival Rates by Time of Diagnosis, 2000-2014 2018 [Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=53&data_type=4&graph_type=6&compareBy=race&chk_sex_1=1&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_105=105&advopt_precision=1&showDataFor=sex_1_and_age_range_1_and_stage_101.
24. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer.* 2009;101(3):387-9.
25. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-18.
26. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf.
27. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_malignt%20melanom_2017.pdf.

28. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi - state models. *Statistics in medicine*. 2007;26(11):2389-430.
29. Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness analysis in R using a multi-state modeling survival analysis framework: a tutorial. *Medical Decision Making*. 2017;37(4):340-52.
30. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling. *Medical Decision Making*. 2017;37(4):427-39.
31. Woods B, Sideris E, Palmer S. Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the Decision Support Unit. 2017.
32. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.
33. 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 Kunnskapscenteret; 2015.
34. Larkin J AK, Algurafi H,. Position paper: Follow-up of high risk cutaneous melanoma in the UK. 2013.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [TA319]. 2014.
36. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2018. 2018.
37. Lovdata.no. Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften). <https://lovdatano/forskrift/2007-12-19-1761>.
38. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt. 2017-2018.
39. Norsk sykepleierforbund. [Available from: <https://www.nsf.no/spekter/artikkelliste/664089>].
40. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeksen 2018 [Available from: <https://www.ssb.no/kpi>].

APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER

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

Tabell 14: Pågående studier av pembrolizumab til behandling av melanom.

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

APPENDIKS 2: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG NETTVERKS METAANALYSE

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

Systematisk litteratursøk

Det systematiske litteratursøket ble utført for å identifisere publikasjoner frem til og med 28. august 2016. Inklusjonskriteriene for litteratursøket er vist i Tabell 15.

Tabell 15: Inklusjonskriterier for det systematiske litteratursøket.

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

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

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

Nettverksmetaanalyse

Bayesianske NMA-modeller ble benyttet for å indirekte sammenligne behandlingseffekten av de forskjellige intervensjonene mhp. PFS og OS. Analysene som ble benyttet som input i den helseøkonomiske modellen er basert på «fixed effects»-modeller. To separate nettverk ble dannet for førstelinjebehandling av avansert melanom. Det første nettverket inkluderte studier av med pasienter med villtype BRAF-status som dannet grunnlaget for sammenligningen mellom pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab og kombinasjonen ipilimumab/nivolumab. Det andre nettverket inkluderte studier av pasienter som var BRAF-mutasjonspositive, og dannet grunnlaget for sammenligningen mellom pembrolizumab, vemurafenib, dabrafenib og kombinasjonen dabrafenib/trametinib. Resultatene fra alle de indirekte analysene er oppgitt med en hasard ratio (HR), med tilhørende 95 % kredibilitetsintervall (Kri) (Tabell 16).

Tabell 16: Hasard ratio for OS og PFS for ulike behandlingsalternativer vs. pembrolizumab ved førstelinjebehandling av metastatisk melanom.

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

Helseøkonomisk modell

Overgangssannsynlighetene fra DM til død i den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i hvilken behandling pasientene får som førstelinjebehandling for metastatisk melanom. Tiden til sykdomsprogresjon og død ved behandling med pembrolizumab i dette sykdomsstadiet tar utgangspunkt i effekt-data fra pembrolizumab-armen i studien KEYNOTE-006, som var en multisenter, randomisert, åpen studien hvor pembrolizumab ble sammenlignet med ipilimumab til førstelinjebehandling av avansert melanom. Basert på KM-kurvene for PFS og OS for pembrolizumab-armen i studien, har MSD tilpasset eksponensiale parametriske modeller som beregner en fast sannsynlighet per tidssyklus for overgang til neste behandlingslinje og død ved behandling med pembrolizumab i DM-stadiet i modellen (Tabell 17).

Tabell 17: Sannsynlighet for sykdomsprogresjon og død per tidssyklus ved førstelinjehandling av avansert melanom med pembrolizumab.

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

Tid til sykdomsprogresjon og død ved behandling med de øvrige behandlingsregimene i Tabell 16 tar også utgangspunkt i pembrolizumab-effekten i KEYNOTE-006, justert med den beregnede hasard ratioen for de ulike regimene som beregnet i NMAen (Tabell 16).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i denne saken ikke inngående vurdert det systematiske litteratursøket og NMAen.

APPENDIKS 3: FLATIRON-DATABASEN

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

Populasjon

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

Baseline pasientkarakteristika fra studiekohorten sammenlignet med KEYNOTE-054 er vist i Tabell 18.

Tabell 18: Baseline pasientkarakteristika fra KEYNOTE-054 og studiekohorten fra Flatiron-databasen.

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

Resultat

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

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

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

Helseøkonomisk modell

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

Legemiddelverkets vurdering

Som vist i tabell Tabell 18 var totalpopulasjonen i kohortstudien basert på Flatiron-databasen generelt sammenlignbar med ITT-populasjonen i KEYNOTE-054. Pasientene i kohortstudien kan ha hatt noe mindre alvorlig sykdom, ettersom en høyere andel pasienter fra Flatiron hadde melanom stadium IIIA, og en lavere andel pasienter hadde melanom stadium IIIB og IIIC, enn pasientene i KEYNOTE-054. Kreftstadium er en kjent prognostisk faktor ved melanom. Det anslås at under 50 % av pasienter med stadium IIIB og IIIC lever 10 år etter diagnostidspunktet, mens 50–60 % av pasientene med stadium IIIA er i live etter 10 år (6). Dette kan ha betydning for overførbarheten av resultater fra Flatiron-databasen til KEYNOTE-054-populasjonen. Legemiddelverket vil også poengtere at analysen av Flatiron-kohorten er basert på et relativt lavt antall observasjoner, tatt i betraktning at kun 147 av pasientene opplevde lokoregionalt tilbakefall i løpet av studieperioden. Alt dette kan bidra med en vesentlig grad av usikkerhet ved å inkludere data fra Flatiron-kohorten i en helseøkonomisk modell. Legemiddelverket har ikke vurdert dette nærmere.

APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter vanligvis en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling. I denne rapporten har ikke Legemiddelverket laget noen økonomisk analyse der man kan hente de nødvendige data til en slik kvantitativ beregning, og det er derfor ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad fra Legemiddelverkets side i denne saken. Imidlertid har Legemiddelverket behandlet flere andre saker der man metodevurderer legemidler til pasienter med malignt melanom hvor det er beregnet en alvorlighetsgrad, og Legemiddelverket har brukt disse beregningene til å estimere alvorlighetsgraden i denne rapporten. Legemiddelverket estimerer at alvorlighetsgraden uttrykka i det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene ligg trolig rundt/rett over 10 QALY, se punkt 1.3.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder kan være studiedata, registre eller klinikere.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁷ og Burström et al (2001)⁸. Tabell 10 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

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

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

standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

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

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

Tabell 19: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	XX
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	XX
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	XX
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	XX

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under Tabell 20 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

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

Tabell 20: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Budsjettberegningene tar for seg pasienter innenfor indikasjonsområde til Keytruda; adjuvant behandling til pasienter innenfor stadium III. MSD har lagt til grunn en utvikling over tid i det aktuelle pasientantallet for stadium III malignt melanom basert på insidens av malignt melanom i 2016 (2114) iht. Kreftregisteret Legemiddelverket tar utgangspunkt i det samme tallet. Insidensen av melanom har vært økende de siste årene, og har økt med ca 2,8 % årlig fra 2012 til 2016. Legemiddelverket justerer derfor insidensen fra 2016 opp med 2,8 % årlig til 2019. Insidensen fra Kreftregisteret i 2016 var på 2114 pasienter. Dette tilsvarer da 2297 pasienter i 2019 og 2565 pasienter i år 5. I følge Kreftregisteret er ca 6% av disse i stadium III a,b,c. I følge norske klinikere er 90 % av pasientene i utgangspunktet eigna for adjuvant behandling. Det er ingen annen legemiddelbehandling for adjuvant melanom i bruk i norsk klinisk praksis på nåværende tidspunkt, så komparator er observasjon, også kalt «watchful waiting». Dermed er det ikke noen direkte fortregning av annen behandling ved innføring av Keytruda i adjuvant setting. Tabell 1 viser anslaget på antall pasienter som vil bli behandlet med Keytruda om legemiddelet blir tatt i bruk. Anslaget på pasientpopulasjonen dersom Keytruda ikke blir tatt i bruk, er vist i tabell 2 under.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab	124	127	131	135	137

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab	0	0	0	0	0

Det er noe usikkerhet rundt hvor stor den faktiske pasientpopulasjonen vil bli, og det er noe forskjell i anslagene Legemiddelverket har fått fra klinikere og fra Kreftregisteret. Legemiddelverket mener at sett i sammenheng med pasientpopulasjonen estimert i metodevurderingene av nivolumab til adjuvant behandling av stadium III-IV malignt melanom og adjuvant behandling med dabrafenib/trametinib av stadium III malignt melanom med påvist BRAF V600-mutasjon, vil anslagene over være rimelige.

A.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

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

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

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis ja)	131 884 183	135 576 940	139 373 094	143 275 541	147 287 256

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis nei)	0	0	0	0	0

A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

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

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
pembrolizumab (hvis ja)	131 884 183	135 576 940	139 373 094	143 275 541	147 287 256
pembrolizumab (hvis nei)	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning	131 884 183	135 576 940	139 373 094	143 275 541	147 287 256

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i overkant av 147 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører en budsjettkonsekvens på i overkant av [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

A.1.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

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

Dersom det i tillegg inkluderes innsparinger for øvrige behandlingskostnader unngått for de pasientene som ikke lenger vil trenge behandling for lokalt tilbakefall og fjernmetastaser samt kostnader tilknyttet livets slutfase ville dette ført til lavere budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten. Det er usikkerhet knyttet til estimatet av unngått behandling, og MSD har ikke innlevert beregninger av dette. Legemiddelverket har ikke prioritert å gjennomføre disse beregningene i detalj, men budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten, og for helse- og omsorgstjenesten, vil være lavere enn budsjettkonsekvensen estimert i foregående avsnitt.

APPENDIKS 6: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 28.1.2019

Kommentar til Oppdrag ID2018_067: Keytruda (pembrolizumab) - Indikasjon X

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

Antallet tilfeller av malignt melanom øker kraftig. Malignt melanom var på 5. plass over antall nye krefttilfeller i Norge i 2017 (2 222 nye og 306 døde i 2016).² Kreftformen rammer nest hyppigst de unge pasientene, herunder i aldersgruppen 25-49 år.² Årlig rammer stadium III malignt melanom om lag 200 pasientene i Norge. Denne gruppen har høy risiko for tilbakefall og død³. Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap på ca 12 QALY. Legemiddelverkets rapport samt handlingsprogrammet³ beskriver at for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2-3 år. Per i dag tilbys det ingen medikamentell behandling til denne pasientgruppen³.

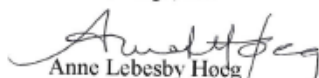
Dataene fra Keynote-054 viser at ett års behandling med Keytruda gir signifikant bedret tilbakefallsfri overlevelse^{1,4}. Nylig ble mer modne data fra Keynote-054 inkludert i preparatomtalen¹, med ytterligere 7 måneder, til 22,1 måneders median oppfølgingstid. Atten måneder etter behandlingsstart viste 72 % av pasientene ikke tegn på sykdom i Keytruda-armen versus 54 % i placebo-armen (HR 0,56 (0,44-0,72) p<0,0001)¹. HR 0,56 betyr 44 % redusert risiko for tilbakefall av sykdommen i den tid oppfølgingen har skjedd.

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

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

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

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS


Anne Lebesby Høeg
Market Access Director

¹ Keytruda preparatomtale, SPC datert 11. januar 2019. Kapittel 4.1 og 5.1.

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

³ Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-melanomer>

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



MSD (Norge) AS er sertifisert miljøfyrtårnsbedrift.

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

Til Statens Legemiddelverk

- For vurdering til Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 23.5.2019

Vedlegg 1 - Vedrørende oppdatert rapport i Oppdrag ID2018_067: Keytruda (pembrolizumab) - (Adj MEL)

Bakgrunn

Keytruda fikk 12. desember 2018 godkjent indikasjonsutvidelse til **adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom**.¹ Dette er første gang Keytruda er godkjent for adjuvant behandling av kreft. Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller for å redusere risiko for tilbakefall til metastatisk fase. Keytruda er per tid (20.05.2019) besluttet innført for adjuvant behandling av stadium III melanom i følgende nord-Europeiske land: Danmark, Sverige, Finland, Storbritannia, Tyskland, Nederland, Belgia, Sveits og Østerrike.

Kreftformen rammer nest hyppigst de unge pasientene, herunder i aldersgruppen 25-49 år.² Årlig rammer stadium III malignt melanom om lag 200 pasientene i Norge. Denne gruppen har høy risiko for tilbakefall og død.³ Legemiddelverket har tidligere beregnet et absolutt prognosetap på 12 QALY i saken. Per i dag gis ingen medikamentell behandling til denne pasientgruppen.³

Dataene fra Keynote-054 viser at ett års behandling med Keytruda gir signifikant bedret tilbakefallsfri overlevelse.^{1,4} Atten måneder etter behandlingsstart viste 72 % av pasientene ikke tegn på sykdom i Keytruda-armen versus 54 % i placebo-armen (hazard ratio (HR) 0,56 (98 % KI 0,44-0,72) $p < 0,0001$).¹ HR 0,56 betyr 44 % redusert risiko for tilbakefall til lokalt, regionalt eller fjernmetastatisk stadium av sykdommen i den tid oppfølgingen har skjedd. Spesifikt for andelen som utviklet fjernmetastaser så gjaldt dette 16,7 % av pasientene i Keytruda-armen mot 29,7 % av pasientene i placebo-armen etter 18 måneder (HR 0,53, 99 % KI 0,37-0,76). Legemiddelverkets rapport samt handlingsprogrammet³ beskriver at for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2-3 år. Preparatomtalen er nylig oppdatert og inkluderer Keynote-054 data med 22,1 måneders median oppfølgingstid.

Innspill til metodevurderingen

MSD mener det er alvorlig at Legemiddelverket velger å ikke gjøre en vurdering av gevinst ved å utsette metastatisk behandling.

Legemiddelverket skriver at de ikke har kunnet etablere noen inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på bakgrunn av manglende mulighet for å modifisere og anslå forholdet mellom tilbakefallsfri overlevelse (RFS) og total overlevelse (OS). Det er riktig at en slik enkel «knapp» ikke er innarbeidet i den helseøkonomiske modellen, men det hører med til historien at MSD har overlevert detaljerte beskrivelser av hvordan forholdet mellom RFS og OS kan endres og undersøkes.* MSD bemerker at til tross for innspill om hvordan forholdet mellom RFS og OS kunne endres så har ikke Legemiddelverket benyttet anledningen til å utforske dette i denne siste rapporten.

Det er viktig å fremheve at det i MSD sin helseøkonomiske modell ikke overføres effekt fra RFS til OS slik Legemiddelverket skriver, men at overlevelse utelukkende er basert på hvilket kreftstadium pasientene til enhver tid oppholder seg i. Kreftstadium er som kjent en av de mest veletablerte prognostiske faktorene innen kreftepidemiologi. Gitt at pasientene er i samme stadium er både Keytruda og placebo modellert med samme overlevelsessannsynlighet. Forskjellen i overlevelse forekommer som følge av at Keynote-054 viser at Keytruda for adjuvant melanom etter reseksjon reduserer både tilbakefall og forverret kreftstadium.

I anbefalingene til NICE påpekes en usikkerhet om OS, men det blir trukket frem at det er en generell enighet blant kliniske eksperter at det er rimelig å forvente at nytten i RFS kan overføres til nytte i OS.⁵ Legemiddelverket skriver at resultatene fra Suci et al. antyder at RFS er et valid surrogatmål for OS ved adjuvant behandling med interferon i et forhold som er nær 1:1 (en lineær sammenheng), hvor HR RFS predikerte HR OS.⁶ Legemiddelverket mener imidlertid at disse resultatene ikke er overførbare til Keynote-054 siden denne meta-analysen omfatter studier på interferoner fra før 2008, men unnlater å nevne direkte at dette også gjør seg gjeldende både for adjuvant behandling med sjekkpunkthemmeren ipilimumab samt adjuvant behandling med dabrafenib og trametinib for BRAF-positive pasienter. Samlet støtter dette at forholdet mellom RFS og OS ikke er spesifikt for et gitt behandlingsprinsipp men reflekterer en generell klinisk nytte ved å utsette videre progresjon av sykdommen.

Usikkerheten i metodevurderingene er et veldig viktig aspekt, og Legemiddelverket har vist at de vier dette stor oppmerksomhet. MSD ønsker å påpeke at det finnes flere muligheter for å redusere usikkerheten som ikke nødvendigvis er ensbetydende med å forkaste analysen i sin helhet slik Legemiddelverket har gjort. Dette inkluderer muligheten til å overstyre og endre parametere de er uenige i, og eventuelt endre tidshorisonten for framskrivningen av både helseeffekter og kostnader eller vurdere hvor mye prisen på produktet bør endres (som nevnt under). Legemiddelverket har derfor all anledning til å snu på problemstillingen og

* MSD overleverte 08.04.2019 oppdaterte i tillegg estimer for overgangen fra tilbakefallsfri til død og fra lokoregionalt tilbakefall til død uten at dette ble innarbeidet i Legemiddelverkets rapport.

undersøke om behandlingen er kostnadseffektiv innenfor det de anser som den maksimale usikkerhet som de kan godta. MSD bidrar selvfølgelig gjerne i en slik diskusjon med Legemiddelverket og mener dette ville vært formålstjenlig også med tanke på pasienter som venter på at adjuvant behandling blir tilgjengelig.

Viktigheten av tilbakefallsfri overlevelse som utfall

Tilbakefallsfri overlevelse er i seg selv svært betydningsfullt for pasientene ettersom det forskyver risiko for sykdomsprogresjon og død samtidig som deres helserelaterte livskvalitet er bedre. Helserelatert livskvalitet målt ved EQ-5D i Keynote-054 med britiske tariff for stadiene tilbakefallsfri, lokalt tilbakefall og fjernmetastatisk tilbakefall var henholdsvis 0,87 (standardfeil (SE) 0,008), 0,83 (SE 0,016) og 0,775 (før progresjon, SE 0,012). Pasientene har altså bedre helserelatert livskvalitet ved å unngå tilbakefall og sykdomsprogresjon, og forholdet er kvalitativt sammenlignbart med Legemiddelverkets egne anslag på forskjellen i helserelatert livskvalitet for en 54-åring og en 74-åring i den generelle befolkningen,⁷ en forskjell i alder på 20 år.

For helsetjenesten vil unngåtte tilbakefall være svært verdifullt siden man unngår senere kostbar behandling av mer avansert sykdom. Derfor mener MSD at bildet Legemiddelverket presenterer i rapport 2 og notat ikke dekker helheten. Her tillegges kun legemiddelkostnadene i adjuvant fase vekt, og ikke besparelser med senere unngåtte behandlinger av pasienter i metastatisk fase. Dette var en del av den tidligere versjonen som Legemiddelverket overleverte Beslutningsforum 03.03.2019, men dette er nå tatt helt ut. Siden slike besparelser vil være betydelige finner MSD det riktig å spørre om man rent faktisk står med et forbedret beslutningsgrunnlag etter den reviderte metodevurderingen. Det er derfor viktig at begge rapportene er tilgjengelig.

Med utgangspunkt i Legemiddelverkets oppdaterte estimat på pasientantall, gjengir MSD her anslag på besparelser ved senere unngåtte behandlinger ved maksimalpriser. Det tas hensyn til at besparelsene summeres over tid siden pasienter fra tidligere år har behov for vedvarende behandling, samtidig som at dødeligheten går opp over tid og at ikke alle pasientene fra tidligere år dermed er i live. I alt anslås besparelsene per pasient til 240 tusen kroner i år 1, stigende til 531 tusen i år 5 (besparelsen går etter dette noe ned, til 494 tusen (jmf. Tabell 12 i Legemiddelverkets rapport⁸ som følge av at også pasienter med Keytruda senere vil ha noe behov for vedvarende behandling). De totale besparelsene ved unngåtte senere behandlinger anslås dermed til 29,8 millioner kroner i år 1 økende til 68,3 millioner i år 5, slik at budsjettkonsekvensene er 79 (147,3 – 68,3) millioner kroner i år 5 (maksimalpris).


Ny dosering og ny pris

En ny alternativ dosering for Keytruda ble godkjent 28.3.2019 med dosering hver 6.uke for alle indikasjoner godkjent til nå med monobehandling. Dette omfatter også adjuvant melanom.¹ Dette har potensialet til å være klart kapasitetsbesparende på klinikkene. Gjennomsnittlig antall doseringer med Keytruda i Keynote-054 hver 3.uke var 14 administreringer. Overført gjennomsnittlig antall doseringer til hver 6.uke vil således kunne beregnes til 7,3. Legemiddelverkets beregnede administrasjonskostnader i notatet vil likeledes kunne gå ned fra NOK 33 138 til 17 206 med Keytruda hver 6.uke.

Vi minner om at MSD reduserte prisen betydelig den 15.05.2019 etter en parallell HTA-prosess for lungekreft (ID 2018_43 – Indikasjon IX). Denne rabatten er ikke inkludert i analysene for adjuvant melanom, men gjelder selvsagt også denne indikasjonen. Både IKER, budsjettkonsekvens og usikkerheten i beslutningen reduseres som følge av dette. Legemiddelverket har gjengitt en IKER for adjuvant melanom til 123 672 NOK – ved dagens maksimalpris og MSD fremholder at dette er å regne som svært kostnadseffektiv behandling.

At det per i dag ikke tilbys noen medikamentell behandling til denne pasientgruppen³, vitner om et stort udekket medisinsk behov i Norge. I så henseende har pasienter med stadium III melanom etter reseksjon en svært høy risiko for tilbakefall, utvikling av metastatisk kreft og død. Keynote-054 studien har vist en klar og klinisk relevant effektstørrelse på redusert tilbakefallsrisiko.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Hoeg,
Market Access Director

¹ Se Keytruda preparatomtale, SPC datert 29.03.2019

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

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

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

⁵ NICE Guidance, Conditions and diseases, Cancer Metastases, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/chapter/3-Committee-discussion>

⁶ Suci S, Eggermont AM, Lorigan P, et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II–III melanoma adjuvant therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017 Aug 22;110(1):87-96.

⁷ Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler

⁸ Tabell 12: Samlede kostnader per pasient i hver behandlingsarm i MSD sitt base case (maks. AUP, eks. mva). Diskonterte tall.