

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_045: Pembrolizumab
(Keytruda) i kombinasjon med
aksitinib (Inlyta) til
førstelinjebehandling av
avansert eller metastatisk
nyrecellekarsinom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

07-08-2020

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, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene i systemet «Nye Metoder». 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlene Keytruda (pembrolizumab) og Inlyta (aksitinib) gitt som kombinasjonsbehandling. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda+Inlyta i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) – Indikasjon XIV – Kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge.

Bakgrunn

Keytruda i kombinasjon med Inlyta er en legemiddelkombinasjon til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 290 pasienter faller innenfor indikasjonen og kan være aktuelle for behandling med Keytruda+Inlyta hvert år i Norge.

Terapiområdet er i rask endring og det er nylig tatt i bruk kombinasjonsbehandling med Yervoy (ipilimumab) og Opdivo (nivolumab). Denne kombinasjonsbehandlingen er, basert på gjeldende markedsføringstillatelse (MT), avgrenset til pasienter med intermediær og alvorlig prognosegruppe. Kombinasjonen Keytruda (pembrolizumab)+Inlyta (aksitinib) har MT for samtlige prognosegrupper (god, intermediær, dårlig).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdata er basert på KEYNOTE-426-studien, der Keytruda+Inlyta blir sammenlignet med tyrosinkinasehemmeren Sutent (sunitinib). Valg av tyrosinkinasehemmer som komparator i metodevurderingen er tatt i samråd med sentrale aktører i Nye Metoder-systemet, og gjenspeiler bare delvis norsk klinisk praksis. Vurdering av relativ effekt i forhold til den nylig innførte metoden Opdivo og Yervoy til pasienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe er ikke utført. Overlevelsedata fra KEYNOTE-426 er umodne, men ellers mener *Legemiddelverket at effekten er godt dokumentert.*

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra behandling med tyrosinkinasehemmere til aRCC tilsier et absoluttprognosestap (APT) på 13 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig gitt foreliggende dokumentasjon, når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) ekskl. merverdiavgift (mva.), er

merkostnad for kombinasjonen Keytruda+Inlyta sammenlignet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient):

Ca. 820 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 650 000 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger LIS-pris for Keytruda. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen Keytruda+Inlyta sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

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

██████████ NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda+Inlyta ved behandling av aRCC vil være mellom 280 og 363 millioner NOK (inkl. mva.) i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta fortrenger Yervoy+Opdivo. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene mellom ██████ og ██████ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlene Keytruda (pembrolizumab) og Inlyta (aksitinib) gitt som kombinasjonsbehandling. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda+Inlyta i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) – Indikasjon XIV – Kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge.

Pasientgrunnlag i Norge

Keytruda er et legemiddel til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 290 pasienter faller innenfor indikasjonen og kan være aktuelle for behandling med Keytruda+Inlyta hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til dokumentert nytte enn ved lavere alvorlighet.

Legemiddelverket har beregnet at avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med sunitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Førstelinjebehandling av aRCC har fram til nylig vært tyrosinkinasehemmerne sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient). Disse ansees som faglig likeverdige og i gjeldende LIS-anbefalinger er pazopanib førstevalg. Kombinasjonsbehandling med immunterapiene ipilimumab+nivolumab (Yervoy+Opdivo) er nylig blitt besluttet innført til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med aRCC og intermediær/høy risiko (27.01.2020). Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene (for pasientgruppen med intermediær/dårlig prognose). Både sunitinib og kombinasjonen ipilimumab+nivolumab er relevante komparatorer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib i Norge og EU er KEYNOTE426-studien (KN426). KN426 er en stor multisenter, randomisert åpen fase III studie med totalt 861 inkluderte pasienter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib eller tyrosinkinasehemmeren sunitinib. Effektdata fra KN426-studien ble analysert ved en interimanalyse 1 (IA1), datakutt datert 24 august 2018. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid 12,8 måneder (0,1-22,0 måneder). EMA har vurdert at

kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC). Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene (for pasientgruppen med intermediær/dårlig prognose). Både sunitinib og kombinasjonen ipilimumab+nivolumab vurderes som relevante komparatorer. Legemiddelverket har valgt sunitinib som hovedkomparator i metodevurderingen, gitt den direkte sammenlignende hovedstudien, bestilling og avklaringer med sentrale aktører underveis i saksbehandlingen.

Sikkerhet

Uønskede hendelser/bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere oppstod hos 75,8 % av pasientene i pembrolizumab/aksitinib-armen og hos 70,6 % av pasientene i sunitinib-armen. Bivirkningene som oppstod signifikant oftere i intervensjonsarmen var dysfoni, leddgikt, økt ALT, økt AST, diare, kløe og hypertyreose. For komparatorarmene var dette trombocytopeni, smaksforstyrrelse, neutropenia og anemi.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men overlevelsesdata er noe umodne.

Kostnadseffektivitet

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurdering av innsendt dokumentasjon, har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i MSD sin analyse, bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endres fra 61,5 år til 65 år.
- Legemiddelprisen for komparator er basert på LIS-anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne i metastatisk/avansert nyrecellekarsinom (pazopanib).
- Oppdatert nytteverdiene for den generelle befolkningens helse relatert livskvalitet i henhold til oppdaterte retningslinjer fra Legemiddelverket fra 20.05.2020
- Endret fra tid-til-død tilnærming for nyttevekter til progresjonsbaserte nyttevekter innhentet fra KN426, samt gjennomsnittsvekten av de to behandlingsarmene.
- Endret parametrisering av OS for intervensjonsarmen (fra loglogistisk til eksponentiell)
- Endret parametrisering av OS for komparatorarmen (fra eksponentiell til Weibull)
- Endret forutsetninger for etterfølgende behandling (Tabell 21)

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 518 781	829 595	1 689 185
Totale QALYs	4,78	2,72	2,06
Totale leveår	6,00	3,42	2,58
Merkostnad per vunnet QALY			820 570
Merkostnad per vunnet leveår			654 275

Merkostnad for pembrolizumab+aksitinib sammenliknet med pazopanib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP ekskl. mva er:

Ca. 820 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 650 000 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger LIS-pris for pembrolizumab. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (pazopanib) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■ NOK per vunnet leveår.

MSD sin basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra MSD sin analyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/aksitinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	2 379 546	870 078	1 509 468
Totale QALYs	5,24	3,02	2,23
Totale leveår	6,47	3,79	2,69
Merkostnad per vunnet QALY			678 149
Merkostnad per vunnet leveår			561 887

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 280 og 363 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret, avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil erstatte behandling med Yervoy+Opdivo (ipilimumab+nivolumab) og den faktiske andelen pasienter som mottar denne i norsk klinisk praksis i dag. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent mellom ■ og ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av Legemiddelverket estimert å være små.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad for kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib sammenliknet med pazopanib ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. er:

- Ca. 820 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 650 000 NOK per vunnet leveår

Merkostnad for kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (pazopanib) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår

Beregninger er beheftet med usikkerhet. De forholdene som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnadene
- Antakelser om effekt på totaloverlevelse for både pembrolizumab+aksitinib og sunitinib

Budsjettberegningene er usikre og forenkede, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i tråd med disse.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE.....	12
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 AVANSERT OG METASTATISK NYRECELLEKARSINOM	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	15
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM.....	16
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab+aksitinib</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
1.4.4 <i>Behandling med sunitinib (13)</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 RELEVANTE STUDIER	21
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	40
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	42
4 ØKONOMISK ANALYSE	46
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	46
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	47

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	48
4.2	RESULTATER.....	55
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	55
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	55
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	57
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	58
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	59
6	OPPSUMMERING	60
	REFERANSER.....	62
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	64
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	68
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	68
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	68
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	70
	A.2 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	71
	A.3 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	77
	A.4 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for helse og omsorgstjenesten</i>	77
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	78

LOGG

Bestilling:	ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) – Indikasjon XIV: Kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Merck Sharp & Dohme B.V (MSD)
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC).
ATC-nr:	L01XC18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	06-03-2020
Klinikere kontaktet for første gang	19-06-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-03-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	24-03-2020, 30-03-2020, 08-05-2020, 25-05-2020, 17-06-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	31-03-2020, 16-04-2020, 28-05-2020, 11-06-2020, 15-06-2020, 08-07-2020
Rapport ferdigstilt:	07-08-2020
Saksbehandlingstid:	154 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 46 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume (Haukeland Universitetssykehus, Bergen) Tilbakemeldinger fra klinikere gitt i forbindelse med ID2018_006 og ID2019_065.
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AE	Adverse events (uønskede medisinske hendelser)
APT	Absolutt prognosetap
RCC	Advanced renal-cell carcinoma (avansert/metastaserende nyrecellekarsinom)
AIC	Akaike information criterion
ASaR	All subjects as treated
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BICR	blinded independent central review
DOR	Duration of response (responsvarighet)
CR	Komplett respons
CrI	Kredibilitetsintervall
CT	Computed tomography
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KOL	Key opinion leaders (internasjonale kliniske eksperter)
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
aRCC	Avansert eller metastaserende nyrecellekarsinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmert celledød ligand-1
PLD	Patient level data (individuelle pasientdata)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPD	Post-progression disease

PPS	Post-progresjonsoverlevelse
PR	Partiell respons
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCC	Nyrecellekarsinom (renal cell carcinoma)
RCT	Randomized clinical trial (randomisert klinisk studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SAE	Serious adverse events (alvorlige uønskede medisinske hendelser)
TEAE	Treatment emergent adverse events (behandlingsrelaterte hendelser; bivirkninger)
TKI	Tyrosinkinasehemmer
ToT	Time on treatment (behandlingsvarighet)
VEGF	Vaskulær endotel vekstfaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab (Keytruda) og aksitinib (Inlyta). Kombinasjonsbehandlingen er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avanserte eller metastatisk nyrecellekarsinom (heretter omtalt som aRCC) uavhengig av prognosegruppe (god, intermediaær eller dårlig). MSD, MT-innehaver av pembrolizumab (Keytruda), har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib sammenliknes med sunitinib (Sutent). I denne analysen vurderes pasienter med aRCC i henhold til indikasjonen og på bakgrunn av data fra KEYNOTE-426, som ligger til grunn for MT.

Ved bestillingstidspunktet for ID2019_045, 29.04.2019, var tyrosinkinasehemmere (TKI) eneste behandlingsalternativ. Ettersom kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab nylig (27.01.2020) ble besluttet innført i Norge som førstelinjebehandling av pasienter med intermediaær eller høy risiko, har MSD også levert inn en indirekte sammenlikning hvor kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab og aksitinib sammenliknes med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab (Yervoy) og nivolumab (Opdivo) for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har etter avklaringer med sentrale aktører i Nye Metoder ikke vurdert denne indirekte sammenlikningen, og overlater til LIS' ekspertgruppe i onkologi å vurdere faglig likeverdighet mellom relevante behandlingsalternativ for relevante undergrupper av aRCC. Vår hovedanalyse er derfor en sammenlikning av kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib versus sunitinib i en kostnad-per-QALY-analyse for hele den aktuelle pasientpopulasjonen. Selv om sunitinib ikke er riktig komparator for intermediaær eller høyrisiko klarcellet aRCC, gjør denne det mulig å også vurdere kostnadseffektiviteten i pasienter med god prognose i tråd med indikasjon og bestilling.

1.2 AVANSERT OG METASTATISK NYRECELLEKARSINOM

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe. Majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70-75 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser.

I følge data fra Kreftregisteret får i overkant av 800 personer diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, av disse er omlag 2/3 av pasientene menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år (1). Insidensen av nyrecellekarsinom har økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis, de siste tjue årene. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av moderne bildediagnostikk (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret (2, 3) .

De to mest brukte systemene for klassifisering av kliniske faktorer er fra The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling, og denne klassifiseringen er benyttet i studien for pembrolizumab+aksitinib. IMDC-systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (høy risiko) (≥ 3 risikofaktorer)(4).

Pasienter som vil være aktuelle for behandlingen denne metodevurderingen omhandler, vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom som ikke tidligere har mottatt behandling for sykdommen. Fagmiljøet anslår at rundt 290 pasienter årlig vil være aktuelle for behandlingen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til dokumentert nytte enn ved lavere alvorlighet.

Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab+aksitinib vil brukes til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår. Legemiddelverket har brukt en kvantitativ metode for tentative beregninger av alvorlighetsgraden for pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra behandling med tyrosinkinasehemmere til aRCC tilsier et absolutt prognosetap (APT) på 13 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år i relevant norsk pasientgruppe. Beregningene er sammenfallende med tilsvarende beregninger gjort i forbindelse med tidligere metodevurderinger (5, 6).

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab+aksitinib

- Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

I tillegg er aksitinib (som monoterapi) indisert til behandling av voksne pasienter med RCC etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer. PD-1 er uttrykt i antigenpresenterende celler og kan være uttrykt i tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 og dermed øker immunforsvarets respons mot kreften.

Aksitinib

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-mediert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmer fosforyleringen av VEGFR-2 og fører til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser.

- Dosering

Anbefalt dose med pembrolizumab er 200 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

- Bivirkninger

Pembrolizumab

Pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger i forskjellige organer, gastrointestinale bivirkninger, fatigue, anemi, trombocytopeni og endokrine bivirkninger.

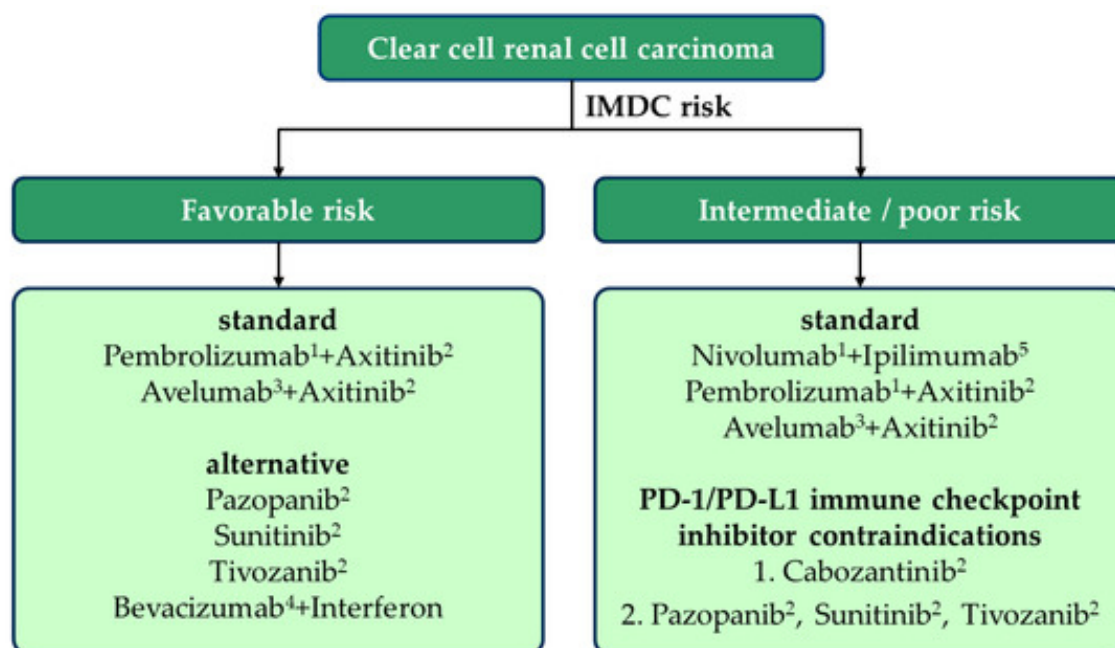
Aksitinib

De vanligste bivirkningene er diaré, hypertensjon, fatigue, redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypothyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)», utgitt av Helsedirektoratet (2). Siste oppdatering er publisert i september 2015 og de nasjonale retningslinjene oppgis å være under revidering.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved aRCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus (se Figur 1). Nylig har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab+nivolumab, avelumab+aksitinib, samt pembrolizumab+aksitinib fått indikasjon til bruk i førstelinje. I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldende LIS-anbefalingene. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-avtale for onkologiske og koloni-stimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere) (gjeldende avtaleperiode 01.04.2020-31.03.2021) (7). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje(8, 9). Immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab ble relativt nylig (27.01.2020) besluttet innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (10). Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (egen gruppe for pasienter med intermediær/høy risiko)(7). Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (11).



Figur 1: Dagens behandlingalternativer ved klarcellet nyrecellekarsinom (12)

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom, senest oppdatert i 2019 (3). I disse retningslinjene differensieres anbefalingene avhengig av pasientens prognosestatus, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), og immunterapi er listet som førstevalg ved førstelinjebehandling av alle prognosegrupper (se Figur 2). Kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib er anbefalt for pasientgruppen med god prognose, og kombinasjonene pembrolizumab+aksitinib og ipilimumab+nivolumab for pasienter med intermediær/høy risiko. Sunitinib og pazopanib blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi. I norsk klinisk praksis gjøres medikamentvalg etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologisk kompetanse, men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med nå i 2020 forteller at kombinasjonen ipilimumab+nivolumab er det foretrukne behandlingsalternativet for førstelinje per dags dato for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, og at sunitinib, ev. pazopanib, brukes til rundt 20-30 % av pasientene, altså de som er i god prognosegruppe.

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b]	Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b] Ipilimumab/ Nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
 *pazopanib for intermediate-risk disease only.
 [1b] = based on one randomised controlled phase III trial.
 [2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

Figur 2: Anbefalinger Fra European Association of Urology 2019

1.4.3 Komparator

I terapiområder der klinisk praksis er i rask endring, gjør Legemiddelverket i samråd med kliniske eksperter en løpende vurdering av hva som er mest relevant komparator for den aktuelle metodevurderingen. I forbindelse med den relativt nylig gjennomførte metodevurderingen for kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko, ble det vurdert at sunitinib og pazopanib var de mest aktuelle sammenlikningsalternativene (6). Dette ble også bekreftet av kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med i overnevnte metodevurderingen. Endring i klinisk

praksis har skjedd raskere enn forventet etter innføring av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab. På det tidspunktet MSD gjennomførte sin pivotale kliniske studie (KEYNOTE-426) og utarbeidet dokumentasjonspakken for metodevurdering av kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib, var sunitinib fortsatt ansett som relevant komparator. I et formøte Legemiddelverket hadde med MSD i forkant av innsendelse av dokumentasjonspakken, ble de dessuten bedt om å inkludere en sammenlikning av kombinasjonene pembrolizumab+aksitinib versus ipilimumab+nivolumab, som da var et nært forstående behandlingsalternativ.

Studiekomparator i KN426, sunitinib, er av LIS' ekspertgruppe i onkologi vurdert som faglig likeverdig behandlingsalternativ til anbudsvinner pazopanib (førstevalg i LIS-anbefalingene for gruppen tyrosinkinasehemmere) i norsk klinisk praksis (7). Legemiddelverket har, sammen med sentrale aktører i Nye Metoder, vurdert

- pasientpopulasjon, inkludert prognosegrupper og histologi
 - hovedstudien design og styrke
 - tidligere bruk av samme komparator i metodevurderinger innenfor samme terapiområde når flere nye legemidler kommer innenfor relativt kort tid
- og velger å godta sunitinib som komparator i den videre analysen (relativ effekt). Vi legger legemiddelkostnader for pazopanib til grunn i den helseøkonomiske analysen.

1.4.4 Behandling med sunitinib (13)

- Indikasjon
Sunitinib er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.

Sunitinib er også indisert til behandling av andre krefttyper (i.e. gastrointestinal stromal tumor/GIST og pankreatisk neuroendokrin tumor/pNET), men disse er ikke relevante for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

- Virkningsmekanisme
Sunitinib hemmer flere reseptor-tyrosinkinaser som er involvert i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib hemmer reseptorer for platederivert vekstfaktor (PDGFR- α og - β), VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3), stamcellefaktor (KIT), Fms-liknende tyrosinkinase-3 (FLT-3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og gliacellelinje-derivert nevrotrofisk faktor (RET). Den primære metabolitten er like potent som sunitinib i biokjemiske og cellulære tester.
- Dosering
For RCC er anbefalt dose sunitinib 50 mg tatt oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2-ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en fullstendig syklus på 6 uker. Dosen kan modifieres trinnvis med 12,5 mg om gangen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Daglig dose skal ikke være under 25 mg eller overstige 75 mg. Opphold i dosering kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

- *Bivirkninger*

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, gastrointestinal perforasjon og blødninger (f.eks. blødning i luftveiene, gastrointestinal blødning, tumorblødninger, urinveisblødninger og hjerneblødninger). De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad omfatter redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, gastrointestinale forstyrrelser, misfarging av huden, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot) syndrom og hematologiske forstyrrelser.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Hovedanalysen til Legemiddelverket i denne metodevurderingen er sammenlikningen av kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib versus sunitinib i en kostnad-per-QALY-analyse. I analysen brukes resultatene fra KEYNOTE-426, men kostnadene for tyrosinkinasehemmer baseres på behandling med pazopanib. Denne studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib i Norge og EU, og er en åpen, randomisert (1:1) fase III studie (14). EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) (15).

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Søket favnet om alle RCC-pasienter uavhengig av histologi og antall behandlingslinjer. Randomiserte, kontrollerte studier og systematiske gjennomganger ble søkt etter i EMBASE, MEDLINE og Cochrane i februar 2019, og aktive studier identifisert i databaser over kliniske forsøk. Det ble også søkt etter publikasjoner i konferanseprotokoller fra relevante onkologiske og urologiske kongresser mellom 2017 og 2019. Søkestreng og valgte studier er vedlagt innsendt dokumentasjonspakke. Videre har MSD levert inn indirekte sammenlikninger (ITC) for å belyse den relative effekten av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib mot kombinasjonen ipilimumab+nivolumab hos pasienter med aRCC og i intermediær eller høyrisiko prognosegruppe.

2.1 RELEVANTE STUDIER

KEYNOTE-426

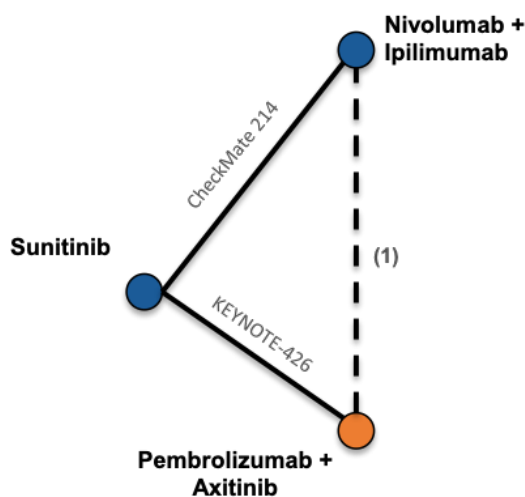
KEYNOTE-426 (Tabell 3) er en åpen, randomisert, kontrollert multisenter studie der pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med enten kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib eller sunitinib. Pasienter ble inkludert uavhengig av IMCD risikogruppe og PD-L1-status. De primære utfallsmålene var OS og PFS. OS ble rapportert fra tid fra randomisering til død (uavhengig av årsak) og PFS ble rapportert fra tid til randomisering til sykdomsprogresjon, RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon (komité-vurdert; «*blinded independent central review*»/BICR) eller død, etter hvilket som da inntraff først. Effektdata fra KN426-studien ble analysert ved en interimanalyse 1 (IA1), datakutt datert 24. august 2018. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid 12,8 måneder (0,1-22,0 måneder). Utfyllende informasjon om resultater fra KN426-studien er oppsummert under Kapittel 3.

Tabell 3: Oversikt over relevante innsendte kliniske studier

Studie	KEYNOTE-426 (MK-3475-426) (NCT02853331) (14)
Design	Multisenter, randomisert (1:1), åpen, fase III
Populasjon	Pasienter (n=861) med tidligere ubehandlet, relapserende, avansert, eller metastaserende RCC med en klarcellet komponent, og minst én målbar lesjon i henhold til RECIST v1.1 kriteriene. Karnofsky status \geq 70 % vurdert innen 10 dager før randomisering Alder \geq 18 år
Intervensjon	Pembrolizumab (200 mg en gang hver tredje uke)/aksitinib (5 mg oralt 2 ganger daglig). n= 432
Komparator	Sunitinib (50 mg oralt 1 gang daglig, 4 uker på/2 uker av) n= 429
Primære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert fra RECIST v1.1 kriteriene (komitévurdert) Totaloverlevelse (OS)
Sekundære endepunkter	ORR, DCR, DOR, HRQoL, Sikkerhet, TTD

Indirekte sammenligning (ITC)

MSD har sendt inn indirekte sammenligninger av pembrolizumab+aksitinib og ipilimumab+nivolumab i klarcellet aRCC, inkludert matchede, justerte sammenligninger (MAIC). Analysene er gjort med sunitinib som anker, og baserer seg på data fra CheckMate-214 (16) for ipilimumab+nivolumab og KEYNOTE-426 for pembrolizumab+aksitinib (Figur 3).



Figur 3: Evidensgrunnlaget for MSDs indirekte sammenligning

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av de indirekte sammenligningene ettersom vi har valgt sunitinib som komparator, men presenterer et sammendrag av analysene i tabellen under.

MSD har analysert både ITT-populasjonen og subgruppen dårlig/intermediær prognose. De bruker to ulike datacut-off i analysene sine (fullt analysesett uavhengig av oppfølgingstid [D1], og sensurering av CheckMate214 ved KN426' maksimale oppfølgingstid, dag 670 [D2]) og to ulike metoder for å generere pasientnivådata (direkte fra publiserte data [P1] og pseudo-IPD generert fra digitaliserte KM-kurver med

numbers-at-risk[P2]). Cox proporsjonal hasardmodell ble brukt for å beregne effektforskjellene, med Efrons metode for å håndtere samtidig inntreffende hendelser. Cox regresjonsmodeller ble brukt på begge datasettene, med behandling som kovariat, stratifisert etter prognosegruppe og geografisk tilhørighet i KN426 og behandling alene som kovariat i CheckMate 214. Forskjeller i basislinjekarakteristika ble utjevnet ved at individuelle pasientdata fra KN426 ble vektet for å jevne ut forskjellene i pasientkarakteristika mellom studiene. Inkluderte prognostiske faktorer var IMDC prognosegrupper og tidligere nefrektomi, identifiserte effektmodifikatorer var metastaselokasjoner (lunge, skjelett, lever, lymfeknuter, men ikke kombinasjoner av disse). En ankret MAIC, via felles komparator sunitinib, ble gjort med tradisjonelle indirekte sammenligningsmetoder (Bucher).

Nivolumab+ipilimumab kommer best ut i sammenligninger av sikkerhet og bivirkninger.

Tabell 4: MDS' resultat fra matchede indirekte sammenligninger

		Analyse I (D1, P1)	Analyse II (D1, P2)	Analyse III (D2, P2)
		HR [95 % KI]	HR [95 % KI]	HR [95 % KI]
ITT	PFS	0.68 [0.53; 0.89] p=0.004	0.81 [0.63; 1.03] p=0.090	0.76 [0.59; 0.98] p=0.036
	OS	0.77 [0.52; 1.13] p=0.182	0.71 [0.49; 1.03] p=0.069	0.76 [0.51; 1.11] p=0.157
Dårlig/intermediær	PFS	0.79 [0.58; 1.06] p=0.112	0.84 [0.63; 1.12] p=0.238	
	OS	0.81 [0.54; 1.22] p=0.315	0.75 [0.50; 1.11] p=0.148	

Studier som pågår

KN426-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men studien rekrutterer ikke nye pasienter.

MSD viser også til en ytterligere studie (KEYNOTE-427)(17), en pågående åpen, enkelarmet fase II studie som undersøker effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab alene (monoterapi) hos voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, hos to kohorter, en klarcellet og en ikke-klarcellet nyrecellekarsinom. Primærendepunktet i denne studien er objektiv responsrate (ORR), med OS, PFS og DOR som sekundære endepunkter.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at KN426-studien er mest relevant for denne metodevurderingen, ettersom kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib blir sammenliknet med annen relevant, aktiv behandling (sunitinib) i denne studien. Kun pasienter med klarcellet aRCC deltok i studien, hvorav 93,3 % av pasientene hadde definert klarcellet histologi og 6,5 % hadde en klarcellet komponent. Godkjent indikasjon spesifiserer ikke histologi. Ikke-klarcellet RCC utgjør rundt 25 % av RCC og er en heterogen gruppe av ulik histologi. Resultatene fra KEYNOTE-427 viser ulik grad av objektive responsrater for

papillær, kromofob og uklassifisert RCC. Det derfor usikkert i hvor stor grad resultatene fra KN426, og dermed kostnadseffektivitetsberegningene, er overførbare til denne gruppen. Klinikere Legemiddelverket har konferert med er også delte i synet på overførbarehet av effekt.

KN426 er en stor multisenter, randomisert åpen fase III studie med totalt 861 inkluderte pasienter. Det kan ikke utelukkes at åpent studiedesign kan bidra til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål. Dette gjelder særlig pasientens egenrapporterte utfallsmål, slik som livskvalitet. Forøvrig er PFS vurdert av en uavhengig, blindet undersøkelseskomite, noe som vil redusere dette problemet. Det andre primære utfallsmålet, totaloverlevelse (OS), vil ikke påvirkes av et åpent studiedesign, og således vil ikke designet være kritisk for dette utfallsmålet. Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren har vært tilfredsstillende og sikret lik fordeling mellom behandlingsarmene. Legemiddelverket har valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien. Men Legemiddelverket har beregnet kostnader basert på prisen for pazopanib (dagens LIS-anbudsvinner), ettersom sunitinib og pazopanib er vurdert som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis og pazopanib er anbefalt som førstevalg.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Metodevurderingen og indikasjonen gjelder pasientpopulasjonen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, som ikke tidligere har mottatt behandling. Pasientene er derfor aktuelle for førstelinjebehandling for aRCC. Omtrent 875 personer får diagnosen nyrecellekarsinom årlig i Norge, omlag 2/3 av disse er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år (perioden 2013-2017). Det er estimert at mellom 20-30 % av nydiagnostiserte pasienter allerede er utviklet til et avansert stadium ved tidspunktet for diagnosen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt dokumentasjon er pasientpopulasjonen som ligger til grunn for metodevurderingen hentet fra KN426-studien. Oppsummeringen av pasientkarakteristika i både intervensjon- og komparatorarmen fra studien er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5: Pasientkarakteristika i KN426

Characteristics*	Pembrolizumab-Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)
Age		
Median (range), yr.	62 (20-89)	61 (26-90)
<65 yr. - no. (%)	260 (60.2)	278 (64.8)
Male no. (%)	308 (71.3)	320 (74.6)
IMDC prognostic risk – no. (%) †		
Favourable	138 (31.9)	131 (30.5)
Intermediate	238 (55.1)	246 (57.3)
Poor	56 (13.0)	52 (12.1)
Sarcomatoid features – no./total no. with known status (%)	51/285 (17.9)	54/293 (18.4)
PD-L1 combined positive score – no./total no. with data (%) ‡		
≥1	243 /410 (59.3)	254/412 (61.7)
<1	167/410 (40.7)	158/412 (38.3)
No. of organs with metastases – no. (%) §		
1	114 (26.4)	96 (22.4)
≥2	315 (72.9)	331 (77.2)
Most common sites of metastasis – no. (%) ¶		
Lung	312 (72.2)	309 (72.0)
Lymph node	199 (46.1)	197 (45.9)
Bone	103 (23.8)	103 (24.0)
Adrenal gland	67 (15.5)	76 (17.7)
Liver	66 (15.3)	71 (16.6)
Previous radiotherapy - no. (%)	41 (9.5)	40 (9.3)
Previous nephrectomy — no. (%)	357 (82.6)	358 (83.4)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

Pasientenes alder, vekt, kjønn fra KN426-studien er inkludert i modellen, og er av betydning for analysen. Ved modellstart er pasientene 61,5 år, tilsvarende medianalderen i KN426-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Baseline pasientkarakteristika var balansert for totalpopulasjonen mellom intervensjon- og komparatorarm i KN426-studien, og pasientene stratifisert etter prognosegruppe og geografisk tilhørighet. Median alder på 61,5 år i studien er noe lav i forhold til pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Median alder ved diagnosetidspunktet er, ifølge Kreftregisteret (1), ca. 67 år. Inkluderte pasienter i studien anses som representative for relevant populasjon i norsk klinisk praksis aktuell for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og aksitinib, men sannsynligvis er gjennomsnittlig studiepasient noe yngre enn gjennomsnittlig norsk pasient. Legemiddelverket har konferert med det kliniske fagmiljøet, og endrer alderen i analysen til 65 år i tråd med våre tidligere vurderinger. Vi godtar de resterende pasientkarakteristika fra KN426-studien som representative for norske pasienter i den helseøkonomiske analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib vil bli gitt i henhold til anbefalingene i preparatomtalen, i kombinasjon med aksitinib som førstelinjebehandling for avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Anbefalt dose med pembrolizumab er 200 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Doseøkning eller dosereduksjon er ikke anbefalt for kombinasjonsbehandlingen. Det kan være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse.

Kombinasjonsbehandlingen skal gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab er godkjent for bruk i inntil to år. Behandling med aksitinib har ingen maksimalgrense, men klinikere Legemiddelverket har kontaktet forteller at ved god initialrespons og vedvarende stabil sykdom i over to år, kan det vurderes å seponere eller ta pause i behandlingen til ev. tilbakefall.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I hovedstudien (KN426) fikk pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen (kombinasjonsbehandlingen) følgende behandling:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøs infusjon hver 3. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg peroralt to ganger daglig. Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg, kunne øke til 7 mg og deretter til 10 mg to ganger daglig. Aksitinib kunne seponeres eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og deretter til 2 mg to ganger daglig, for å håndtere toksisitet.

Påfølgende behandling

I KN426-studien ved tidspunktet for datakuttet var det færre pasienter i kombinasjonsarmen (88 pasienter/20,4 %) som mottok påfølgende behandling sammenliknet med komparatorarmen (147 pasienter/34,3 %). Kabozantinib var den mest vanlige påfølgende behandlingen (hos ≥ 5 % av pasientene) hos pasienter som mottok pembrolizumab+aksitinib. Fordelingen av ulike typer av påfølgende behandling for både intervensjon- og komparatorarm er presentert i Tabell 6.

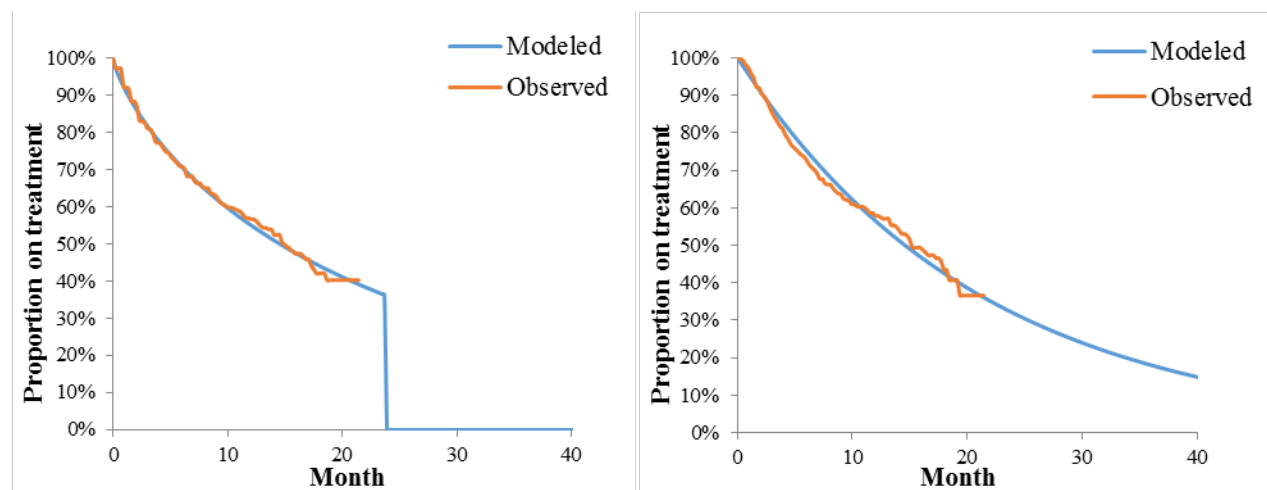
Tabell 6: Påfølgende behandling fra KEYNOTE-426, fordelt på intervensjon- og komparatorarm i førstelinje.

Påfølgende behandling	Mottatt behandling i førstelinje i KN426	
	Pembrolizumab/aksitinib	Sunitinib
Ingen aktiv behandling	50,00 %	39,26 %
Aksitinib	4,59 %	13,11 %
Kabozantinib	21,65 %	10,30 %
Everolimus	4,59 %	4,21 %
Nivolumab	5,25 %	41,20 %
Sunitinib	19,03 %	8,43 %
Pazopanib	8,53 %	9,83 %
Sorafenib	0,00 %	0,94 %

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

I innsendt modell er det benyttet en flat dose pembrolizumab (200 mg) som i den gjeldende preparatomtalen. En stor andel av pasientene stod fremdeles på behandling, og tid til behandlingsslutt (ToT) ble parametrisert. Ifølge MSD er behandlingens lengden for både pembrolizumab og aksitinib basert på observert ToT fra KN426-studien, med tilhørende framskrivning utover den observerte tidsperioden. Intervensjonsarmen ble delt og parametrisert for hvert legemiddel, ettersom pembrolizumab-behandling

skal avsluttes senest innen 24 måneder. MSD velger Weibullfunksjonen for pembrolizumab og eksponentiell funksjon for aksitinib Figur 4.



Figur 4: Observert behandlingsvarighet (KM-data i rødt) ToT for pembrolizumab (venstre - Weibull) og aksitinib (høyre - eksponentiell) fra KN426 og MSD sin framskriving (blå) i base case av ToT.

Det antas at alle pasientene som mottar kombinasjonen vil stoppe behandlingen med pembrolizumab etter 2 år, uavhengig om de har opplevd sykdomsprogresjon eller ikke, mens behandling med aksitinib vil fortsette dersom det ikke er opplevd sykdomsprogresjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket forventer at dosering i klinisk praksis vil følge godkjent preparatomtale og godtar dosering slik det er lagt inn i modellen. Vi godtar ikke forventet fordeling av påfølgende behandling, og endrer denne i tråd med tilbakemeldinger fra klinikere (se Tabell 21, kapittel 4.1.2). Pasienter som progredierer på førstelinjebehandling vil i de fleste tilfeller (75 %) alltid få minst en senere linje behandling. Legemiddelverket godtar MSD sin framskriving av behandlingens lengde. De valgte funksjonene har dårligst statistisk tilpasning, men er likevel de klinisk mest plausible valgene ettersom ToT med disse funksjonene ikke overstiger PFS (Legemiddelverkets egne plott av ToT mot PFS). Bare pasienter med sakte progredierende sykdom vil bli vurdert for videre behandling med førstelinjemedikament etter progresjon og en krysning av ToT- og PFS-kurver er ikke klinisk plausible. Det kliniske fagmiljøet opplyser om at ved komplett, varig respons vil behandling seponeres etter 2 år, og ved initialrespons og vedvarende stabil sykdom vil det tas pause i behandling også etter ca. 2 år. Legemiddelverket utforsker hvordan en behandlingsstopp etter to år for samtlige legemidler påvirker kostnadseffektiviteten i ulike scenarioanalyser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av pasienter med avansert nyrekreft, som ikke tidligere har mottatt behandling, fram til februar 2020 bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-ansbud blant tyrosinkinasehemmerne. Legemidlene er vurdert som faglig likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis for førstelinjebehandling av nykreftpasienter uavhengig av prognosegruppe. Etter februar 2020 er kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab førstevalg for pasienter med klarcellet karsinom i prognosegruppene intermediær eller høy risiko; nærmere 70 % får ipilimumab+nivolumab i dag, rundt 30 % pazopanib.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

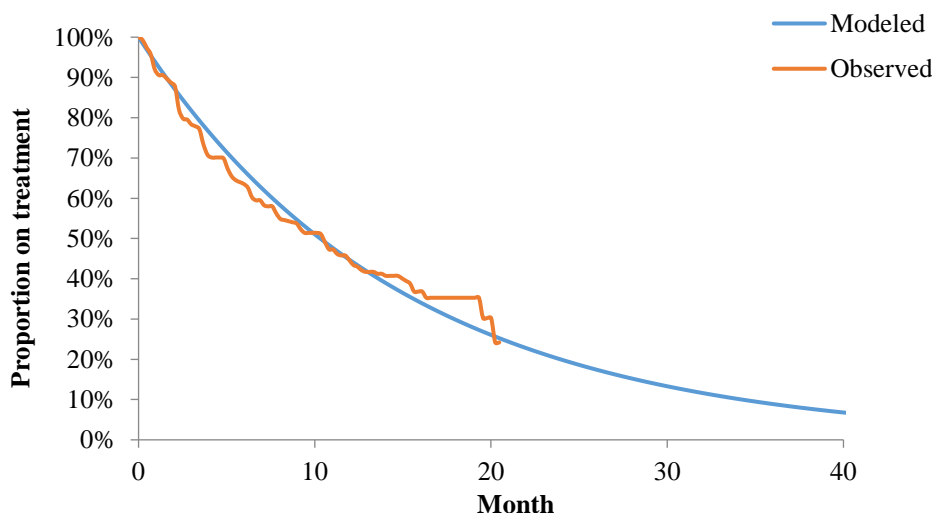
I hovedstudien (KN426) mottok pasientene i komparatorarmen følgende behandling:

- Sunitinib 50 mg peroralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av 2 ukers pause (4/2-kur). Dette utgjør en syklus på 6 uker, som gjentas fram til radiografisk eller klinisk progresjon som etter (BICR-vurdert).

De mest vanlige påfølgende behandlingene (hos $\geq 5\%$ av pasientene) var nivolumab, aksitinib og kabozantinib (IA1). For fullstendig oversikt over de inkluderte påfølgende behandlingene for pasientene i sunitinib-armen, henvises det til avsnittet *Påfølgende behandling* under kapittel 3.2.

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

I den innsendte kostnad per QALY-analysen, er komparator sunitinib, som også danner sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien. I modellen baseres behandlingens lengde på observert behandlingens lengde (ToT) i studien framskrevet med eksponentiell funksjon.



Figur 5: Observert behandlingsvarighet (KM-data i rødt) ToT for sunitinib fra KN426 og MSD sin framskrivning med eksponentiell (blå) i base case av ToT.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har tidligere diskutert hvorvidt sunitinib er riktig komparator gitt dagens behandlingslandskap, og støtter seg på publiserte studiedata (8) og LIS' onkologigruppens vurdering av faglig likeverdighet når vi godtar effektdata for sunitinib som proxy for pazopanib. Ettersom hovedstudien ikke er designet med styrke nok til å analysere hver prognosegruppe for seg, er det ikke et alternativ å skille ut prognosegruppene. Derfor gjenstår studiens komparator som den mest passende for hele gruppen. Vi vil påpeke at MSD i tillegg har levert inn en indirekte sammenligning med nivolumab+ipilimumab for prognosegruppene høy og intermediær risiko, med klarcellet histologi. Legemiddelverket aksepterer framskriving av behandlingsslengde, da valgt funksjon er den som ligger nærmest PFS-kurven uten å krysse denne. Som for intervensjonsarmen, har Legemiddelverket endret fordelingen av påfølgende behandling for pasienter som har progrediert på sunitinib, etter tilbakemeldinger fra det kliniske miljøet. Legemiddelverkets fordeling av påfølgende behandling er beskrevet i Tabell 21, kapittel 4.1.2.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på KEYNOTE-426 og er oppsummert i Tabell 7. Median oppfølgingstid ved datakuttet brukt (august 2018) var 12,8 måneder (0,1-22,0 måneder). Objektiv responsrate, målt av blinda, uavhengig komité (BICR) ble observert i 60 % av pasientene i intervensjonsarmen mot 36 % i komparatorarmen.

Tabell 7: Effektresultater rapportert fra KEYNOTE-426 (hentet fra SPC (5, 6))

Endepunkt	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antall hendelser (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (NA; NA)	Ikke nådd (NA; NA)
Hazardratio* (95 % KI)	0,53 (0,38; 0,74)	
p-verdi†	0,00005	
PFS‡		
Antall hendelser (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Median i måneder (95 % KI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,69 (0,56; 0,84)	
p-verdi†	0,00012	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Komplett respons	6 %	2 %
Delvis respons	53 %	34 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Antall (%#) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	161 (88 %)	84 (81 %)
Antall (%#) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	58 (71 %)	26 (62 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

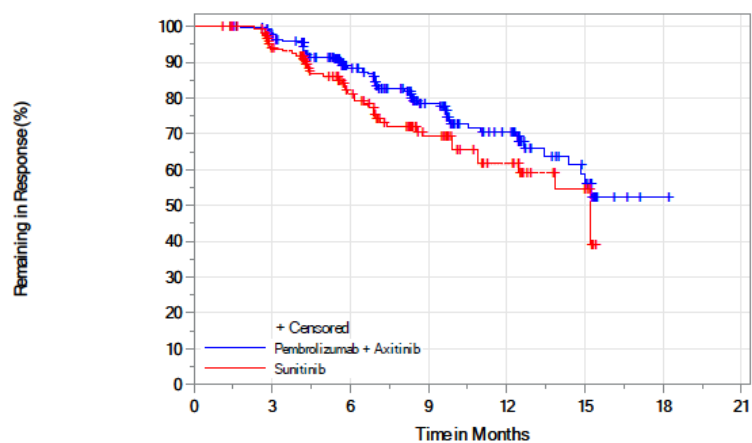
§ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons

¶ Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert ved IMDC risikogruppering og geografisk region

Basert på Kaplan-Meier-estimat

NA = ikke tilgjengelig

Median tid til respons var lik i begge armene, men litt lenger responsvarighet ble sett i intervensjonsarmen, der 71 % mot 62 % i komparatorarmen fremdeles hadde respons etter 12 måneder. Tumorstatus ble vurdert hver 6. uke inntil uke 54 og deretter hver 12. uke. Første vurdering etter randomisering var ved uke 12, og disse kontrollene kan sees som trinn i Kaplan-Meier-kurven for PFS (Figur 6). Median PFS i intervensjonsarmen var 15,1 måneder (12,6-17,7) og 11,1 måneder (8,7-12,5) i komparatorarmen. Dataene er ikke helt modne, men kurvene skiller lag og det er en signifikant gevinst i PFS i populasjonen som får kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og aksitinib (HR 0,69).



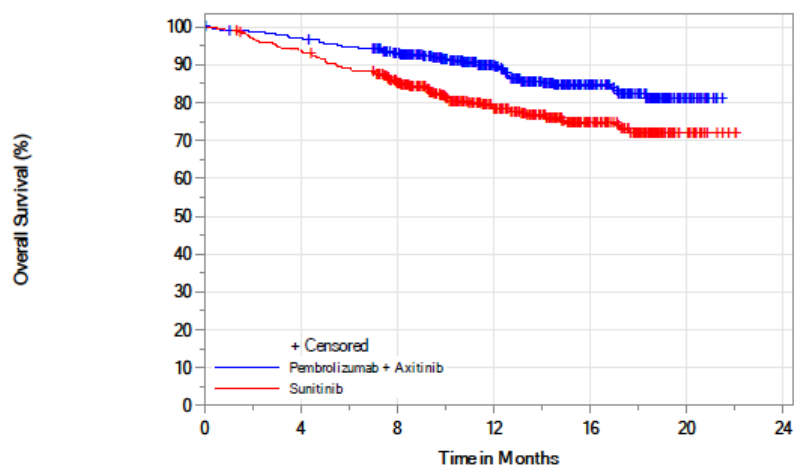
Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Axitinib	256	238	161	94	58	22	1	0
Sunitinib	153	130	84	49	26	9	0	0

Database Cutoff Date: 24Aug2018.

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-426

Median totaloverlevelse (OS) var ikke nådd ved 2018 datakuttet, men selv med umodne data er det tydelig at kurvene skiller lag (Figur 7) og det er også en statistisk signifikant gevinst for totaloverlevelse (HR 0,53). Øvrige resultater er presentert i Tabell 7 og Figur 8.



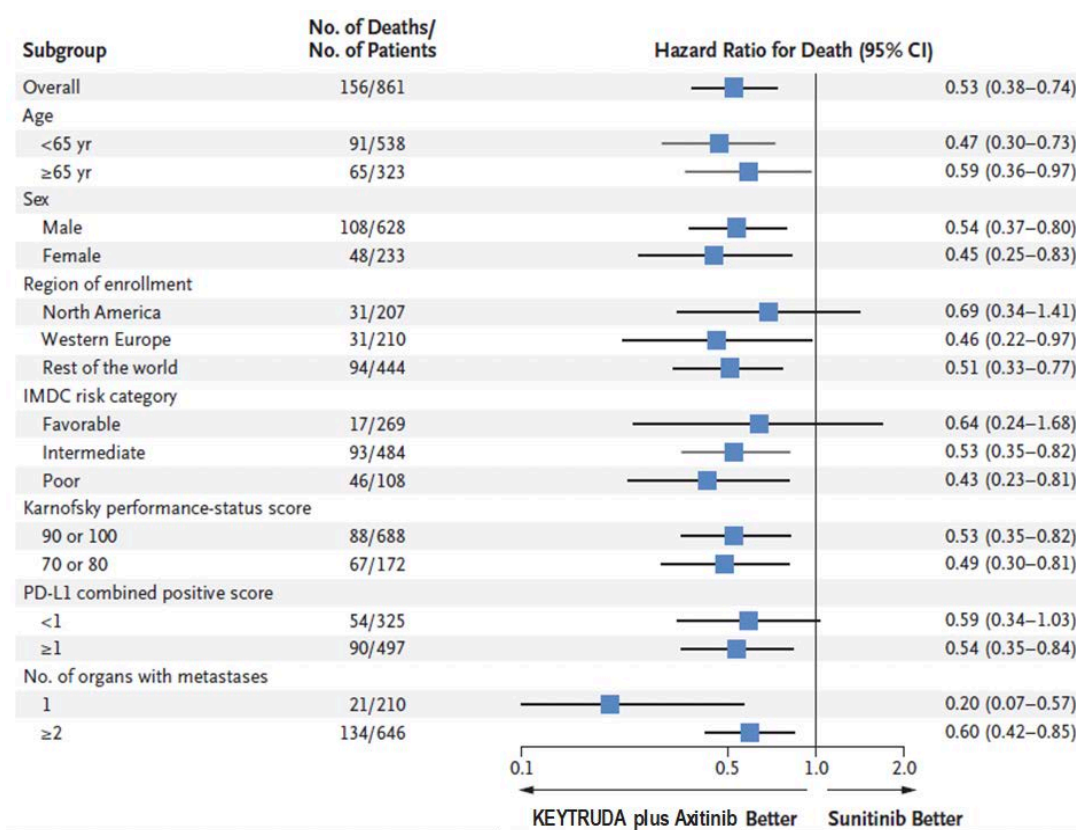
Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

Database Cutoff Date: 24Aug2018.

Source: [P426V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse i KEYNOTE-426



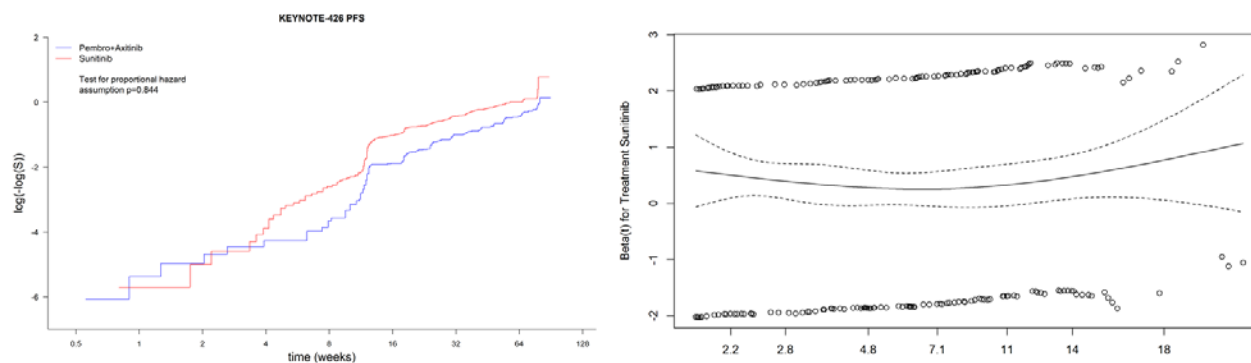
Figur 8: Balansediagram med effektestimat i undergrupper i KN426-studien

Innsendt helseøkonomisk modell

Hovedanalysen til MSD er en kostnad-per-QALY analyse hvor effektdataene fra det siste datakuttet (august 2018) for hele studiepopulasjonen i KN426 er parametrisert og framskrevet utover den observerte tidsperioden. MSD har benyttet seg av klinikere fra Christie NHS Foundation Trust, Manchester UK og Beatson West of Scotland Cancer Centre under refusjonsprosessen i NICE i Storbritannia for eksternt validering av data. Disse ble også benyttet i innsendt dokumentasjon for denne metodevurderingen.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

MSD har for framskriving av PFS brukt en piecewise-metode der den observerte KM-kurven blir brukt direkte for de første 13 ukene, og etter uke 13 er parametriske modeller tilpasset KM-dataene. Log-kumulative hasardplott viser nesten parallelle linjer (Figur 9, $p=0.337$), men MSD argumenterer for å tilpasse kurver til hver arm uavhengig av hverandre.

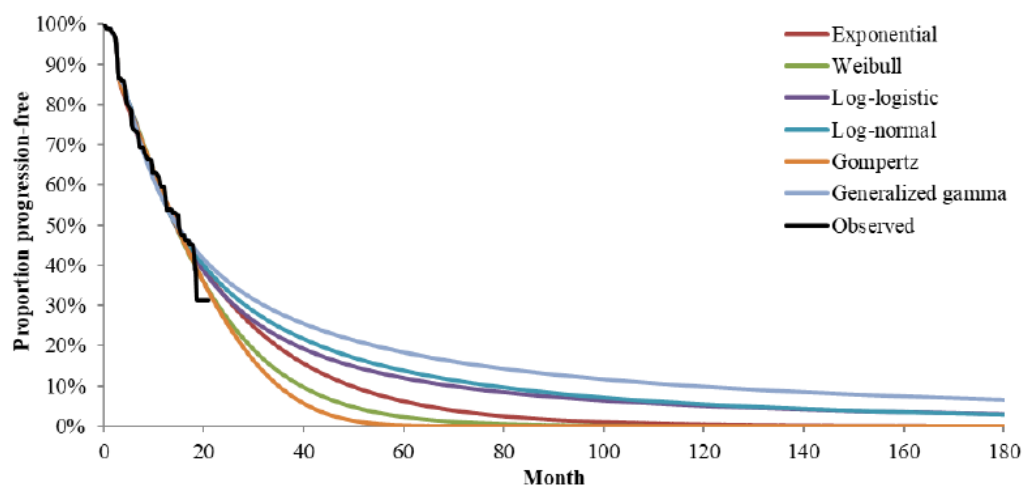


Figur 9: Logkumulative hasardplott (til venstre) og Schoenfeld residualplott (til høyre) for PFS i KN426

Tilpasningen blir vurdert utfra statistiske kriterier (AIC og BIC) og klinisk plausibilitet, og MSD har valgt eksponentiell funksjon for å framskrive PFS i begge armene. Tabell 8 og Tabell 9 under viser AIC og BIC for de testede parametriske funksjonene for pembrolizumab+aksitinib og sunitinib.

Tabell 8: Statistisk tilpasning av PFS i intervensjonsarmen

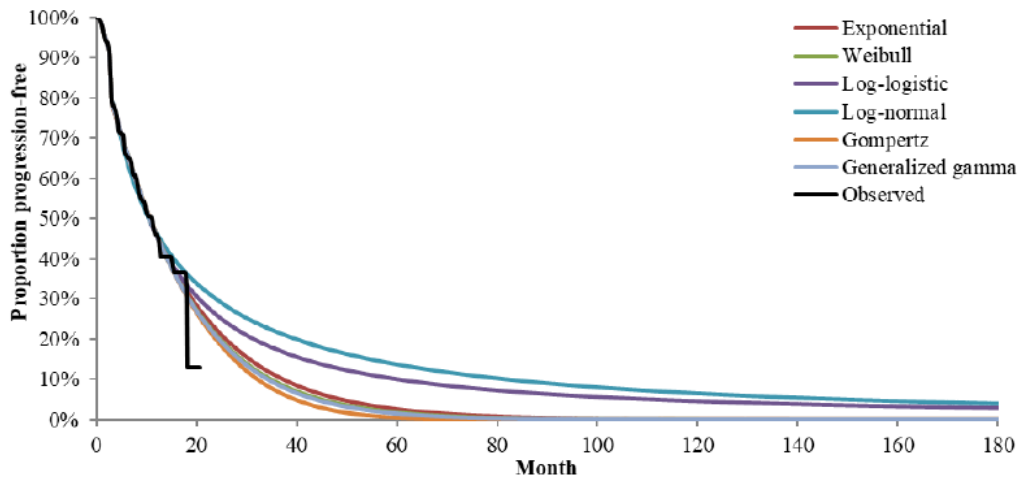
Functional form	A	B	C	AIC	BIC
Exponential	0.011	-	-	1,398.8	1,402.7
Weibull	-0.162	4.414	-	1,396.7	1,404.5
Log-logistic	-0.285	4.140	-	1,395.8	1,403.6
Log-normal	0.294	4.180	-	1,390.5	1,398.3
Gompertz	0.007	-4.703	-	1,399.1	1,406.8
Generalized Gamma	4.023	0.397	-0.408	1,391.9	1,403.6



Figur 10: Observert progresjonsfri overlevelse (KM-data i svart) og framskrivninger for intervensjonsarmen

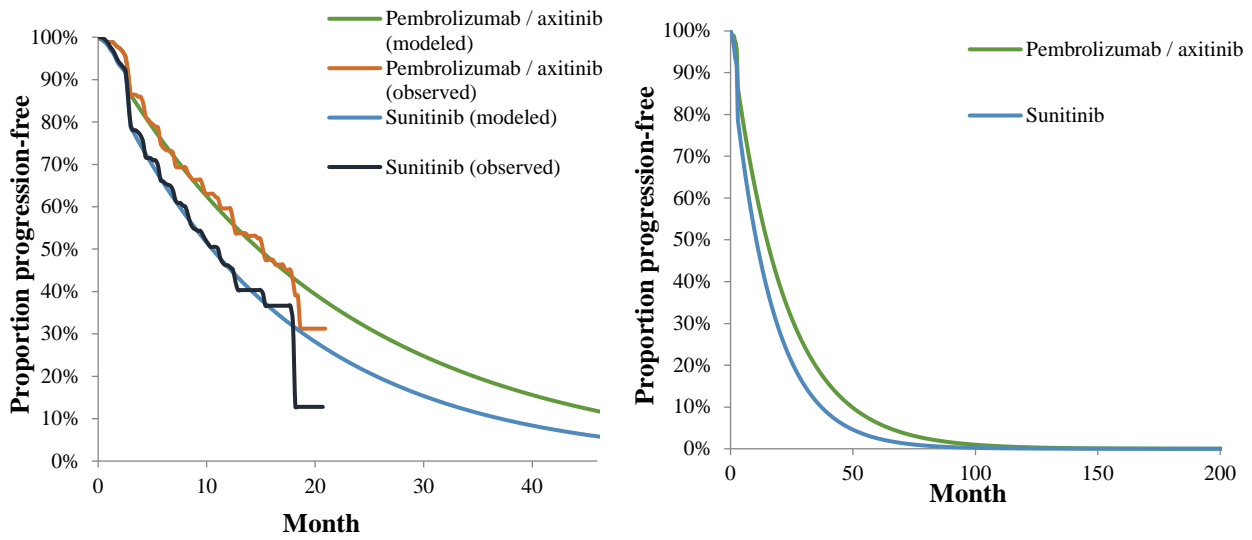
Tabell 9: Statistisk tilpasning av PFS for komparatorarmen

Functional form	A	B	C	AIC	BIC
Exponential	0.014	-	-	1,352.0	1,355.8
Weibull	-0.052	4.238	-	1,353.6	1,361.1
Log-logistic	-0.195	3.920	-	1,355.3	1,362.8
Log-normal	0.465	4.010	-	1,366.4	1,373.9
Gompertz	0.004	-4.347	-	1,353.6	1,361.1
Generalized Gamma	4.246	-0.077	1.044	1,355.5	1,366.8



Figur 11: Observert progresjonsfri overlevelse (KM-data i svart) og framskrivninger for komparatorarmen

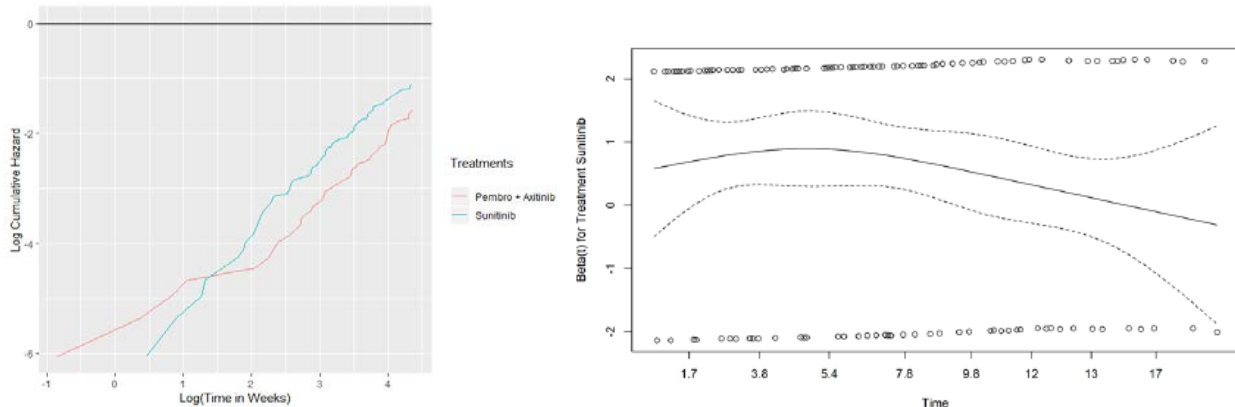
Figur 12 viser MSD sin framskriving av PFS for både intervensjon og komparator i basecase, både i et kort og langt tidsperspektiv.



Figur 12: Venstre: Observert progresjonsfri overlevelse (KM-data i oransje og svart) for intervensjon (oransje) og komparator (svart) fra KN426 og MSD sin framskriving (grønn og blå) i base case av progresjonsfri overlevelse for intervensjon (grønn) og komparator (blå). Høyre: Langtids PFS med MSD sin framskriving i basecase.

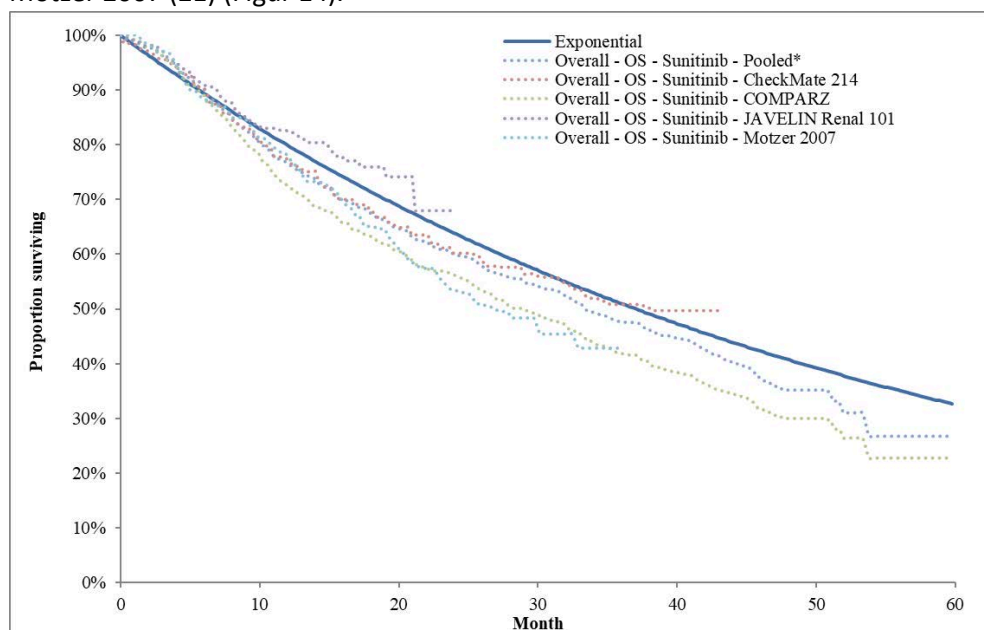
Totaloverlevelse (OS)

OS-data er umodne (median OS er ikke nådd) og de fleste hendelsene som utgjør effektestimateret må ekstrapoleres. MSD har valgt å fullparametrisere OS-dataene. Statistisk tilpasning (AIC og BIC-rangering, Tabell 10 og Tabell 11) og klinisk plausibilitet vurdert av deres kliniske eksperter var grunnlaget for valg av parametriseringsfunksjoner. Funksjoner som gav usannsynlig høye langtidsestimater ble ekskludert. Log-kumulative hasardplott for OS krysser tidlig i forløpet (Figur 13), men er ellers parallelle. Test av proporsjonal hasard viste at antagelsen ikke kan forkastes ($p=0,543$), men MSD mener at de ulike virkningsmekanismene til behandlingene tilsier at proporsjonal hasard over tid er usannsynlig.



Figur 13: Logkumulative hasardplott (til venstre) og Schoenfeld residualplott (til høyre) for OS i KN426

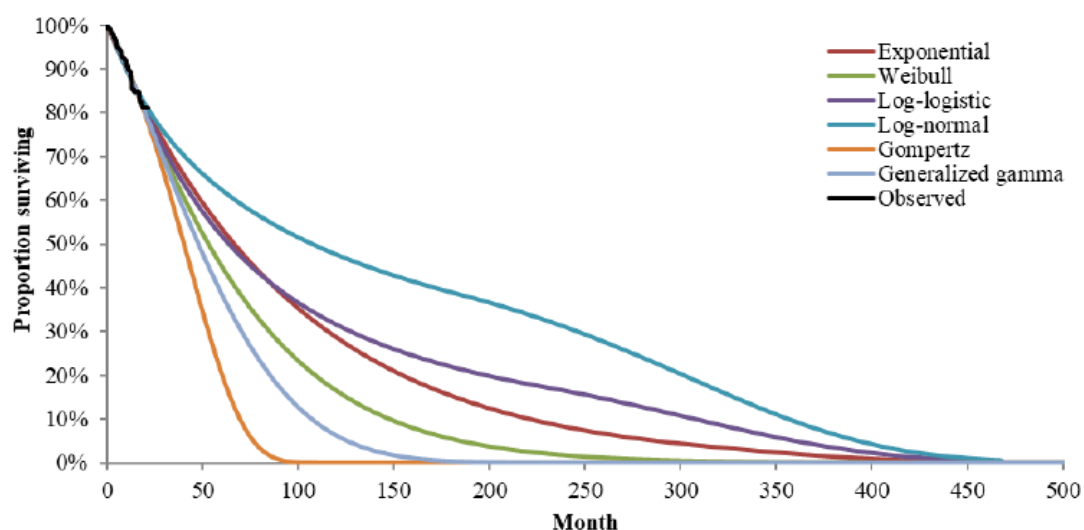
MSD har valgt loglogistisk funksjon for intervensjonsarmen, og mener denne best reflekterer den forventede langtidseffekten av behandling. En justering for generell mortalitet i befolkningen er inkludert. For komparatorarmen er eksponentiell funksjon valgt, og MSD mener denne tar høyde for endringer i behandlingslandskapet for senere linjer. For ekstern validering av kurvevalget for sunitinib, har MSD sammenlignet med observert OS i studiene CheckMate214 (19), COMPARZ (8), JAVELIN Renal 101 (20) og Motzer 2007 (21) (Figur 14).



Figur 14: Plott av observert overlevelse i andre NCC-studier. Legemiddelverket har ikke vurdert ev. forskjeller i studiene knyttet til PICO eller behandlingslandskap.

Tabell 10: Statistisk tilpasning av OS i intervensjonsarmen

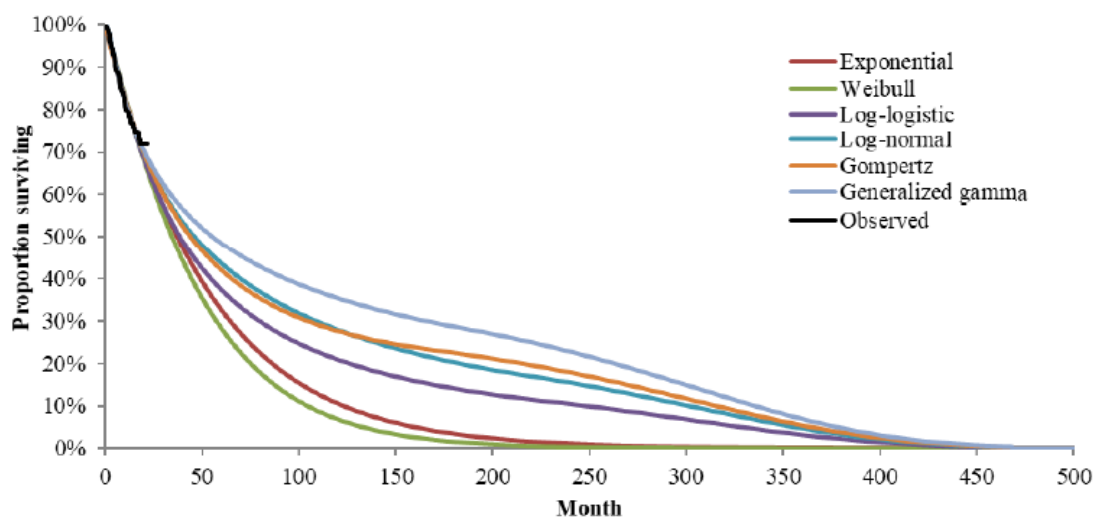
Functional form	A	B	C	AIC	BIC
Exponential	0.002	-	-	832.1	836.2
Weibull	-0.159	5.755	-	832.6	840.7
Log-logistic	-0.200	5.625	-	832.8	840.9
Log-normal	0.614	6.146	-	837.2	845.4
Gompertz	0.008	-6.303	-	832.4	840.6
Generalized Gamma	5.684	-0.441	1.375	834.4	846.7



Figur 15: Observert totaloverlevelse (KM-data i svart) og framskrivninger for intervensjonsarmen

Tabell 11: Statistisk tilpasning av OS i komparatorarmen

Functional form	A	B	C	AIC	BIC
Exponential	0.004	-	-	1,253.0	1,257.0
Weibull	-0.077	5.346	-	1,254.3	1,262.4
Log-logistic	-0.157	5.120	-	1,252.2	1,260.3
Log-normal	0.493	5.299	-	1,248.3	1,256.4
Gompertz	-0.003	-5.364	-	1,254.6	1,262.8
Generalized Gamma	5.171	0.660	-0.474	1,249.7	1,261.9



Figur 16: Observert totaloverlevelse (KM-data i svart) og framskrivninger for komparatorarmen

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte beskrivelsen av parametriseringen er tilstrekkelig. Det er vist statistisk og visuell tilpasning per behandlingsarm. Legemiddelverket etterspurte imidlertid ytterligere dokumentasjon knyttet til framskrivningen av PFS og OS som inngår i en samlet vurdering av disse effektmålene.

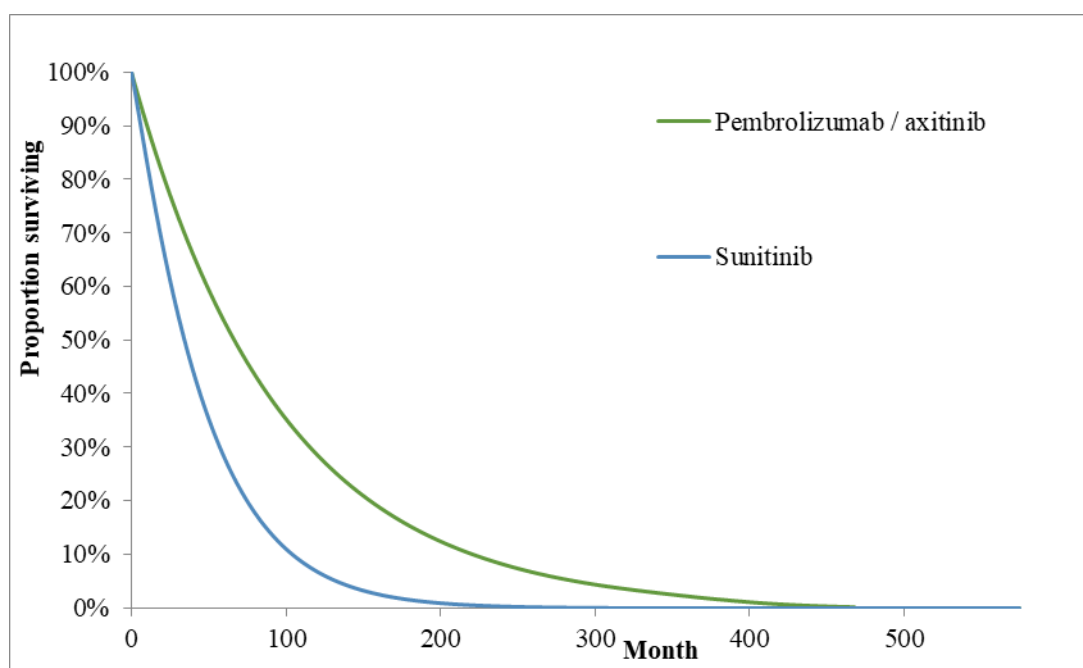
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Legemiddelverket er enig i MSD sitt valg av parametriseringskurver for progresjonsfri overlevelse, og aksepterer bruken av KM-data fram til første tumorresponskontroll ved uke 12 ± 1 og deretter parametriserte kurver (piecewise). Dette er i tråd med Legemiddelverkets praksis i tilsvarende saker. Framskrivningen av PFS er vist i Figur 12.

Totaloverlevelse (OS)

Median totaloverlevelse er ikke nådd og det er stor grad av sensurering etter uke 28 (se Figur 7). En visuell inspeksjon av KM-kurvene støtter antagelsen om proporsjonal hasard, slik MSD sine egne tester også viser. Det er med de tilgjengelige data fra studien heller ingen holdepunkter for å si at kurvene skiller lag, og parametrisering med proporsjonal hasard er derfor et aktuelt valg. Legemiddelverket har vurdert glattede hasardplott sendt inn av MSD på forespørsel fra SLV, statistisk og visuell tilpasning, og klinisk plausibilitet (uttalelser fra fagmiljøet sammen med andre studie- og registerdata). AIC og BIC er tilnærmet like for alle funksjonene i intervensjonsarmen, og ingen av kurvene utpekte seg som bedre tilpasset enn de andre etter visuell inspeksjon. Eksponentiell funksjon gir numerisk best tilpasning for intervensjonsarmen, og lognormal for komparatorarmen. Forskjellene i AIC og BIC for de ulike funksjonene er små, som tilsier at alle funksjonene tilpasser seg de observerte dataene godt og at forskjellene observert i den ekstrapolerte delen av kurven like gjerne kan stamme fra funksjonenes egenskaper heller enn faktiske effektforskjeller mellom armene. Gitt de umodne data, de kjente forskjellene i virkningsmekanismer, og etter hvert lang erfaring med immunterapi i ulike krefttyper, velger vi å legge stor vekt på tilbakemeldinger fra det kliniske fagmiljøet når det kommer til forventet overlevelse ved bruk av kombinasjonsbehandlingen og med sunitinib. Vi velger derfor som MSD å parametrisere kurvene uavhengig av hverandre og med ulike funksjoner. Glattet hasardplott for sunitinib-armen viser en økende hasard initialt opp mot et vendepunkt. Vendepunktet kommer i en del av kurven med høy usikkerhet. Formen passer til Weibull-kurven, og overlevelsesestimaterne fra denne stemmer godt med estimatene vi har fått fra det kliniske fagmiljøet. Weibull gir lavere estimat enn MSDs valg (eksponentiell), men begge ligger innenfor sammenstillingen MSD har gjort av tilgjengelige sunitinib-studier. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med viser til erfaringer med immunterapi i andre kreftformer, der man ser en vedvarende effekt også etter avsluttet behandling. De vil forvente en utflating av kurven mellom år 5 og 10 med en stabil andel langtidsoverlevende. MSDs valg av loglogistisk funksjon for framskriving av intervensjonsarmen er i så måte et godt modelleringsvalg, men estimatene er ifølge våre klinikere for høye. Studiedataenes umodenhet gjør det dessuten vanskelig å anslå når og hvor et slikt nivå vil komme. Vi velger derfor å framskrive OS-data i intervensjonsarmen med eksponentiell funksjon, men vurderer loglogistisk funksjon i scenarioanalyser. Eksponentiell funksjon overestimerer trolig OS ved år 5 og underestimerer ved år 10, og fanger bare til en viss grad opp den langtidseffekten som er sett i andre kreftformer, men vi mener endringene vi gjør i begge armene til sammen fanger opp den forventede gevinsten ved pembrolizumab+aksitinib-behandling. Legemiddelverkets valg av framskriving (Figur 17) gir

en gjennomsnittlig overlevelse når ekstrapolert i 40 år på 3,9 år for sunitinib-armen (Weibull) og 7,9 år for pembrolizumab+aksitinib-armen (eksponentiell).



Figur 17: Legemiddelverkets parametriseringsvalg for totaloverlevelse for pembrolizumab+aksitinib (eksponentiell) og sunitinib (Weibull)

Legemiddelverket godtar den innsendte effektdokumentasjonen og –estimatene for framskriving av PFS, men endrer parametrisering av OS.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede hendelser (AE) forekom hos en stor andel av pasientene i KN426: 98,4 % av pasientene som mottok kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib og 99,5 % av pasientene som mottok sunitinib. Disse hendelsene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 75,8 % av pasientene i pembrolizumab+aksitinib-armen og hos 70,6 % av pasientene i sunitinib-armen. Åtte prosent avsluttet kombinasjonsbehandlingen som følge av legemiddelrelaterte bivirkninger, og ytterligere 21 % avsluttet pembrolizumab-komponenten i intervensjonsarmen. I sunitinib-armen avsluttet 14 % behandlingen som følge av bivirkninger (13).

De vanligste bivirkningene i begge behandlingsarmene var diare, hypertensjon og fatigue.

Tyriodeabivirkninger (tyrioditt, hypo- og hypertyreose) og hypertensjon var hyppigere forekommende i intervensjonsarmen. Andre bivirkninger som oppstod signifikant oftere i intervensjonsarmen var dysfoni, leddgikt, økt ALT, økt AST, diare, og kløe. I komparatorarme var trombocytopeni, smaksforstyrrelse, neutropenia og anemi vanligste bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner i den helseøkonomiske modellen. De har tilknyttede kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er tilknyttet et nyttetaap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. I den helseøkonomiske modellen blir alle uønskede medisinske hendelser/bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN426-studien inkludert. Bivirkninger som benyttes i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Bivirkninger av grad 3 eller høyere, uavhengig av behandlingsarm, som er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Frequency of adverse reactions Grade 3-5 n (%)	KEYTRUDA-426 (ASaT Population)
Intervention	<i>Pembrolizumab plus axitinib (n=429)</i>
Diarrhea	39 (9.1)
Hypertension	95 (22.1)
Fatigue	12 (2.8)
PPE	22 (5.1)
Increased ALT	57 (13.3)
Increased AST	30 (7.0)
Platelet count decreased	1 (0.2)
Thrombocytopenia	0 (0.0)
Neutropenia	1 (0.2)
Neutrophil count decreased	1 (0.2)
Comparator	<i>Sunitinib (n=425)</i>
Diarrhea	20 (4.7)
Hypertension	82 (19.3)
Fatigue	28 (6.6)
PPE	16 (3.8)
Increased ALT	13 (3.1)
Increased AST	10 (2.4)
Platelet count decreased	31 (7.3)
Thrombocytopenia	25 (5.9)
Neutropenia	28 (6.6)
Neutrophil count decreased	29 (6.8)

*ASaT: all subjects as treated

Legemiddelverkets vurdering

Kombinasjonsbehandlinger er ofte forbundet med høy forekomst av bivirkninger, spesielt for behandlinger med overlappende toksisitet, og slik behandling krever tett oppfølging og monitorering. Levertoksisitet og diaré er vanlige bivirkninger av både pembrolizumab og aksitinib. Bivirkningene som ble registrert i studien var i stor grad håndterbare. Sikkerheten ved bruk av pembrolizumab er etter hvert godt kjent og erfaringene i klinisk praksis gode. Kombinasjon med pembrolizumab og aksitinib har man ikke særlig lang erfaring med. Inklusjon av bivirkninger av grad 3 og høyere i den helseøkonomiske modellen er i tråd med Legemiddelverkets praksis. Legemiddelverket godtar bivirkningsmodelleringen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som er benyttet i basecase analysen er basert på EQ-5D-3L data som ble innhentet i KN426. For pasienter i intervensjonsarmen ble skjema administrert på dag 1 av de første 8 behandlingssyklusene (hver syklus på 21 dager), og deretter hver andre syklus (dvs. 9, 11, 13 osv.) så lenge pasienten fortsatt stod på behandling i førstelinje. Skjemaet ble også administrert ved eventuell seponering, og ved 30-dagers oppfølgingsvisitt etter progresjon. For pasienter i komparatorarmen ble skjema administrert på dag 1 og dag 29 av behandlingssyklus 1-4, med en varighet på 42 dager per syklus, deretter dag 1 for hver syklus etter syklus 4 så lenge pasienten fortsatt stod på behandling i førstelinje. Skjemaet ble også administrert ved eventuell seponering, og ved 30-dagers oppfølgingsvisitt etter progresjon.

Analysene av EQ-5D-3L dataene var basert på det fullstendige datasettet (FAS) og alle respondentene som inngikk i analysen måtte ha fullført minst ett EQ-5D-3L-skjema. EQ-5D-3L FAS populasjonen bestod av totalt 850 pasienter og ble brukt for samtlige nyttevektstilnærminger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Det er benyttet to tilnærminger for å definere nyttevekter som inngår i den helseøkonomiske modellen:

- 1) «tid-til-død»
- 2) progresjonsbaserte helsetilstander

Tid-til-død tilnærming er benyttet i base case og mener å gjenspeile nedgangen i kreftpasienters livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden. Tabell 13 viser de gjennomsnittlige nyttevektene ved tid til døden som er benyttet i basecase. Modellen inkluderer indikatorer for tid til døden, fordelt på 5 grupper (0-29 dager, 30-89 dager, 90-179 dager, 180-359 dager eller ≥ 360 dager fra døden). Tilnærmingen er ment til å reflektere nedgangen i helse relatert livskvalitet jo nærmere pasienten befinner seg døden. I denne tilnærmingen benyttes det flere helsetilstander som potensielt kan gi bedre prediksjon. En begrensning ved denne er at nyttevektene kun avhenger av totaloverlevelse (OS) og vil ikke skille mellom mulige helsetilstander pasienten i realiteten oppholder seg i. Samtidig vil det være et vesentlig mindre utvalg, da spørreskjemaer som ble målt innenfor 360 dager fra OS-sensurering ble avvist fra analysesettet grunnet uviss tid-til-død-kategori.

Tabell 13: Oversikt over «tid-til-død»-nyttevekter som benyttes av MSD i base case

«Tid-til-død»-kategori	Nyttevekt	Instrument	Tariff	N* (n**)
0 to 29 dager	0.462	EQ-5D-3L	UK	13 (17)
30 to 89 dager	0.594	EQ-5D-3L	UK	30 (41)
90 to 179 dager	0.750	EQ-5D-3L	UK	34 (71)
180 to 359 dager	0.769	EQ-5D-3L	UK	31 (76)
360+ dager	0.824	EQ-5D-3L	UK	200 (690)
AE disutility	-0.057	EQ-5D-3L	UK	

*Antall pasienter som fullførte minst ett EQ-5D-skjema **Antall skjemaer innhentet i KN426 som inngår i analysesettet

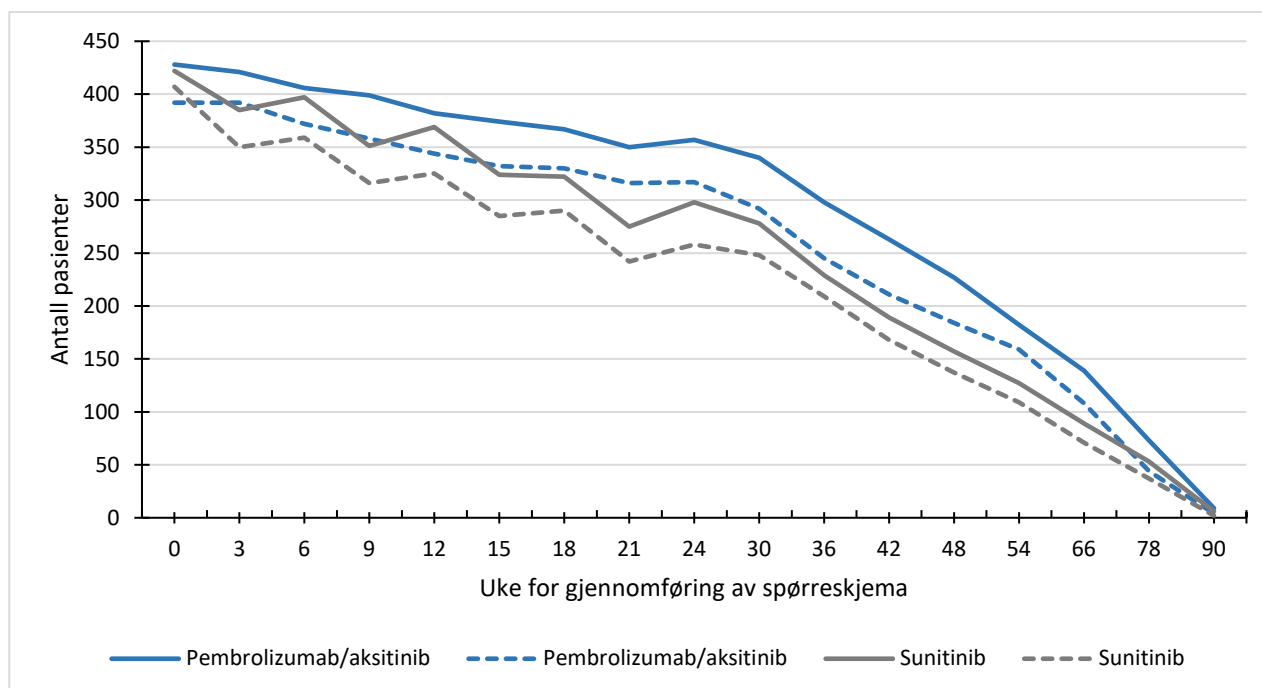
MSD testet tilnærming 2 (progresjonsbaserte nyttevekter) i en scenarioanalyse. Samme datasett (EQ-5D-3L) fra KN426 ligger til grunn. Som det kan observeres fra Tabell 14, er disse nyttevektene delt etter behandlingsarm (armspesifikke nyttevekter).

Tabell 14: Progresjonsbaserte nyttevekter, separert på behandlingsarm, som er inkludert i scenarioanalysen fra MSD (N*=810, n**=7119)

Helsetilstand	Pembrolizumab/ aksitinib		Sunitinib		Kilde
	Utility	SE	Utility	SE	
Progresjonsfri (PFS)	0,812	0,009	0,795	0,009	KEYNOTE-426 (by treatment)
Progrediert sykdom (PD)	0,781	0,011	0,764	0,011	KEYNOTE-426 (by treatment)

*Antall pasienter som fullførte minst ett EQ-5D-skjema **Antall skjemaer innhentet i KN426 som inngår i analysesettet

Legemiddelverket etterspurte informasjon om antall pasienter som responderte ved hvert tidspunkt i studien, og eventuelle grunner for at pasientene ikke fullførte EQ-5D-spørreskjemaene på de respektive tidspunktene for gjennomføring av spørreskjema. Figur 18 viser antall forventende (basert på antall pasienter som burde inngå i målingen basert på tidligere frafall osv.) og gjennomførte EQ-5D spørreskjemaer, fordelt på intervensjon- og komparatorarm.



Figur 18: Antall pasienter som gjennomførte EQ-5D-spørreskjema ved hvert planlagte målingstidspunkt i KN426. De heltrukne linjene var antall forventede svar basert på gjenværende populasjon, og de stiplede linjene er antall pasienter som gjennomførte spørreskjema på de respektive måletidspunktene.

I starten av studieperioden var årsaken til å ikke ha fullført spørreskjema hovedsakelig ikke opplyst (merket med *annet* i protokollen). At det ikke var noe planlagt besøk for pasienten i den respektive

måleuken var en av hovedårsaken gjennom hele innsamlingsperioden. Fra uke 24 og utover ble progressiv sykdom eller seponering grunnet bivirkninger også en gjengående årsak. Mot slutten av studieperioden, spesielt uttalt etter uke 48, var det færre pasienter som inngikk i analysesettet.

Bivirkninger – Nyttetap

Nytteverdiene som er inkludert i den økonomiske modellen er som nevnt basert på de to ulike tilnærmingene «tid-til-død» og progresjonsbaserte helsetilstander. Det ble vurdert at kun bivirkninger av grad 3 eller høyere og uavhengig av forekomst i både intervensjon- og komparatorarm var relevante, og ble inkludert. Nyttetapet ble kalkulert på bakgrunn av frekvensen i hver av behandlingsarmene, gjennomsnittlig bivirkningsvarighet og nyttetapet forbundet med en aktiv grad ≥ 3 bivirkning. Bivirkningsrelatert nyttetap ble inkorporert som et QALY dekrement i første modellsyklus.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon for nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen. Dette gjaldt spesielt dokumentasjon knyttet tid-til-død metodologien som var svært begrenset dokumentert i originaldokumentasjonen, samt spørsmål forbundet med utvalgsstørrelsen og de ulike nyttevektstilnærmingene som ble presentert i scenarioanalysen.

Legemiddelverket benytter som standard nytteverdier basert på sykdomsstadier i kostnad per QALY-analyser, selv om denne tilnærmingen også kan ha sine svakheter. Samtidig mener vi at å basere nyttevektene på gjenværende levetid forutsetter at det gjøres en del antagelser som er krevende å validere og som ikke nødvendigvis er plausible. Dersom man bruker samme nyttevekter i begge armene blir resultatet at pasienter i intervensjonsarmen starter med høyere helsenytt enn i komparatorarmen fordi intervensjonen påvirker forventet overlevelse. Samtidig forutsetter denne modelleringen at sykdomsforløpet det siste året, altså hos alle i gruppen ≥ 360 dager fra døden, er tilnærmet likt for alle pasienter. Dette gjelder imidlertid for alle tid-til-død-gruppene, hvor det antas at det ikke er noen sammenheng mellom progresjon og klinisk forverring av tilstanden, og nytten til pasienten. Legemiddelverket mener dette ikke er dokumentert i innsendt dokumentasjon. Antall respondenter som fullførte spørreskjemaer var også vesentlig lavere med «tid-til-død»-tilnærmingen sammenlignet med de andre nyttevektstilnærmingene. Dette kan gi dårligere prediksjon pga. et lavere utvalg, spesielt i de gruppene som er nærmest døden, der antall pasienter som har fullført EQ-5D-spørreskjema i utgangspunktet er lavt (se Figur 18). Fra ytterligere innsendt dokumentasjon fremkom det at antall pasienter som fullførte EQ-5D-spørreskjemaer i de 4 siste gruppene (0-29 dager) var svært lavt (Tabell 13) sammenlignet med antallet respondenter og fullførte spørreskjemaer som lå til grunn for de progresjonsbaserte nyttevektene (Tabell 15). Som nevnt ble innhentende spørreskjemaer hos pasienter som ble sensurert pga manglende OS-hendelse < 360 dager fra døden ikke inkludert i datasettet, grunnet uviss tid-til-død-kategori. Utvalget for gruppene 0-29 dager, 30-89 dager, 90-179 dager, 180-359 dager er dermed svært lav. Dette skyldes til dels sammenhengen denne tilnærmingen har med totaloverlevelse (OS) og dermed graden av umodne OS-data fra KN426.

MSD har brukt britiske tariffer i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, samt relevant måleverktøy for helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket mener det er en klar styrke at det er benyttet nytteverdier

som er direkte innhentet fra den hovedstudien KN426 i den helseøkonomiske analysen, samt at nyttetapet også er hentet direkte fra KN426. Legemiddelverket mener at det å benytte armspesifikke nyttevekter som i scenarioanalysen, heller ikke kan benyttes på bakgrunn av studiedesignet i KN426. Studien var ikke blindet, og det vil alltid være en fare for bias ved at pasienter i intervensjonsarmen rapporterer høyere nytteverdier, ettersom det å stå på en ny behandling kan gi økte forventninger om effekt og dermed farge pasientenes respons.

Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon knyttet til livskvalitetsdata innhentet fra KN426. Fra denne dokumentasjonen fremkom de samlede nyttevektene basert på progresjonsstatus. Disse er vist i Tabell 15 og er benyttet av Legemiddelverket i hovedanalysen.

Tabell 15: Nyttevektene og nyttetapet etter progresjonsstatus som benyttes inn i Legemiddelverkets hovedanalyse

Helsetilstand	Utility	SE
Progresjonsfri (PFS)	0,804 (N*=804, n*= 6306)	0,009
Progrediert sykdom (PD)	0,796 (N*=165, n*= 813)	0,011
Nyttetap	-0,0405	0,0058

*Antall pasienter som fullførte minst ett EQ-5D-skjema **Antall skjemaer innhentet i KN426 som inngår i analysesettet

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsdataene, men endrer fra tid-til-død tilnærmingen til samlede progresjonsbaserte nyttevekter.

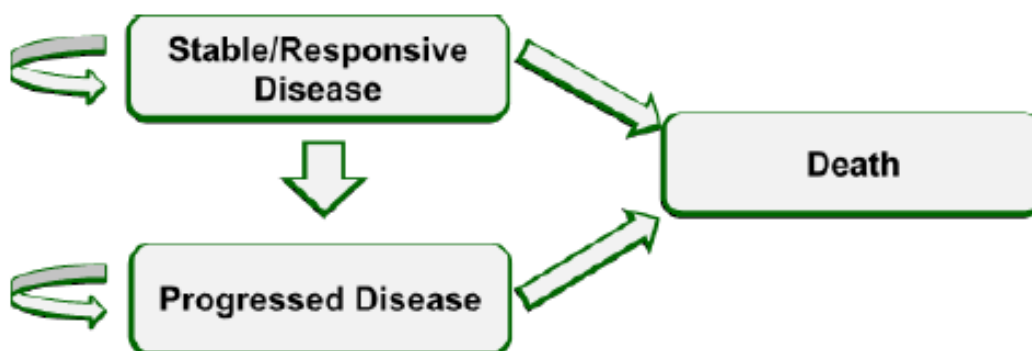
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib med sunitinib, som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. For å belyse kostnadseffektiviteten til kombinasjonsbehandling pembrolizumab+aksitinib har MSD levert en kostnad-nytte analyse hvor dagens standardbehandling med sunitinib sammenlignes for hele prognosegruppen av aRCC samlet (god/intermediær/dårlig). Som omtalt tidligere i rapporten, er legemidlene sunitinib og pazopanib vurdert som likeverdige i klinisk praksis. I Legemiddelverkets hovedanalyse benyttes derfor effektdata fra KN426-studien for sunitinib og prisen på pazopanib (som er LIS anbudsvinner).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

MSD har levert en helseøkonomisk modell utviklet for studiedata fra KEYNOTE-426-studien. Modellen er tilpasset til norske forhold. Den innleverte økonomiske analysen er gjennomført ved hjelp av en tilhørende kohort-modell av «partitioned survival»-modell (PSM). Resultatene av den helseøkonomiske analysen presenteres bl.a. i kostnader per QALY (kvalitetsjusterte leveår) og LYG (Life years gained/vunne leveår). Figuren under gir en forenklet skjematisk presentasjon av modellen.



Figur 19: Modellstruktur i den helseøkonomiske analysen fra MSD (mottatt av Statens Legemiddelverk 06.03.2020). Stable/Responsiv Disease = stabil/responsiv sykdom (PFS), Progressed Disease = Progrediert sykdom (PD). Death= Død

Modellen har tre gjensidig utelukkende helsetilstander:

- Stabil/responsiv sykdom (progresjonsfri sykdom, PFS): Alle pasientene i kohorten starter i denne helsetilstanden, hvor de mottar enten intervensjon- eller komparatorbehandlingen. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden enten til de progredierer mens de står på behandling eller dør.
- Progrediert sykdom (PD): Pasienter som progredierer fra PS går til denne helsetilstanden. Pasientene kan forbli i progresjonsstadiet eller dø. I denne helsetilstanden vil pasientene motta eventuelle påfølgende behandlingslinjer for aRCC.
- Død: En absorberende helsetilstand hvor alle pasientene i modellen vil ende opp hvis horisonten i modellen er tilstrekkelig lang.

For alle helsetilstandene er det tilknyttet stadiespesifikke kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressurser og bivirkningskostnader.

En partitioned survival-modell som denne estimerer antall pasienter som til enhver tid oppholder seg i en av de tre helsestadiene (PFS, PD eller død). Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorizonten. Følgende formel er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse:

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

De respektive overlevelseskurvene er i MSD sin basecase hentet direkte fra studien og fremskrevet utover observasjonstiden i KEYNOTE-426. Parametriseringen er oppsummert og vurdert i kapittel 3.4.1. For helsetilstandene er det tilknyttet stadiespesifikke nyttevekter, og kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressurser og bivirkningskostnader. Helsenytten- og tapet er beskrevet i kapittel 3.4.3. Gjennomgang og vurderingen av kostnader er videre beskrevet i kapittel 4. Modellen benytter en sykluslengde på 7 dager (1 uke) og er valgt for å best tilpasse dosering- og administrasjonskostnadene av både intervensjon- og komparatorbehandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Den respektive modellstrukturen benyttes ofte for modellering av onkologiske preparater og er egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib sammenlignet med sunitinib, til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekarsinom. Modellstrukturen og tilhørende metode er mye benyttet i tidligere metodevurderinger, er godt kjent fra litteraturen og Legemiddelverket har tidligere vurdert den som hensiktsmessig. Innsendt modell er i tilstrekkelig grad fleksibel og transparent og Legemiddelverket har mulighet å utforske og validere inputdata som inngår i modellverket, som er en klar fordel ved innsendelse av helseøkonomiske modeller.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen til MSD er gjort i et helsetjenesteperspektiv hvor indirekte kostnader ikke er inkludert. Nytteutfallet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår. Kostnadsutfallet inkluderer direkte helsekostnader forbundet med aRCC.

MSD har utført halvsykluskorrigerings, unntatt for kostnader som påløper i begynnelsen av hver enkelt syklus. Dette gjelder blant annet innkjøpskostnaden for legemidler, administrasjonskostnader og kostnader knyttet til behandlingen av bivirkninger.

Den årlige diskonteringsrate er satt til 4 % for kostnader, QALY og LYG, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (22). Tidshorizonten i modellen er satt til 25 år, med mulighet for å utforske både kortere og lengre tidshorisonter med fem års inkrement.

Legemiddelverkets vurdering

Både perspektivet og anvendelse av diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering og helseøkonomiske analyser. Tidshorizonten på 25 år er også benyttet i tidligere metodevurderinger for aRCC. Påvirkningen tidshorizonten har for resultatet er utforsket i en scenarioanalyse (Kap. 4.2.3).

Legemiddelverket godtar MSD sitt analyseperspektiv.

4.1.2 Kostnader (input data)

MSD har i sitt basecase lagt inn kostnader fordelt på fem kategorier: legemiddelkostnader for førstelinjebehandling, legemiddelkostnader for påfølgende behandling, administrasjon/oppfølgingskostnader, bivirkningskostnader og kostnader forbundet med livets slutfase.

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Doseregimet for intervensjon og komparator benyttet av MSD for beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen er som følger:

- **Intervensjon:** kombinasjonsbehandlingen med pembrolizumab/aksitinib, hvor pembrolizumab gis som 200 mg flat dose administrert som intravenøs infusjon hver 3. uke, og selvadministrert 5 mg aksitinib to ganger daglig (BID).
- **Komparator:** monoterapi med sunitinib 50 mg selvadministrert én gang daglig i 4 uker, deretter 2 ukers pause.

Kostnader for innkjøp av legemidler for intervensjonen er kalkulert på bakgrunn av enhetskostnaden og definert doseintervall. Legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er hentet fra Legemiddelverkets nettsider og er basert på maks AUP ekskludert merverdiavgift (mva.). Tabell 16 viser legemiddelkostnader for intervensjon og komparator benyttet inn den helseøkonomiske modellen.

Tabell 16: Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator benyttet i den helseøkonomiske modellen. MSD sin komparator i modellen i kursiv og Legemiddelverkets komparator med hensyn til pris i fet skrift.

Legemiddelregime	Legemidler	Dosering	Relative dose-intensitet (%)	Legemiddelkostnad per administrasjon (2019 NOK)
Pembrolizumab/ aksitinib	Pembrolizumab	200 mg IV Q3W	94,8%*	57 591,68
Pembrolizumab/ aksitinib	Aksitinib (i kombinasjon)	5 mg BID oralt	84,6%*	28 367,80
Pembrolizumab / aksitinib	Aksitinib (vedlikehold)	5 mg BID oralt	84,6%*	28 367,80

Sunitinib	Sunitinib	50 mg QD oralt i 4 uker, deretter 2 ukers hvile	74,7%*	29 473,49
Pazopanib	Pazopanib	800 mg QD oralt	86,0%**	22 473,55
*Kilde: KN426 **Kilde: STA NICE TA215 – Pazopanib som førstelinjebehandling av aRCC/COMPARZ-studien				

Relativ doseintensitet og definert doseintervall for både intervensjon og komparator er hentet fra KN426. For legemidler som administreres intravenøst (IV) på bakgrunn av pasientens vekt, er det ikke tillatt med deling av hetteglass i MSD sin analyse. Antall hetteglass som behøves per infusjon er beregnet fra gjennomsnittlig vekt for pasientene i KN426. Da ingen av førstelinjebehandlingene for nyrecellekarsinom har vektbaserte doseringer har denne antagelsen ingenting å si for resultatet. MSD har også levert en scenarioanalyse hvor det er antatt «konservative» rabatter for utvalgte legemidler som inngår i analysen.

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

Det er benyttet maks. AUP ekskl. mva. for samtlige legemidler i analysen. Legemiddelkostnadene utgjør en vesentlig del av de totale kostnadene, og endringer knyttet til legemiddelbruken (behandlingsvarighet) har stor betydning for den helseøkonomiske analysen. Flere av legemidlene i analysen har også LIS-priser, og Legemiddelverket benytter LIS-AUP i vår hovedanalyse som viser denne.

Legemiddelverket godtar MSD sin modellering av komparator (se forøvrig Kapittel 3.3 for vurdering og framskrivning av behandlingens lengde for sunitinib), men benytter legemiddelprisen til pazopanib. Pazopanib doseres forskjellig fra sunitinib, og gis kontinuerlig som en flat dose på 800 mg én gang daglig, uavbrutt frem til progresjon. MSD har inkludert valg av å sette pazopanib likeverdig til sunitinib i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har dermed benyttet seg av effektdata for sunitinib (fra KN426), men benyttet dosering (800mg) og pris i samsvar med bruken av pazopanib i førstelinjebehandling, samt doseintensitet fra den pivotale studien som ligger til grunn for MT for pazopanib

For intervensjonsarmen, som består av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, er behandlingsvarighet for begge legemidlene framskrevet etter observert ToT fra KEYNOTE-426. ToT for pembrolizumab og aksitinib er framskrevet og modellert uavhengig av hverandre, men det er lagt inn en stoppregel etter 2 år for pembrolizumab. MSD har antatt at behandlingsvarigheten for aksitinib følger den observerte og framskrevne ToT fra KEYNOTE-426. Dette stemmer overens med preparatomtalen for aksitinib, som har indikasjon så lenge det er klinisk nytte. For dokumentasjon og vurdering av ToT, se Kap. 3.2, samt Kap. 4.2.3 for scenarioanalyser for behandlingsvarighet.

Av de tre legemidlene (pembrolizumab, aksitinib og pazopanib) som inngår i førstelinjebehandling i denne analysen, er det kun pembrolizumab som administreres intravenøst. Pembrolizumab er i norsk klinisk praksis kun indisert som en flat dose, og derfor er ikke hetteglassdeling aktuelt.

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader er beregnet og inkludert i den helseøkonomiske modellen for både intervensjon og komparator (Tabell 17). Enhetskostnaden for intravenøs administrasjon er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (2018-versjon) og justert for inflasjon (23).

Tabell 17: Administrasjonskostnader for intervensjon og komparator benyttet i den helseøkonomiske modellen.

	Type administrasjon	Enhetskostnad (2019 NOK)	Kilde
IV - 1	Enkel parenteral kjemoterapi	1383,6	Normaltariffen 2019, Enhetskostnadsdatabasen 2018
IV - 2	Kompleks parenteral kjemoterapi	1383,6	Normaltariffen 2019, Enhetskostnadsdatabasen 2018
Oral	Oral	0,00	

MSD har antatt samme kostnad for uavhengig av om den intravenøse behandling er enkel eller kompleks. Da det er kun pembrolizumab som administreres intravenøst er et kun denne som påløper seg denne kostanden, som tilfaller hver tredje uke i modellen i henhold til doseintervallet for pembrolizumab. Det er ikke antatt noen administrasjonskostnader for orale legemidler.

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Kostnaden som ligger til grunn for intravenøs behandling er avhengig av om den ansees som enkel eller kompleks, hvorav kompleks gjelder der begge legemidlene i en kombinasjonsbehandling gis intravenøst. Pazopanib har en annen doseringsfrekvens enn sunitinib, og Legemiddelverket benytter pazopanib som komparator i den helseøkonomiske analysen. Da det ikke er antatt noen kostnader forbundet med administrasjon av orale legemidler vil ikke denne endringen ha betydningen for administrasjonskostnadene. For påfølgende behandlinger er det lagt til administrasjonskostnader løpende i modellen. Legemiddelverket vurderer at kostandene og inkorporeringen av disse er tilfredsstillende, og godtar MDS sin modellering i analysen.

Kostander for oppfølging/monitorering av sykdommen

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering av sykdommen er fordelt på sykdomsstadie i den helseøkonomiske modellen. Engangskostnader ved oppstart av førstelinjebehandling tilfaller i første syklus i progresjonsfri helsetilstand. Etter første syklus ble gjentakende ressursbruk i forbindelse med monitorering lagt til løpende som en ukentlig kostnad. Kostnader er presenter i Tabell 18 og er fordelt på helsestadiene i modellen.

Tabell 18: Kostnader for oppfølging og monitorering fordelt på helsestadier, som er benyttet inn i den helseøkonomiske modellen.

Health state	Resource	Unit cost	Frequency per cycle (1 week)	Total cost per week	Sources
Progression-free (first weekly cycle)	Outpatient consultation -first attendance	1,312.00	1.00	1,918.17	The Norwegian Medical Association [65] 3ad*2+4a1*2
	Outpatient consultation -follow up	702.00	0.50		The Norwegian Medical Association [65] 3ab*2
	CT scan	2,690.00	0.08		Unilabs [66] CT-scan with contrast
	Blood test	124.00	0.25		The Norwegian Medical Association [65] 1e*2
Progression-free (subsequent cycles)	Outpatient consultation -follow up	702.00	0.50	606.17	The Norwegian Medical Association [65] 3ab*2
	CT scan	2,690.00	0.08		Unilabs [66] CT-scan with contrast
	Blood test	124.00	0.25		The Norwegian Medical Association [65] 1ex2
Progressive disease (subsequent cycles)	Outpatient consultation -follow up	702.00	0.50	606.17	The Norwegian Medical Association [65] 3ab*2
	CT scan	2,690.00	0.08		Unilabs [66] CT-scan with contrast
	Blood test	124.00	0.25		The Norwegian Medical Association [65] 1ex2

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering

Det hadde vært å foretrekke at anslag gjort rundt ressursbruken ved å følge opp pasientene som gjennomgår behandling, hadde vært direkte estimert gjennom det som er observert i KN426. Dette blir sjelden gjort i kliniske studier, og den benyttede tilnærmingen er derfor utbredt for å estimere kostnader og ressursbruk. De respektive kostnadene i Tabell 18 modelleres på bakgrunn av helsetilstand (PFS og PD), og skiller ikke på behandlingsarm. Legemiddelverket vurderer at MSD sin inklusjon av relevante kostandsposter og frekvenser er rimelige i mangel på bedre estimater, og er i tråd med tidligere metodevurderinger for sykdomsgruppen (5, 6).

Bivirkningskostnader

MSD har i modellen inkludert kostnader for håndtering av alle bivirkninger av grad 3 eller høyere. Bivirkningen er inkludert uavhengig av om den var direkte tilskrevet legemiddelbruk. Begrunnelse for dette er at disse bivirkningene vil generere kostnader uavhengig av bakgrunnen, samt ha en direkte innvirkning på livskvaliteten. Kostnaden er beregnet etter forekomst i KEYNOTE-426, og er derfor ulik i de to armene. Kostnadene modelleres som engangskostnad i MSD sitt basecase på henholdsvis ca. 12 500 NOK i pembrolizumab+aksitinib-armen og drøyt 9400 NOK i sunitinib-armen. Begge kostnader påløper i starten av første syklus når førstelinjebehandling initieres.

Tabell 19: Andelen pasienter i intervensjon- og komparatorarmen som opplever de respektive bivirkningene, samt kostnaden forbundet med disse.

Bivirkning	Pembrolizumab / aksitinib	Sunitinib	AE cost (2019 NOK)	Kilde
Alanine aminotransferase increased	13,3%	3,1%	43 225,07	DRG 206
Aspartate aminotransferase increased	7,0%	2,4%	43 225,07	DRG 206
Decreased appetite	2,8%	0,7%	2 054,08	DRG 9060
Diarrhea	9,1%	4,7%	23 711,27	DRG 183
Fatigue	2,8%	6,6%	28 176,67	DRG 464
Hyperglycemia	2,3%	0,5%	2 246,92	DRG 910B + Insulin (NovoRapid Flexpen excl mva)
Hypertension	22,1%	19,3%	2 067,08	DRG 905B + legemiddel
Hyponatremia	2,3%	2,6%	1 383,94	Sodiumsinfusjon
Lipase level increased	0,5%	0,5%	1 383,94	Væskeinfusjon
Lymphocytopenia	0,2%	0,5%	4 644,02	DRG 816P
Neutropenia	0,2%	6,6%	39 116,90	DRG 399
Neutrophil count decreased	0,2%	6,8%	4 644,02	DRG 816P
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	5,1%	3,8%	580,00	Betnovat and consultation nurse
Platelet count decreased	0,2%	7,3%	4 644,02	DRG 816P
Proteinuria	2,8%	1,4%	1 786,16	9110
Stomatitis	0,7%	2,1%	1 700,20	DRG 903B + Munnvask klorhexidin
Thrombocytopenia	0,0%	5,9%	4 644,02	DRG 816P
Total AE cost (2019 NOK)	12 531,19	9 388,47		

Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

MSD har benyttet ulike DRG-koder knyttet til behandling av de ulike bivirkningene. Legemiddelverket mener håndteringen av bivirkningskostnadene i modellen er tilstrekkelig beskrevet.

Bivirkningskostnadene knyttet til økt ALT, økt AST og neutropenia er tilknyttet de klart høyeste kostandene for håndtering av bivirkningen. Det er generelt liten forskjell i kostnaden for å håndtere bivirkningene mellom behandlingsarmene. Ettersom de modellerte bivirkninger påvirker analysen i svært liten grad har Legemiddelverket valgt å godta de innsendte bivirkningskostnadene.

Kostnader for etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling defineres i analysen som behandling gitt etter avsluttet førstelinjebehandling for avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. På tidspunktet for siste datakutt hadde 176 pasienter avsluttet behandling med pembrolizumab og aksitinib (intervensjon) og 242 pasienter hadde avsluttet komparatorbehandlingen med sunitinib. I KN426 fikk 50 % av pasientene som mottok intervensjonsbehandling i progresjonsfri fase ingen videre aktiv behandling. For pasienter som mottok

behandling med sunitinib var den tilsvarende andelen ca. 39 %. Se Tabell 20 for andel pasienter og total kostnaden for påfølgende behandling som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 20: Andel pasienter som mottok ulike påfølgende behandlingsalternativer, og total kostnaden for de respektive behandlingsalternativene. Kostnader med maks AUP ekskl. mva.

Påfølgende behandling	Total legemiddelkostnad (2019 NOK)	Total administrasjonskostnad (2019 NOK)	Behandling mottatt i førstelinje	
			Pembrolizumab / aksitinib	Sunitinib
Ingen aktiv behandling	0,00	0,00	50,00 %	39,26 %
Aksitinib	364 745,45	0,00	4,59 %	13,11 %
Kabozantinib	628 430,62	0,00	21,65 %	10,30 %
Everolimus	188 835,04	0,00	4,59 %	4,21 %
Lenvatinib / everolimus	1 166 242,10	0,00	0,00 %	0,00 %
Nivolumab	341 362,15	9 981,46	5,25 %	41,20 %
Sunitinib	388 272,22	0,00	19,03 %	8,43 %
Pazopanib	260 812,83	0,00	8,53 %	9,83 %
Sorafenib	6 078,93	0,00	0,00 %	0,94 %

Påfølgende behandlingsalternativer er inkludert i modellen hvis ≥ 5 % av pasientene som har avsluttet førstelinjebehandling i enten intervensjon- eller komparatorarmen mottok behandlingen. De gjenværende pasientene ble deretter distribuert i henhold til andelen av de fleste benyttete andrelinjebehandlingene.

Legemiddelverkets vurdering av etterfølgende behandling

Fordelingen av påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på det som ble gitt i KN426. MSD har inkludert behandlingsalternativer som ikke rutinemessig er innført i norsk klinisk praksis. Dette er imidlertid å forvente på bakgrunn av påfølgende behandling gitt i internasjonale multisenterstudier. Det forventes at norsk praksis i stor grad baserer seg på anbefalingene fra LIS spesialistgruppe og tilhørende vurderinger derfra når det gjelder rangerte påfølgende behandlingsalternativer. Som diskutert i kapittel 3.2, er ikke påfølgende behandling i KN426 direkte overførbar til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har konferert med kliniske eksperter, som mener andrelinjebehandling vil bli vurdert og initiert for minst 75 % av pasientene, iallfall i en utprøvende periode. Kabozantinib vil bli gitt til de fleste som progredierer på immunterapi i førstelinje, og nivolumab monoterapi vil bli gitt til pasienter som progredierer på tyrosinkinasehemmere i førstelinje. Dette samsvarer med gjeldende rangering i LIS-anbudet for onkologiske produkter for pasientgruppen. Legemiddelverket velger derfor å endre fordeling av etterfølgende behandling i andrelinje (Tabell 21) for å gjenspeile norsk klinisk praksis. Når fordelingen av påfølgende behandling endres i modellen, justeres kun kostnadsbildet og ikke effekten pasientene har av den gitte påfølgende behandling. Dette kan føre til en uheldig skjevfordeling av kostnadseffektivitetsbildet. Majoriteten av pasientene i KN426 fikk påfølgende behandling i samsvar med norsk klinisk praksis: i intervensjonsarmen oftest kabozantinib etter progresjon, og nivolumab i komparatorarmen. Dermed er en mulig skjevfordeling mellom overførbarheten for

kostnad og effekt mindre enn dersom den påfølgende behandlingen som ble gitt KN426 hadde vært motstridene fra det som forventes i norsk klinisk praksis. Forventet langtidsoverlevelse, som innebærer bruk av påfølgende behandling, er validert av norske klinikere. Firma har som nevnt antatt at kun ca. 40-50 % av pasientene ville få påfølgende behandling i intervensjon- og komparatorarm. Legemiddelverket har endret til 75 % for begge armene, og endringen vil dermed ikke føre til en uttalt skjevfordeling som kan oppstå dersom en større endringene ble utført kun for en av behandlingsarmene.

Tabell 21: Forventet andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis

Påfølgende behandling	Pembrolizumab/aksitinib	Sunitinib
Ingen aktiv behandling	25 %	25 %
Kabozantinib	65 %	10 %
Nivolumab	0 %	65 %
Pazopanib/sunitinib	10 %	0 %

Kostnader i forbindelse med livets slutt

I modellen er det beregnet kostnader i livets slutfase (død) ved overgang til helsetilstanden død (Tabell 22) som en engangskostnad som løpende inkluderes i modellen. MSD har kalkulert kostnaden basert på DRG-vekten for palliativ omsorg (som en daglig kostnad) og multiplisert slik at kostnader forbundet med død har en varighet på 4 uker.

Tabell 22: Engangskostnad i forbindelse med livets slutt (død) som er benyttet i den helseøkonomiske modellen.

	Frequency	Terminal care costs	Sources
Terminal care cost per patient	One-time cost	135,033.07	The Directorate of Health [67] DRG 959W Palliative day care (weight 0.108). DRG palliative treatment 0.108*44,654. The cost is multiplied with 28 for a 4-week cycle.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Kostandene forbundet med død er i sjiktet med estimater fra andre metodevurderinger innenfor samme sykdomsområde. Legemiddelverket har ikke ettergått kostandene nøye, og godtar MSD sin modellering og inputverdier forbundet med livets slutt.

Legemiddelverket har gjort følgende endringer i kostnader som inngår i modellen:

- Benytter prisen på pazopanib som tyrosinkinasehemmer i stedet for sunitinib.
- Endrer fordeling av påfølgende behandlingslinjer i henhold til norsk klinisk praksis
- Benytter og oppdaterer til gjeldende LIS-AUP for intervensjon og komparatorarmen, samt de inkluderte påfølgende behandlingalternativene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 23: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskontert. Basert på maks. AUP uten mva.

	Pembrolizumab/aksitinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	2 379 546	870 078	1 509 468
Totale QALYs	5,24	3,02	2,23
Totale leveår	6,47	3,79	2,69
Merkostnad per vunnet QALY			678 149
Merkostnad per vunnet leveår			561 887

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurdering i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i MSD sin analyse, bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endres fra 61,5 år til 65 år.
- Legemiddelprisen for komparator er basert på LIS-anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne i metastatisk/avansert nyrecellekarsinom – pazopanib.
- Oppdatert nytteverdiene for den generelle befolkningens helse relatert livskvalitet i henhold til oppdaterte retningslinjer fra Legemiddelverket fra 20.05.2020
- Endret fra tid-til-død tilnærming for nyttevekter til progresjonsbaserte nyttevekter innhentet fra KN426, samt gjennomsnittsvekten av de to behandlingsarmene.
- Endret parametrisering av OS for intervensjonsarmen (fra loglogistisk til eksponentiell)
- Endret parametrisering av OS for komparatorarmen (fra eksponentiell til Weibull)
- Endret forutsetninger for etterfølgende behandling (Tabell 21)

Tabell 24: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalysen sammenlignet med basecase analysen til MSD. Grønne rader betyr at Legemiddelverkets endring fører til et IKER blir lavere, og røde rader betyr at endringer medfører en økning i IKER.

Forutsetning	MSD base case analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (maks AUP)	Endringer i IKER (LIS-AUP)
Alder	61,5 år	65 år	Kap. 3.1	+ ca. 8 000	■
Nyttevekter	Tid-til-død tilnærming	Progresjonsbaserte nyttevekter med samlede nyttevekter for behandlingsarmene	Kap. 3.4.3	+ ca. 33 000	■
Parametrisering av OS for intervensjon	Loglogistisk	Eksponentiell	Kap. 3.4.1	+ ca. 140 000	■
Parametrisering av OS for komparator	Eksponentiell	Weibull	Kap. 3.4.1	- ca. 80 000	■

Påfølgende behandling	Hentet fra KN426	Forventet norsk klinisk praksis	Kap. 3.2 og 4.1.2	+ ca. 80 000	██████████
-----------------------	------------------	---------------------------------	-------------------	--------------	------------

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, med maks AUP ekskl. mva og LIS-AUP ekskl. mva er presentert i tabellene under.

Tabell 25: Kostnad (per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks. AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 518 781	829 595	1 689 185
<i>Legemiddelkostnader 1.linje</i>	<i>1 809 196</i>	<i>317 921</i>	<i>1 491 274</i>
<i>Påfølgende behandling</i>	<i>405 818</i>	<i>276 819</i>	<i>128 999</i>
<i>Bivirkningskostnader</i>	<i>12 531</i>	<i>9 388</i>	<i>3 143</i>
<i>Ressursbruk</i>	<i>291 263</i>	<i>225 467</i>	<i>65 769</i>
Totale QALYs	4,78	2,72	2,06
Totale leveår	6,00	3,42	2,58
Merkostnad per vunnet QALY			820 570
Merkostnad per vunnet leveår			654 275

Tabell 26: Kostnad (per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS-AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
<i>Legemiddelkostnader 1.linje</i>	██████████	██████████	██████████
<i>Påfølgende behandling</i>	██████████	██████████	██████████
<i>Bivirkningskostnader</i>	<i>12 531</i>	<i>9 388</i>	<i>3 143</i>
<i>Ressursbruk</i>	<i>291 263</i>	<i>225 467</i>	<i>65 769</i>
Totale QALYs	4,78	2,72	2,06
Totale leveår	6,00	3,42	2,58
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

Legemiddelverkets hovedanalyse resulterer i en merkostnad per vunnet QALY på ca. 820 000 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er ca. 650 000 NOK, begge med maks AUP ekskl. mva. Pembrolizumab, samt flere av legemidlene i analysen, har LIS-pris. Legemiddelverkets hovedanalyse basert på LIS-AUP ekskl. mva. resulterer i en merkostnad per vunnet QALY på ██████████ NOK. Merkostnad per vunnet leveår er ██████████ NOK

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Scenarioanalyser

For å belyse betydningen og effekten ulike valg i modellen har på resultatene, har Legemiddelverket gjennomført scenarioanalyser. Legemiddelverket har utført disse analysene på de parameterne og forutsetningene som har størst innvirkning på resultatet og som det er heftet størst usikkerhet til. Det er viktig å påpeke at det vil være andre parametere som også vil kunne ha stor innvirkning på resultatene, blant annet legemiddelpriser. Prisene på de ulike legemidlene som inngår i analysen er tilknyttet LIS-anbudet for onkologiske produkter. Dette gjelder både intervensjonen, komparator og påfølgende legemiddelbehandling. Da rabattnivået er ulikt for ulike produkter, mener Legemiddelverket at det er mest hensiktsmessig å gjennomføre og presentere scenarioanalysene på både maks AUP og LIS-AUP.

Alle scenarioanalysene er gjennomført med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse med maks AUP og LIS-AUP ekskl. mva. Legemiddelverket endrer da kun den enkelte parameteren som gjengitt i teksten i tabellen, mens alle andre parametere er beholdt som i Legemiddelverkets hovedanalyse. Firmaets valg for forutsetningen i deres basecase er vist i kursiv, og Legemiddelverkets valg er i fet skrift.

Framskrivning/ekstrapolering:

Tabell 27: Scenarioanalyse - Framskrivning av OS for intervensjonsarmen

OS – pembrolizumab+aksitinib	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
<i>Ekspontentiell</i>	820 570		-	-
<i>Loglogistisk</i>	702 292		-118 278	

Tabell 28: Scenarioanalyse - Framskrivning av OS for komparatorarmen

OS – sunitinib	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
<i>Ekspontentiell</i>	935 365		+114 795	
Weibull	820 570		-	-

Tabell 29: Scenarioanalyse - Behandlingsvarighet for behandling med sunitinib

ToT – sunitinib	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
<i>Ingen stoppregel</i>	820 570		-	-
Stoppregel ved 3 år	832 787		+12 217	
Stoppregel ved 5 år	822 706		+2 136	

Tabell 30: Scenarioanalyse - Behandlingsvarighet for behandling med aksitinib

ToT – aksitinib	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
<i>Ingen stoppregel</i>	820 570		-	-
Stoppregel ved 5 år	771 796		-48 774	
Stoppregel ved 10 år	806 099		-14 471	

Legemiddelverket vil påpeke spesielt scenarioet med eksponentiell framskrivning av OS for komparatorarmen i Tabell 28. Som diskutert i Kap. 3.4.1 er det ingen holdepunkter for å anta ulikt kurvevalg mellom intervensjon- og komparatorarmen basert på de dataene som foreligger. Intervensjonsarmen er fremskrevet med eksponentiell funksjon i Legemiddelverkets hovedanalyse, og scenarioet i Tabell 28 gjenspeiler derfor et alternativ der intervensjon- og komparatorarmen er parametrisert og fremskrevet med samme funksjonsform. Legemiddelverket har valgt å legge vekt på innspill fra klinikere og deres erfaringer med intervensjonspreparatet i vurderingen av forventet overlevelse. Det er imidlertid også sannsynlig at scenario med samme kurvevalg for behandlingsarmene vil gjenspeile den forventede langtidsoverlevelse for pasientgruppen. Legemiddelverket har valgt å ikke anvende noen form for vektning som hovedanalyse, da forskjellen i IKER, spesielt ved bruk av LIS-AUP, mellom scenarioet i Tabell 28 og Legemiddelverkets hovedanalyse er små, spesielt sett i lys av tidligere gjennomførte metodevurderinger, når det antas like kurvevalg mellom behandlingsarmene (24).

Andre forutsetninger/antagelser:

Tabell 31: Scenarioanalyse av tidshorisont i modellen

Tidshorisont i modellen	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
15	956 925		136 355	
20	858 979		38 409	
25	820 570		-	-
30	806 116		-14 454	

Påfølgende behandling

Legemiddelverket har som nevnt valgt å endre fordelingen av påfølgende behandling til å i større grad reflektere forventet norsk klinisk praksis. Vi har undersøkt påvirkningen det har på resultat dersom vi hadde benyttet den påfølgende behandlingen som ble gitt i KN426 (som vist i Tabell 6). Dette gir kun en innvirkning på kostnadsdelen av analysen, og effekten holdes derfor lik. Dersom Legemiddelverket benytter seg av denne blir IKER 733 697 NOK med maks AUP ekskl. mva, og [REDACTED] NOK med LIS-AUP ekskl. mva.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab/aksitinib sammenlignet med pazopanib:

- Ca. 820 000 NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).
- Ca. 650 000 NOK per vunne leveår med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.

- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.)

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 280 og 363 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret, avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil erstatte behandling med Yervoy+Opdivo og den faktiske andelen pasienter som mottar denne i norsk klinisk praksis i dag. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent mellom [REDACTED] og [REDACTED] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

For utdypende redegjørelser vises det til Appendiks 4.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er studert i den åpne, sunitinib-kontrollerte, randomiserte fase III-studien KEYNOTE-426. Studien inkluderte pasienter i alle prognosegrupper (god, intermediær, dårlig). Median overlevelse er ikke nådd og studien pågår fortsatt. Ved første interimanalyse var det en signifikant gevinst både for totaloverlevelse (HR: 0.53 [95% CI: 0.38, 0.74]; $p=0.0001$) og progresjonsfri overlevelse (HR: 0.69 [95% CI: 0.47, 0.84]; $p<0.001$) i pasientgruppen som fikk kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med de som fikk sunitinib. Nyttegevinsten kan se ut å være størst for pasientene i intermediær eller dårlig prognosegruppe, men studien har ikke styrke til å analysere prognosegruppene hver for seg.

Legemiddelverket påpeker at nytten er beregnet mot komparator som bare er aktuell for pasienter i god prognosegruppe, og ikke mot nylig innførte ipilimumab+nivolumab for pasienter i dårlig eller intermediær prognosegruppe. KN-426 inkluderte kun pasienter med klarcellet histologi, men EMA har ikke spesifisert histologi i indikasjonen. Legemiddelverket vurderer at studiens populasjon og effektestimater er overførbare til norsk klinisk praksis, men det er usikkerhet knyttet til overførbarhet av effekt, og dermed kostnadseffektivitet, hos pasienter med ikke-klarcellet aRCC.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelutgifter utgjør den største utgiftsandelen i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har lagt til grunn at alle pasienter vil seponere behandling med pembrolizumab-komponenten i kombinasjonsbehandlingen for pasienter som fortsatt er progresjonsfrie etter to år. Det finnes flere behandlingsalternativer ved nyrekreft, og majoriteten inngår i LIS-anbudet for onkologiske produkter. Både valg av komparator og etterfølgende behandling i denne saken har vært påvirket av de gjeldende LIS-anbefalingene.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap (APT) på 13 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Resultatene i den helseøkonomiske modellen er drevet av overlevelsesestimater. Median OS var ikke nådd, og de fleste hendelsene må ekstrapoleres, noe som tilfører stor grad av usikkerhet til analysene våre. Resultatene fra statistiske analyser og tilpasninger understøtter framskriving med proporsjonal hasard, men umodne data gjør disse analysene mindre informative og framskrivingskurvene er ikke klinisk plausible. Legemiddelverket har utforsket dette valget i scenarioanalyser, da det påvirker kostnadseffektiviteten. For å opprettholde konsistens mellom beslektede metodevurderinger, legger vi i denne saken stor vekt på erfaringer fra fagmiljøet. Vi velger i vår hovedanalyse å parametrisere kurvene uavhengig av hverandre, og velger de funksjonene med best statistisk tilpasning som samtidig gir plausible overlevelsesestimater. Norske klinikere har etter hvert lang erfaring med immunterapi i ulike kombinasjoner. MSD har lagt til grunn at pasienter behandles med aksitinib eller sunitinib til progresjon eller ikke-tolererbar toksisitet, i tråd med gjeldende preparatomtaler. I norsk klinisk praksis vurderes det å avslutte eller ta pause fra behandling ved vedvarende stabil sykdom over to år. Avbrutt behandling ser

ikke ut til å ha negative effekter på overlevelsen, men Legemiddelverket mener det er problematisk å justere behandlingsslengde uten å samtidig justere effekten (langtidsoverlevelsen). Vi velger derfor å se på konsekvensen av kortere behandlingsslengde i scenarioanalyser for kun å belyse kostnadsaspektene.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 280 og 363 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret, avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil erstatte behandling med Yervoy+Opdivo. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent mellom [redacted] og [redacted] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Statens legemiddelverk, 07-08-2020

Rita Hvalbye
Fung. enhetsleder

Ida Kommandantvold
Tove Ragna Reksten

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018 2019 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/685/Nyrecellekreft-handlingsprogram-med-retningslinjer-IS-2364.pdf>.
3. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma 2019 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
4. Onkonytt. Nyrecellekreft anno 2015 – en oppdatering på medikamentell behandling 2015 [updated 06.08.2015. Available from: <https://onkonytt.no/nyrecellekreft-anno-2015-en-oppdatering-pa-medikamentell-behandling/>.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. 2019.
6. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. . 2019.
7. Sykehusinnkjøp dl. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (01.04.2020-31.03.2021) 2020 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf).
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):722-31.
9. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;65:102-8.
10. Nye Metoder. Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo). Kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. 2020 [updated 27.01.2020. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo>.
11. Nye Metoder. Kabozantinib (Cabometyx) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 2019 [updated 17.06.2019. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>.
12. Grimm MO, Leucht K, Grünwald V, Foller S. New First Line Treatment Options of Clear Cell Renal Cell Cancer Patients with PD-1 or PD-L1 Immune-Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapies. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2).
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Sutent (sunitinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_no.pdf.
14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
15. European Medicines Agency. Summary of opinion - Keytruda 2019.

16. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
17. McDermott D, Lee J-L, Ziobro M, Gafanov R, Matveev V, Suárez C, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Results from KEYNOTE-427 cohort B. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:546-.
18. Park I, Lee SH, Lee JL. A Multicenter Phase II Trial of Axitinib in Patients With Recurrent or Metastatic Non-clear-cell Renal Cell Carcinoma Who Had Failed Prior Treatment With Temsirolimus. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(5):e997-e1002.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2017;5.
20. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):451-60.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-24.
22. Statens legemiddelverk. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. In: Agency NM, editor. 2018.
23. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. 2018.
24. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. 2017.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut fra dagens behandling med tyrosinkinasehemmerne (sunitinib).

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 65$ år. Kilder for alder er basert på informasjon fra norske klinikere og tidligere metodevurderinger for samme sykdomsgruppe (aRCC). Gjennomsnittsalder i KN426-studien er 61,5 år. Legemiddelverket velger å bruke 65 år tilsvarende informasjon fra klinikere og tidligere metodevurderinger.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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 Stavem et al (2018)³. Tabell A 3 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. I dette tilfelle vil det ved 65 års alder være gjennomsnittlig forventet 16,3 kvalitetsjusterte gjenværende leveår.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,11
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,19

Legemiddelverket har beregnet alvorlighet i henhold til egne retningslinjer og punkt 1-5 ovenfor. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap på 13 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al*, delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906),

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 3: 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	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette er fordi vi mener at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. I det øverste punktet listet over, tilfaller det kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. I punkt to listet over, er administrasjonskostnader og ressursutnyttelse av liten betydning. Det kan derimot noteres at administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen er høyere enn for komparatorarmen, men Legemiddelverket mener likevel at kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes.

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

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være ca. 264 i år 1 til 292 pasienter i år 5 vil få være aktuelle for førstelinjebehandling for avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC). Videre anslår MSD at konkurrenter i markedet vil være tyrosinkinasehemmere (Sutent) og Yervoy+Opdivo. MSD har vurdert andelen pasienter og fordelingen av disse på bakgrunn av data fra Kreftregisteret og tidligere gjennomførte metodevurderinger hos Legemiddelverket. Anslått pasientantall og kilder er vist i Tabell 33.

Tabell 33: MSD sin kalkulering av aktuelle pasienter

Insidens		2,0 % = Yearly average increase the last 5 years						
Antall pasienter aktuelle for Pembro mono & combo								
	Share	År 0 (2020)	År 1 (2021)	År 2 (2022)	År 3 (2023)	År 4 (2024)	År 5 (2025)	Source/Assumption
Kidney Cancer		897	915	933	952	971	990	Kreftregisteret 2018
	85 %							https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolum%20(Opdivo)_ID2018_006-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
Renal cell carcinoma		762	778	793	809	825	842	
Risk groups: poor, intermediate, favourable	100 %	762	778	793	809	825	842	
Clear cell + non clear cell	90 %	686	700	714	728	743	758	Muglia VF, Prando A. Radiol Bras.
	70 %							https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-
Resectable disease		480	490	500	510	520	530	
Metastatic disease	30 %	206	210	214	218	223	227	https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-

Patient estimate		Share	År 0 (2020)	År 1 (2021)	År 2 (2022)	År 3 (2023)	År 4 (2024)	År 5 (2025)	
Eligible patients									
Recurrent RCC	25 %	120	122	125	127	130	133		https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-
Recurrent patients treated with drugs	100 %	120	122	125	127	130	133		https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-
Metastatic RCC patients treated with drugs	70 %	144	147	150	153	156	159		https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_(nyre)%20-
m/r RCC		264	269	275	280	286	292		

Det totale antallet pasienter med ICD-10 kode C64 (ondartet svulst i nyre, utenom nyrebekken) er hentet fra Kreftregisteret. Videre er det antatt at 85 % av pasientene med ICD-10 C64 er i undergruppen nyrecellekarsinom. Keytruda+Inlyta er indisert til alle prognosegrupper av aRCC (100 %), samt både klar- og ikke-klarcellet aRCC som det er antatt at står for 90 % av nyrecellekarsinom, er pasientantallet snevret inn til 686 pasienter årlig. Det er også gjort en antagelse om at 30 % av det resterende antallet på 686 er i avansert/metastatisk sykdomsfase, som tilsvarer 206 pasienter. Den årlige økningen i insidens er antatt å være 2 %. MSD har levert budsjettanalysene i to scenarier, ett der intervensjonen blir besluttet innført, og ett der intervensjonen ikke blir besluttet innført. For scenariet der intervensjonen ikke blir innført er det antatt at 60 % av pasientene vil motta Yervoy+Opdivo, og 40 % vil motta tyrosinkinasehemmere (Sutent). Hvis intervensjonen blir godkjent er det antatt at Keytruda+Inlyta vil ha en 70 % markedsandel, Sutent vil ha 30 % og Yervoy+Opdivo vil dermed ikke blir gitt til noen pasienter (0 %).

Tallet på den estimerte aktuelle pasientpopulasjonen er hentet fra norske tilgjengelige data og er benyttet i metodevurderinger for tilsvarende sykdomsområde tidligere (6). En årlig økning i insidens på 2 % virker også fornuftig gitt tilgjengelige data. Legemiddelverket endrer pasientantallet til 290, etter tilbakemeldinger fra kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med, samt overenstemmelse med

tilsvarende metodevurdering som er publisert i 2020. Det totale antall pasienter, samt fordelingen mellom prognosegruppene er vist i Tabell 1 under.

Det er krevende å anslå markedsandeler for et terapiområdet i stadig endring. Tilbakemeldinger fra kliniker er at betraktelig færre pasienter (ca. 20 %) vil få behandling med tyrosinkinasehemmere i norsk klinisk praksis dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk. Dette gjelder spesielt for god prognosegruppe, som faller utenfor godkjent indikasjon for Yervoy+Opdivo. I tillegg gis det tilbakemeldinger om at bruken av den relativt nylig innførte kombinasjonsbehandlingen Yervoy+Opdivo vil synke dersom Keytruda+Inlyta blir besluttet innført (til ca. 15 %). Yervoy+Opdivo har kun indikasjon for intermediær/dårlig prognosegruppe, som representerer ca. 70 % (ca. 200 pasienter) av den totale pasientpopulasjonen. I metodevurderingen av Yervoy+Opdivo ble det anslått at mellom 80-129 pasienter vil kunne være aktuelle for den behandlingen, altså 50 % markedsandel av det totale pasientpopulasjonen innenfor intermediær/dårlig prognosegruppe.

Tabell 1: Totalt antall pasienter med aRCC, fordelt på prognosegrupper.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Totalt antall pasienter med aRCC	290	296	302	308	314
Antall god prognosegruppe	87	89	91	92	94
Antall intermediær/dårlig prognosegruppe	203	207	211	215	220

I henhold til EAU-retningslinjene vil pasienter som ikke tolererer eller av ulike grunner ikke kan motta immunterapibehandling motta tyrosinkinasehemmere. Basert på dette og tilbakemeldinger fra kliniker settes markedsandelen for tyrosinkinasehemmere ned til 20 % dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk i norsk klinisk praksis.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket har også gjort en enkel sammenligning av kostnad per pasient for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe som mottar Yervoy+Opdivo.

Tabell 2: Legemiddelutgifter per pasient per år for de fem første årene, skilt på tilgjengelige behandlingsalternativer. Kostnadene for Keytruda+Inlyta og Votrient er hentet fra den helseøkonomiske analysen og kostnadene for Yervoy+Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen for aRCC (5). Prisene er basert på maks AUP ekskl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib)	1 029 624	575 789	80 096	43 627	23 763
Yervoy+Opdivo (ipilimumab+nivolumab)	1 032 669	617 257	0	0	0
Votrient (pazopanib)	185 472	77 269	32 191	13 433	6 158

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år for de fem første årene, skilt på tilgjengelige behandlingsalternativer. Kostnadene for Keytruda+Inlyta og Votrient er hentet den helseøkonomiske analysen og kostnadene for Yervoy+Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen for aRCC (5). Prisene er basert på LIS-AUP ekskl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib)	██████	██████	██████	██████	██████
Yervoy+Opdivo (ipilimumab+nivolumab)	██████	██████	█	█	█
Votrient (pazopanib)	██████	██████	██████	██████	██████

A.2 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. Videre i budsjettanalysen har Legemiddelverket valgt å presentere disse i to ulike deler, første del med pasientantallet kun fordelt på antatt markedsfordeling mellom Keytruda+Inlyta og Votrient for pasientgruppen med god prognose (Tabell 4, 5, 6 og 7). Det er kun Votrient/Sutent som har offentlig refusjon og indikasjon for denne prognosegruppen. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der maks AUP inkl. mva. ligger til grunn for legemiddelprisene. I henhold til EAU-retningslinjene vil pasienter som ikke tolererer eller av ulike grunner ikke kan motta immunterapibehandling motta tyrosinkinasehemmere. Basert på dette settes markedsandelen for tyrosinkinasehemmere ned til 20 % dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Antall pasienter er hentet fra Tabell 1 for god prognosegruppe. Det er deretter gjort en enkel sammenligning av budsjettkonsekvenser for pasienter i intermedieær/dårlig prognosegruppe.

God prognosegruppe

Tabell 4: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk – God prognosegruppe

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	71 661 830	40 074 914	5 574 682	3 036 439	1 653 905
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		73 309 229	40 996 177	5 702 835	3 106 242
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			74 956 627	41 917 439	5 830 989
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				75 780 326	42 378 070

Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					77 427 725
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	3 227 213	1 344 481	560 123	233 734	107 149
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 301 402	1 375 388	573 000	239 107
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			3 375 590	1 406 296	585 876
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				3 412 685	1 421 750
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					3 486 874

Tabell 5: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Keytruda+Inlyta IKKE blir tatt i bruk – God prognosegruppe

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	16 136 064	6 722 403	2 800 617	1 168 671	535 746
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		16 507 008	6 876 941	2 864 999	1 195 537
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			16 877 952	7 031 479	2 929 381
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				17 063 424	7 108 748
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					17 434 368

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden til god prognosegruppe er presentert i tabell 6 under.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsestjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda+Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for god prognosegruppe. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) får refusjon	74 889 043	118 030 025	126 838 588	132 062 755	136 237 687
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) ikke refundert	16 136 064	23 229 411	26 555 510	28 128 573	29 203 780
Budsjettvirkning av anbefaling	58 752 979	94 800 614	100 283 078	103 934 182	107 033 907

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS-AUP inkl. mva.) blir de forventede budsjettvirkningene som i tabell 7.

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsestjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda+Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for god prognosegruppe. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) får refusjon	████████	████████	████████	████████	████████
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) ikke refundert	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling	████████	████████	████████	████████	████████

Intermediær/dårlig prognosegruppe – enkel sammenligning mot Yervoy+Opdivo

Som nevnt har Legemiddelverket gjennomført en enkel sammenligning av budsjettkonsekvenser for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Pasientantall og budsjettkonsekvensene er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen av Yervoy+Opdivo (5). Legemiddelverkets utregning av differansen i budsjettkonsekvensene av å behandle det tilsvarende antall pasienter (dvs. 80, 91, 104, 116 og 129 pasienter fra år 1 til 5) vises i Tabell 8.

Tabell 8: Differanse i budsjett. Kostnadene for Keytruda+Inlyta er hentet fra Legemiddelverkets hovedanalyse og kostnadene for Yervoy+Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen (5). Prisene er basert på maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Yervoy+Opdivo	105 481 796	112 475 404	121 186 449	129 038 776	137 136 748
Keytruda+Inlyta	82 369 920	139 758 904	165 885 375	190 097 336	213 814 101
Differanse	-23 111 876	27 283 500	44 698 926	61 058 560	76 677 353

Metodevurderingen av Yervoy+Opdivo anslo at det i år 5 ville koste ca. 137 millioner NOK å behandle pasienter med Yervoy+Opdivo med maks AUP inkl. mva., og med LIS-AUP inkl. mva. var kostnaden ca. █████ millioner NOK. Budsjettvirkningene (med fratrukk av Votrient) lå på henholdsvis ca. 71 millioner NOK med maks AUP inkl. mva. og ca. █████ millioner NOK med LIS-AUP inkl. mva. Det kan observeres fra Tabell 8 at det å behandle det tilsvarende antall pasienter med Keytruda+Inlyta versus Yervoy+Opdivo vil ha en budsjettvirkning på ca. 77 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Med LIS AUP inkl. mva. vil det være ca. █████ millioner NOK.

Tabell 9: Differanse i budsjett i år 5. Kostnadene for Keytruda+Inlyta er hentet fra Legemiddelverkets hovedanalyse og kostnadene for Yervoy+Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen (5). Prisene er basert på LIS-AUP inkl. mva.

	År 5
Yervoy+Opdivo	
Keytruda+Inlyta	
Differanse	

Intermediær/dårlig prognosegruppe (mot Votrient)

I den tidligere gjennomførte metodevurderingen var det anslått at kun en andel av pasientene i intermediær/dårlig prognosegruppe ville få behandling med Yervoy+Opdivo (6). Legemiddelverket velger derfor å benytte seg av det gjenstående pasientantallet (80-120 pasienter i år 1 til 5) i denne prognosegruppen for å beregne budsjettvirkningene av innføring av Keytruda+Inlyta versus Votrient.

Tabell 9: Legemiddelutgifter (NOK) per pasient per år – dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk – for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	82 369 920	46 063 120	6 407 680	3 490 160	1 901 040
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		98 843 904	55 275 744	7 689 216	4 188 192
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			107 080 896	59 882 056	8 329 984
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				115 317 888	64 488 368
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					123 554 880
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 10: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Keytruda+Inlyta IKKE blir tatt i bruk – for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	14 837 760	6 181 520	2 575 280	1 074 640	492 640
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		17 805 312	7 417 824	3 090 336	1 289 568
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			19 289 088	8 035 976	3 347 864
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				20 772 864	8 654 128
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					22 256 640

De estimerte budsjettvirkningene av Keytruda+Inlyta versus Votrient ved innføring av metoden til intermediær/dårlig prognosegruppe er presentert i tabell 11 under.

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda+Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for intermediær/årlig prognosegruppe mot Votrient. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) får refusjon	82 369 920	144 907 024	168 764 320	186 379 320	202 462 464
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) ikke refundert	14 837 760	23 986 832	29 282 192	32 973 816	36 040 840
Budsjettvirkning av anbefaling	67 532 160	120 920 192	139 482 128	153 405 504	166 421 624

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS-AUP inkl. mva.) blir de forventede budsjettkonsekvensene som i tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda+Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) får refusjon	■	■	■	■	■
Keytruda+Inlyta (pembrolizumab+aksitinib) ikke refundert	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

- **Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett**

Det er krevende å anslå markedsandeler for aRCC fordi dette terapiområdet er i stadig endring. Tilbakemeldinger fra kliniker er at betraktelig færre pasienter (ca. 20 %) vil få behandling med tyrosinkinasehemmere i norsk klinisk praksis dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk. Dette gjelder spesielt for god prognosegruppe. Legemiddelverket har benyttet et estimat om at 20 % av pasientene innen god prognosegruppe ikke tolererer/ikke vil bli behandlet med behandlingskombinasjoner som inneholder immunterapier. Budsjettvirkningene for innføring av Keytruda+Inlyta for denne pasientgruppen er estimert til omtrent 107 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Budsjettvirkningene ved å bruke LIS-AUP inkl. mva. er estimert til omtrent ■ millioner NOK.

Kliniske eksperter estimerer at bruken av den relativt nylig innførte kombinasjonsbehandlingen Yervoy+Opdivo vil synke fra dagens bruk dersom Keytruda+Inlyta blir tatt i bruk. Dersom Yervoy+Opdivo erstattes av Keytruda+Inlyta, basert på pasientantallet og antatt markedsandel fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen av Yervoy+Opdivo, vil dette ha en budsjettvirkning på 77 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Med LIS AUP inkl. mva. for begge kombinasjonene vil det være ca. ■ millioner NOK. Det vil kunne variere i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil komme til å erstatte Yervoy+Opdivo, avhengig av ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Avslutningsvis er det anslått at svært få pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe vil få behandling med Votrient. Dermed har Legemiddelverket benyttet pasientantallet som ble antatt å bli behandlet med Votrient, basert på den tidligere gjennomførte metodevurderingen for Opdivo+Yervoy, til å bli behandlet med Keytruda+Inlyta. For denne pasientgruppen vil budsjettvirkningene være på omtrent 166 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Budsjettvirkningene ved å bruke LIS-AUP inkl. mva. er estimert til omtrent ■ millioner NOK.

De totale budsjettvirkningene vil på bakgrunn av de overnevnte betraktningen kunne estimeres til å være mellom 286 og 363 millioner NOK med maks AUP inkl. mva., avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil erstatte Yervoy+Opdivo. Det tilsvarende estimatet vil være mellom ■ og ■ millioner NOK ved å bruke LIS-AUP inkl. mva.

Tilbakemeldinger fra kliniker Legemiddelverket har konferert med har gitt et grovt estimat på antatt markedsfordelingen dersom Keytruda+Inlyta blir godkjent på 20 % TKI-behandling, 65 % Keytruda+Inlyta og 15 % Yervoy+Opdivo. Med et overslag basert på de ulike utregningene ovenfor, vil en innføring av

Keytruda+Inlyta ha en budsjettkonsekvens på ca. 280 millioner med maks. AUP inkl. mva, og ca. ■■■ millioner NOK med LIS-AUP inkl. mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av og i hvilken grad Yervoy+Opdivo er tatt i bruk i klinisk praksis, eventuelle fremtidige behandlingsmuligheter, ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

A.3 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten**

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av Legemiddelverket estimert å være små. Det kan derimot noteres at administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen er høyere enn for komparatorarmen, men Legemiddelverket mener likevel at kostnadene er svært små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes.

A.4 Budsjettkonsekvenser totalt for helse og omsorgstjenesten

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet**

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

VEDLEGG 1
Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 7. august 2020

Kommentar til Oppdrag ID2019_045 – Keytruda (pembrolizumab) Indikasjon XIV

Keytruda i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Nyrecellekarsinom deles inn i ulike histologi og kan, etter The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC), klassifiseres i tre grupper: 1) god prognose, 2) intermediær prognose, og 3) dårlig prognose. Kombinasjonsbehandlingen, Keytruda med Inlyta, vil være aktuell for pasienter uavhengig av IMDC-risiko gruppe og histologi.

Som beskrevet i dokumentasjonsinnsendelsen vil noen pasienter behandlet med Keytruda i kombinasjon med aksitinib kunne oppleve en vedvarende effekt etter avsluttet behandling og det kan forventes en overlevelseskurve som flates ut med tiden, noe som er karakteristisk ved behandling med immunterapi erfart fra andre kreftformer. MSD vurderer bruken av den log-logistiske kurven for å estimere langtidsoverlevelse for Keytruda i kombinasjon med aksitinib til å være i tråd med klinisk plausibilitet.

Legemiddelverket har endret forutsetninger om langtidsoverlevelse, og baserer sin analyse på at totaloverlevelsen følger en eksponentiell funksjon. Den eksponentielle funksjonen Legemiddelverket har valgt antar en dødelighet som er konstant over tid og tar i så måte ikke hensyn til en potensiell langtidseffekt av behandlingen. Dette vil etter MSD sin vurdering underestimere langtidsoverlevelsespotensialet av behandling med immunterapi. Som et konservativt alternativ vurderer MSD den eksponentielle kurven som Legemiddelverket har valgt i sin analyse som en nedre grense av det som vil være forventet av totaloverlevelse.

MSD takker Legemiddelverket for konstruktiv og rask prosess for denne søknaden innsendt 05.03.2020. Vi håper Beslutningsforum fatter rask beslutning slik at pasientene får tilgang til førstelinjebehandling med immunterapi med Keytruda i kombinasjon med aksitinib til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.

Med vennlig hilsen,
MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg