

# Hurtig metodevurdering

Pembrolizumab (Keytruda) for  
lokalavansert eller metastatisk  
PD-L1 positiv ikke-småcellet  
lungekreft -  
andrelinjebehandling

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

10.10.2016

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA (1).

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel som har godkjent indikasjon for andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som er PD-L1 positive. Den generelle kliniske effekten ved behandling av den aktuelle typen lungekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 700 pasienter er aktuelle for behandling av den aktuelle indikasjonen med Keytruda hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom i andrelinje med pemetreksed, mens pasienter med plateepitelkarsinom behandles med docetaxsel. Effekten av Keytruda er dokumentert gjennom en randomisert, kontrollert studie sammenlignet med docetaxsel, Keynote 010.

*Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert*

### Alvorlighet og helsetap

For de aller fleste pasienter vil ikke-småcellet lungekreft medføre redusert livskvalitet og redusert levetid. Det kan være store individuelle variasjoner i hvor alvorlig den er for enkeltpasienter. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at ikke-småcellet lungekreft er en meget alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling. Alvorlighetsgraden vil påvirke betalingsvillighet for legemiddelet, dvs. om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Keytruda står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I den analysen som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Keytruda, sammenlignet med docetaxsel og pemetreksed: 1 106 533 NOK med maksimalpris for Keytruda og [REDACTED] NOK med dagens LIS-pris. Merkostnad per vunnet leveår er 783 237 NOK med maksimalpris for Keytruda og [REDACTED] NOK med LIS-pris.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av ikke-småcellet lungekreft i andre linje, vil være i overkant av 500 millioner NOK per år om fem år med dagens maksimalpris, og omtrent [REDACTED] millioner basert på dagens LIS-pris.

Når man tar hensyn til alvorlighetsgrad og usikkerhet i analysene, har Legemiddelverket vurdert at merkostnaden per vunnet QALY innebærer at Keytruda er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for ikke-småcellet lungekreft i andre linje hos PD-L1 positive pasienter.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestillingen ID 2014\_041 Pembrolizumab (Keytruda) andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Pembrolizumab er godkjent til behandling av PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som tidligere er behandlet med platinadublett kjemoterapi. Legemiddelverket har estimert at det vil dreie seg om cirka 700 pasienter i året.

### Alvorlighet og prognosetap

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 96 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper, kan avansert ikke-småcellet lungekreft klassifiseres som en meget alvorlig sykdom på gruppenivå med dagens standardbehandling.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke er i Norge anbefalt som andrelinjebehandling etter platinadublett kjemoterapi ved NSCLC av type plateepitelkarsinom, mens pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke anbefales ved NSCLC av type ikke-plateepitelkarsinom.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av pembrolizumab er i hovedsak dokumentert gjennom en randomisert kontrollert studie mot docetaxel (Keynote 010). I denne studien var median overlevelse var 10,4 måneder med pembrolizumab og 8,5 måneder med docetaxel. Pasienter som uttrykte høyt nivå av biomarkøren PD-L1 hadde bedre effekt av behandlingen. Legemiddelverket har etter en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon konkludert med at effekten av pemetreksed og docetaxel er omtrent lik for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom. Legemiddelverket har lagt effektdata fra Keynote 010 til grunn for vår helseøkonomiske analyse.

### Sikkerhet

Pembrolizumab er generelt godt tolerert. De viktigste bivirkningene av pembrolizumab er knyttet til autoimmune reaksjoner som hypo- og hypertyreose og pneumonitt.

*Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men langtidsdata foreligger ikke.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort egne analyser med utgangspunkt i innsendte modell, men har gjort følgende sentrale endringer i forutsetningene sammenlignet med firmaets innsendte hovedanalyse:

- Endret parametriseringen av fremskrivningen av behandlingstid (ToT) for pembrolizumab, samt fjernet begrensningen på maksimalt 2 års behandlingstid.
- Endret parametriseringen av fremskrivningen av PFS for docetaxsel.
- Endret tidshorisont fra 10 til 15 år.
- Endret legemiddelprisene til LIS-AUP (for pembrolizumab presenteres resultater med maksimal AUP og med LIS-AUP).

Resultatene fra den analysen som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

*Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverket sin hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. **Maksimal AUP for pembrolizumab eks.mva er brukt.***

	Pembrolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	769 071	136 432	632 639
Totale QALYs	1,28	0,71	0,57
Totale leveår	1,79	0,99	0,80
Merkostnad per vunnet QALY			<b>1 106 533</b>
Merkostnad per vunnet leveår			783 237

*Tabell 2 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. **LIS-AUP eks.mva er brukt***

	Pembrolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	██████	136 432	██████
Totale QALYs	1,28	0,71	0,57
Totale leveår	1,79	0,99	0,80
Merkostnad per vunnet QALY			██████
Merkostnad per vunnet leveår			██████

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab sammenliknet med docetaxsel/pemetreksed er:

- 1 106 533 NOK med maksimal AUP for pembrolizumab

- ████████ NOK med LIS-AUP for pembrolizumab

Merkostnad per vunnet leveår er:

- 783 237 NOK med maksimal AUP for pembrolizumab

- ████████ med LIS-AUP for pembrolizumab

Når man tar hensyn til sykdommens alvorlighet og usikkerhet i analysene, har Legemiddelverket vurdert at merkostnaden per vunnet QALY innebærer at:

*Pembrolizumab til behandling av ikke-småcellet lungekreft i andre linje hos PD-L1 positive pasienter er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling.*

Under presenteres resultatene fra firmaets hovedanalyse med legemiddelpris som maksimal AUP.

Tabell 3: Resultater fra firmaets analyse

	Pembrolizumab	Docetaxsel	Differanse
Totale kostnader	740 071	200 247	539 824
Totale QALYs	1,26	0,71	0,55
Totale leveår	1,76	0,99	0,78
Merkostnad per vunnet QALY			<b>985 868</b>
Merkostnad per vunnet leveår			695 878

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av ikke små-cellet lungekreft i andre linje, vil være i overkant av 500 millioner NOK per år om fem år med dagens maksimalpris, og omtrent ████████ millioner basert på dagens LIS-pris.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 LUNGEKREFT .....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.3 BEHANDLING.....	13
1.3.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i> .....	13
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i> .....	15
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN .....</b>	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	16
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	18
<b>3 PICO.....</b>	<b>19</b>
3.1 PASIENTPOPULASJONEN .....	19
3.2 INTERVENSJON .....	20
3.2.1 <i>Dosering</i> .....	20
3.2.2 <i>Behandlingslengde</i> .....	20
3.2.3 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	21
3.3 KOMPARATOR.....	22
3.3.1 <i>Norsk klinisk praksis</i> .....	22
3.3.2 <i>Dosering</i> .....	22
3.3.3 <i>Relativ effekt av pemetreksed sammenlignet med docetaxel ved ikke-plateepitelhistologi</i> .....	22
3.3.4 <i>Behandlingslengde</i> .....	23
3.3.5 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24

3.4.1	<i>Innsendt kliniske effektdokumentasjon og modell</i> .....	24
3.4.2	<i>Parametrisering av progresjonsfri overlevelse (PFS)</i> .....	24
3.4.3	<i>Parametrisering av totaloverlevelse (OS)</i> .....	25
3.4.4	<i>Bivirkninger</i> .....	26
3.4.5	<i>Helsenytte/helsetap/bivirkninger</i> .....	27
4	<b>ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	30
4.1	<b>MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER</b> .....	30
4.1.1	<i>Modellbeskrivelse</i> .....	30
4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i> .....	31
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i> .....	32
4.1.4	<i>Indirekte kostnader</i> .....	35
4.2	<b>RESULTATER</b> .....	35
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	35
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	36
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	37
4.3	<b>LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITET</b> .....	42
5	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	43
5.1	<b>ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING</b> .....	43
5.2	<b>ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN</b> .....	44
5.2.1	<i>Firmaets estimat</i> .....	44
5.2.2	<i>Legemiddelverkets estimat</i> .....	44
5.3	<b>BUDSJETTvirKning</b> .....	46
6	<b>DISKUSJON</b> .....	48
7	<b>KONKLUSJON</b> .....	50
	<b>REFERANSER</b> .....	51
	<b>APPENDIKS 1 SENSIBILITET- OG SCENARIOANALYSER</b> .....	53
	<b>APPENDIKS 2 BETYDNINGEN AV PD-L1-TESTING</b> .....	57
	<b>APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN</b> .....	59
	<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)</b> .....	63



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD
<b>Preparat:</b>	Keytruda
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab
<b>Indikasjon:</b>	KEYTRUDA er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før behandling med KEYTRUDA starter.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC18

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15.12.14
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.05.16
Klinikere kontaktet for første gang	24.05.16
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08.07.16
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	25.05.16
Saksbehandlingstid:	133 dager hvorav 23 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	13.09.2016 (oppdatert versjon 10.10.2016. Endringer på s. 13 og 44 uten betydning for rapportens innhold)
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Håkon Olav Leira, St.Olavs hospital, Helse Midt-Norge RHF Reini Heikkila, Oslo universitetssykehus. Helse Sør-Øst RHF Nina Helbekkmo, Universitetssykehuset Nord-Norge, Helse Nord Rune Horgard Tilseth, Helse-Bergen, Helse Vest RHF Marin Petersen, Stavanger universitetssykehus

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

## ORDLISTE

---

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

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen (2). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2010 ble 1559 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1267 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (3). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesrelatert eksponering, selv etter korrigerings for røykevaner.

I dag deles lungekreft i typer basert på histologi. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. Det er flere undergrupper av NSCLC, de navngis ut fra celletypen og de vanligste er: plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinom økt og i 2007 var andelen på 29 %. Av de som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 var det 18 % plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom og 2 % med storcellet karsinom.

## 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte knyttet til smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Legemiddelverket har gjort tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til avansert, ikke-småcellet lungekreft. Tallene som presenteres under er anslag på sykdommens alvorlighetsgrad med dagens behandling, dvs. med docetaxel eller pemetreksed.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen (Quality Adjusted Life Expectancy, QALE)). I begge tilfeller er tapet beregnet ved dagens standard behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom (QALE), er

det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

*Tabell 4: Beregninger av alvorlighetsgrad*

Alder	63
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	15,6
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	0,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	15
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	96%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 96 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper, kan ikke-småcellet lungekreft klassifiseres som en meget alvorlig sykdom på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (4).

*Avansert ikke-småcellet lungekreft anses å oppfylle det faglige kriteriet knyttet til alvorlighet.*

## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med pembrolizumab

Pembrolizumab er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før behandling med pembrolizumab starter

#### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

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

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

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

### **Dosering**

Pembrolizumab gis i en dose på 2 mg/kg intravenøst over 30 minutter hver 3. uke. I følge godkjent preparatomtale skal pembrolizumab brukes inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

### **Bivirkninger**

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

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet oppdaterte i 2015 retningslinjene for behandling av lungekreft (3). For pasienter hvor kurativ behandling ikke er mulig anbefales platina-dublett kjemoterapi i førstelinje ved ECOG-status<sup>1</sup> 0-2. Ved residiv anbefales andrelinje kjemoterapi kun for pasienter med ECOG-status 0-1.

Pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke) anbefales for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom og docetaxsel (75mg/m<sup>2</sup> gitt 3. uke) anbefales for pasienter med plateepitelkarsinom. En mindre validert anbefaling er reinduksjon av tidligere gitt behandling hos pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 md etter siste kur i første linje.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at pasienter med plateepitelkarsinom behandles med docetaxsel, mens pasienter med ikke-plateepitelkarsinom behandles med pemetreksed i andre linje.

Det anbefales kun støttende og lindrende behandling for pasienter med ECOG-status 2 eller høyere.

---

<sup>1</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

## **2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN**

---

Studiene som ligger til grunn for analysen er de samme studier som ligger til grunn for søknaden om markedsføringstillatelse, i all hovedsak den pivotale fase III-studien KEYNOTE-010. Det er også tilgjengelig data fra fase-I-studien KEYNOTE-001, men disse har ikke vært brukt i de helseøkonomiske analysene.

Produsenten har også sendt inn en nettverksmetaanalyse der pembrolizumab sammenlignes med pemetreksed og en rekke andre komparatorer.

Produsent har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

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

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.



Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
<b>KEYNOTE-010 (KN010) (5)</b>	Pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på tidligere kjemoterapi og uttrykker PD-L1 på minst 1 % av tumorcellene	Pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver 3. uke n=339	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke n=309	Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Responstrate Varighet av respons, sikkerhet	

De viktigste resultatene fra KN010 er oppsummert i tabellen under:

Tabell 6 De viktigste resultatene fra KN010

	Pembrolizumab (95 % konfidensintervall)	Docetaxel (95 % konfidensintervall)	Hazard ratio (95 % konfidensintervall, tall under 1 i favør av pembrolizumab)
Objektiv responstrate (ORR) – hele populasjonen	18,0 % (14,1 % - 22,5 %)	9,3 % (6,5 % - 12,9 %)	Ikke oppgitt
Progresjonsfri overlevelse (PFS) – hele populasjonen, median	3,9 måneder (3,1 – 4,1 måneder)	4,0 måneder (3,1 – 4,2 måneder)	0,88 (0,75 – 1,05)
Totaloverlevelse (OS) – hele populasjonen, median	10,4 måneder (9,4 -11,9 måneder)	8,5 måneder (7,5 -9,8 måneder)	0,71 (0,58 – 0,88)
Totaloverlevelse (OS) – pasienter som uttrykker PD-L1 > 50 %, median	14,9 måneder (10,4 måneder – ikke nådd)	8,2 måneder (6,4 -10,7 måneder)	0,54 (0,38 – 0,77)

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

## Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Hovedvekten av den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på KEYNOTE-010. Studien er relativt stor, men var ikke blindet, slik at pasientrapporterte endepunkter blir vanskelige å vurdere.

Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser. Det er en styrke i studien er at pasientene ikke fikk lov til å motta pembrolizumab etter progresjon på docetaxsel.

Studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av pembrolizumab ved ikke-småcellet lungekreft sammenlignet med docetaxsel.

Den indirekte sammenligning er av akseptabel kvalitet, men Legemiddelverket mener at dataene som ligger til grunn for nettverksmetaanalysen ikke støtter konklusjonene som trekkes fra analysen, se 3.3 for en mer detaljert diskusjon.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

## 2.2 PÅGÅENDE STUDIER

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

For pembrolizumab pågår det for tiden to studier i behandling av ikke-småcellet lungekreft i førstelinje (dvs. før kjemoterapi), en studie i pasienter som uttrykker PD-L1 på mer enn 50 % av cellene hadde signifikant effekt på sitt primære endepunkt (progresjonsfri overlevelse) og studien er derfor blitt stanset tidligere enn planlagt (6). En studie som inkluderer pasienter som uttrykker PD-L1 på mellom 1 % og 49 % av cellene pågår fortsatt, og det er foreløpig ikke offentliggjort data fra denne studien.

Data fra disse studiene vil påvirke bruken av pembrolizumab i ikke-småcellet lungekreft, men studiene er foreløpig ikke vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter. Bruk av pembrolizumab hos tidligere ubehandlede pasienter er derfor fortsatt å anse som eksperimentell behandling, og er ikke en del av denne metodevurderingen.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

## 3 PICO<sup>2</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på populasjonen i KN010 og disse presenteres derfor sammen i tabellen under:

Tabell 7 Pasientkarakteristika fra KN010

	Pembrolizumab 2 mg/kg	Docetaxsel
Alder (median)	63,0 år	62,0 år
Kjønn (andel menn)	62 %	61 %
Andel kaukasiere	72 %	73 %
Gjennomsnittlig vekt	70 ,97 kg	
ECOG <sup>3</sup> funksjonsstatus:		
0	33 %	34 %
1	67 %	65 %
>2	1 %	< 1 %
Histologi		
Plateepitelkarsinom	22 %	19 %
Ikke-plateepitelkarsinom	70 %	70 %
Annet	3 %	3 %
Ukjent	6 %	8 %
Andel som aldri har røyket	18 %	20 %
EGF-R-status		
Villtype	85 %	86 %
Muterte	8 %	8 %
Ukjent	7 %	6

Alle pasientene i studien hadde progresjon på tidligere behandling med platinadublett kjemoterapi, og pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-rearrangementer hadde også fått målrettet behandling.

Pasientene i studien hadde en forventet levetid på minst tre måneder og hadde en relativt god almenntilstand (ECOG 0-1). Det er mulig at pasienter med noe dårligere almenntilstand (ECOG 2) og kort forventet levetid vil bli behandlet i klinisk praksis, men disse vurderingene er uansett usikre og er neppe av stor betydning for den helseøkonomiske analysen. Andre pasientkarakteristika stemmer nokså godt med norsk klinisk praksis, inkludert fordelingen av histologi (7) og EGFR-mutasjoner (8).

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>3</sup>1 ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

Gjennomsnittsvekten i studien var 70,97 kg. Dette kan synes noe lavt for en norsk pasientpopulasjon, men med tanke på at pasientene har langtkommet kreftsykdom virker ikke denne kroppsvekten urealistisk.

*Legemiddelverket mener pasientkarakteristikk i studiepopulasjonen er representativ for pasientpopulasjonen som vil bli behandlet med pembrolizumab i klinisk praksis og godtar derfor at denne populasjonen brukes i modellen.*

## **3.2 INTERVENSJON**

### **3.2.1 Dosering**

I KN010 studie ble pembrolizumab gitt i dose 2 mg/kg og 10 mg/kg hver 3.uke. I modellen er det lagt til grunn en dosering på 2 mg/kg, som er i samsvar med godkjent preparatomtale.

### **3.2.2 Behandlingslengde**

I følge preparatomtalen skal pembrolizumab brukes inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Det er begrenset klinisk praksis med behandling med pembrolizumab for den aktuelle pasientpopulasjonen. Det er enighet om å avslutte behandlingen ved sykdomsprogresjon, men det er ikke etablert praksis omkring maksimal behandlingstid ved stabil sykdom. Det trengs også mer klinisk erfaring for å avgjøre om det kan være aktuelt å starte opp igjen med behandlingen ved sykdomsprogresjon etter en evt. behandlingspause. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener det vil være vanskelig å avslutte behandlingen hos pasienter som responderer på behandling med pembrolizumab.

Behandlingslengde med pembrolizumab er basert på studiedata fra KN010. Maksimal behandlinglengde i studie er 24 måneder. Behandling ble stanset ved sykdomsprogresjon, intolerabel toksisitet eller etter legens eller pasientens avgjørelse. Pasienter som ble vurdert til å ha progresjon av utprøver, kunne få behandling inntil det ble foretatt radiologisk verifisering av sykdomsprogresjon 4–6 uker senere. Ingen av pasientene i studien hadde fått behandling med pembrolizumab i 2 år ved dato for datainnsamling (data cut off).

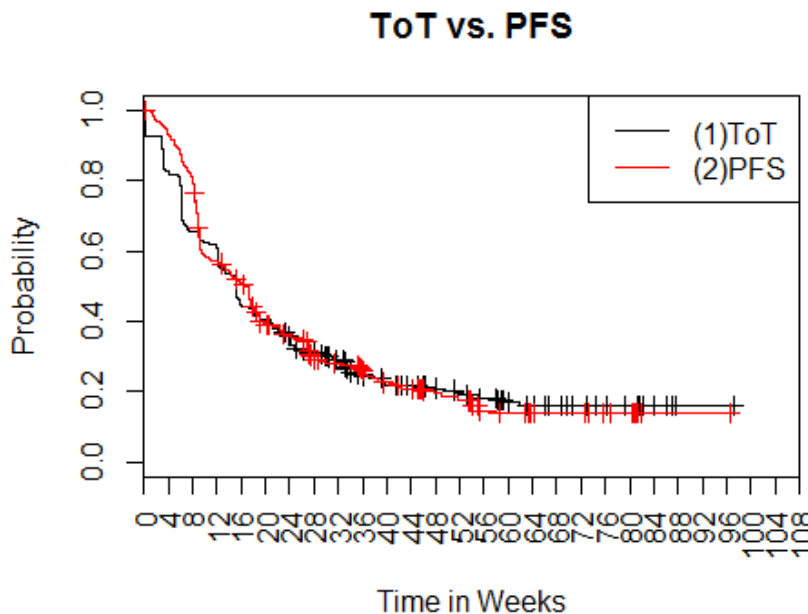
I modellen ble behandlinglengden i studien brukt til å estimere behandlinglengden i firmaets hovedanalyse. Firma har valgt å bruke Gompertz distribusjon for fremskrivningen av behandlinglengden ettersom dette var den mest egnede distribusjonen ifølge AIC og BIC. Det er satt en begrensning på maksimal behandlingstid på 2 år og stopp ved sykdomsprogresjon.

### 3.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering brukt i modellen er i tråd med godkjent preparatomtale og sannsynlig klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer studiedata fra KN010 som relevante for å estimere behandlingstid i modellen. Det er usikkerhet knyttet til hva som vil bli klinisk praksis i forhold til maksimal behandlingstid ved stabil sykdom. Basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter og preparatomtalen, vurderer Legemiddelverket at det er mest sannsynlig at behandling med pembrolizumab vil bli gitt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Optimal behandlingstid er per i dag ikke etablert i norsk klinisk praksis, og det kan tenkes kortere behandlingstid i praksis.

I forhold til parametriseringen av behandlingstid for pembrolizumab, vurderer Legemiddelverket fremskrivningen med Gompertz distribusjon som lite plausibel over tid. Denne fremskrivningen gir en avflatning av kurvens hale, som medfører at noe over 10 % av populasjonen aldri avslutter behandlingen. Data fra KN010 viser at det er god korrelasjon mellom behandlingstid og progresjonsfri overlevelse. Legemiddelverket mener derfor at disse kurveforløpene bør ha samme form, og har derfor valgt å parametrisere fremskrivningen av kurvene med samme funksjon. Weibullfunksjonen ga plausible resultatet for begge fremskrivningene.



Figur 1 Forholdet mellom PFS og behandlingstid (ToT) (Kilde: firmaets søknad)

Legemiddelverket har endret behandlingstid til behandling til progresjon, uten å legge inn maksimal behandlingstid i modellen. I tillegg er parametriseringen av behandlingstid valgt slik at den er i samsvar med progresjonsfri overlevelse (Weibullfunksjon).

## 3.3 KOMPARATOR

### 3.3.1 Norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene og tilbakemelding fra kliniske eksperter anbefales docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke som andrelinjebehandling ved NSCLC av type plateepitelkarsinom, mens pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke anbefales ved NSCLC av type ikke-plateepitelkarsinom.

### 3.3.2 Dosering

Dosering for docetaxel i KN010 og i innsendt modell er i tråd med norsk klinisk praksis. For pemetreksed er studie av Hanna et al. (9) lagt til grunn for den indirekte sammenligningen. Dosering i denne studien og innsendt modell er i tråd med norsk klinisk praksis.

### 3.3.3 Relativ effekt av pemetreksed sammenlignet med docetaxel ved ikke-plateepitelhistologi

I norsk klinisk praksis brukes pemetreksed til pasienter med ikke-småcellet lungekreft med annen histologi enn plateepitelkarsinom, mens docetaxel var komparator også for disse pasientene i KN010. Det er begrenset evidensgrunnlag for sammenligningen mellom docetaxel og pemetreksed som andrelinje kjemoterapi hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. En studie fant ingen forskjell mellom disse legemidlene i en pasientpopulasjon som ikke var delt opp etter histologi (9). En ikke-planlagt subgruppeanalyse av denne studien fant at hos alle pasienter med ikke-plateepitelkarsinom var pemetreksed signifikant bedre enn docetaxel (hazard ratio 0,79) (10), men denne forskjellen i stor grad var drevet av en forskjell hos pasienter med storcellet karsinom. I KN010-studien var det betydelig mindre andel pasienter med storcellet karsinom enn i Hanna et al, slik at det trolig er mer relevant å sammenligne data for adenokarsinom. Forskjellen mellom pemetreksed og docetaxel var betydelig mindre hos pasienter med adenokarsinom (hazard ratio 0,92), og for denne pasientgruppen var forskjellen ikke statistisk signifikant. Legemiddelverket er usikre på om denne pasientpopulasjonen i tilstrekkelig grad speiler dagens populasjon og på hvilken betydning som kan legges på en ikke-planlagt subgruppeanalyse med en nokså beskjeden effektforskjell.

Legemiddelverket har ikke kunnet identifisere andre studier som direkte sammenligner pemetreksed med docetaxel i andrelinje hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. En indirekte sammenligning gjort av firmaet, som sammenligner studier som er gjort med erlotinib som komparator (11-13), finner at docetaxel er noe bedre enn pemetreksed også hos pasienter med ikke-plateepitelhistologi. Forskjellene var heller ikke har signifikante, og det er usikkert om pasientgruppene er like nok til at den indirekte sammenligningen er troverdig.

Sett i sammenheng gir ikke de tilgjengelige data fra kliniske studier god nok informasjon til å konkludere om hvorvidt effekten av pemetreksed er bedre enn docetaxel, eller til å kvantifisere denne forskjellen. Etter en helhetsvurdering har Legemiddelverket derfor valgt å anta lik effekt for docetaxel og pemetreksed for pasientpopulasjon med ikke-plateepitelkarsinom fra KN010. Antagelse om lik relativ

effekt gjelder i mindre grad når det gjelder bivirkninger, og Hanna et al. (9) fant at pemetreksed ble bedre tolerert enn docetaxel, og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter dette.

### **3.3.4 Behandlingslengde**

I klinisk praksis blir behandling med docetaxel og pemetreksed ved sykdomsprogresjon, intolerabel toksisitet eller etter legen eller pasientens avgjørelse. Hos de fleste pasientene vil behandlingen bli stanset før sykdomsprogresjon. Studiedata fra KN010 viser at samtlige pasienter hadde stanset med docetaxel i løpet av perioden for datainnsamling og disse dataene kan brukes direkte i modellen. Selv om pemetreksed tolereres bedre enn docetaxel vil behandling til progresjon trolig overestimere behandlingslengden mer enn studiedataene for docetaxel undervurderer behandlingslengden. Legemiddelverket legger derfor behandlingslengde for docetaxel fra KN010 til grunn både for pemetreksed og for docetaxel.

### **3.3.5 Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at relevante komparatorer er docetaxel for pasienter med plateepitelkarsinom og pemetreksed for resten av pasientene. Det er vanskelig å vurdere hvorvidt pemetreksed har en bedre effekt enn docetaxel for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, og Legemiddelverket har derfor valgt å anta effektivitet og lik behandlingslengde mellom docetaxel og pemetreksed hos disse pasientene. Effektdata for begge alternativene hentes derfor fra KN010. Pemetreksed tolereres bedre, slik at pasientene vil oppleve færre bivirkninger, og trolig bedre livskvalitet, ved en slik behandling.

*Legemiddelverket har i sin hovedanalyse endret komparator fra docetaxel til pemetreksed for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, men antar at effekten er lik mellom pemetreksed og docetaxel for denne pasientgruppen.*

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Innsendt kliniske effektdokumentasjon og modell

Effektdata i innsendt modell er hentet fra KN010 i form av data for OS og PFS for behandlingsarmene pembrolizumab 2 mg og docetaxsel.

Ettersom median oppfølgingstid i KN010 var 13,1 måneder, har det vært nødvendig å ekstrapolere kurveforløpene for å kunne kjøre modellen over en lengre tidshorison. De fleste pasientene var ute av studien i løpet av et drøyt år, slik at data for behandlingseffekt utover denne tidsperioden er usikre.

Firma har brukt følgende funksjoner for å parametrisere kurveforløpene:

PFS for pembrolizumab: Kaplan-Meier data frem til uke 9, deretter Weibull-funksjon styrt av dataene fra 9 uker og fremover.

PFS for docetaxsel: Kaplan-Meier data frem til uke 9, deretter eksponentiell funksjon styrt av dataene fra 9 uker og fremover.

OS for pembrolizumab og docetaxsel: Kaplan-Meier data frem til uke 52, deretter parametrisert med en eksponentiell funksjon fra 52 uker og fremover. Den eksponentielle funksjon styres av data fra uke 52 og fremover.

Firma begrunner sine valg av funksjon for parametrisering med en vurdering basert på statistisk «fit» (BIC, AIC), visuell inspeksjon og en vurdering av kurveforløpets kliniske plausibilitet.

*Legemiddelverket vurderer effektdata fra KN010 som relevante for å modellere overlevelse med og uten progresjon i modellen for behandling med pembrolizumab og docetaxsel. Som angitt tidligere, har også Legemiddelverket etter en helhetlig vurdering valgt å anta lik effekt for docetaxsel og pemetreksed for den aktuelle populasjonen. Effektdataene for docetaxsel fra KN010 brukes dermed også for å estimere effekten av pemetreksed i vår hovedanalyse.*

### 3.4.2 Parametrisering av progresjonsfri overlevelse (PFS)

Omtrent 80 % av pasientene har fått sykdomsprogresjon i løpet av det første året med behandling med pembrolizumab. Den første radiologiske kontrollen i studien var etter 9 uker, på dette tidspunktet hadde 33% av pasientene sykdomsprogresjon uavhengig av behandlingsarm, og dette gjorde det vanskelig å parametrisere kurveforløpet over tid på en god måte når disse dataene var inkludert. Firma har derfor valgt å bruke Kaplan-Meier-kurven direkte de første 9 ukene, og deretter tilpasse de resterende data til en parametrisert funksjon. Weibull ga best tilpasning etter statistiske kriterier for dataene etter 9 uker, og Legemiddelverket vurderer også at disse dataene er klinisk og biologisk plausible.

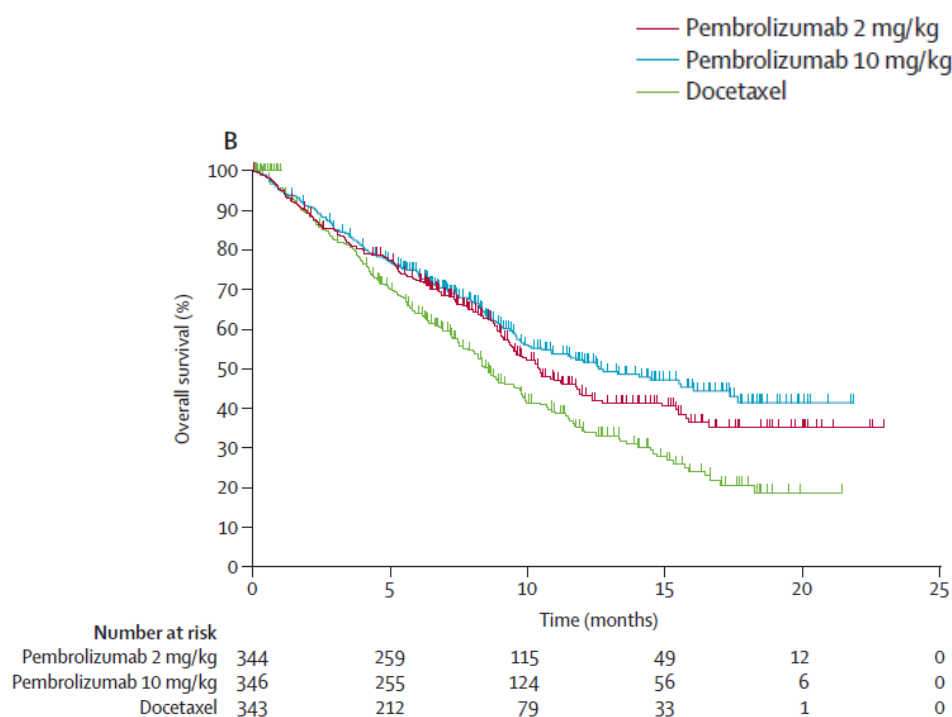
Dataene for docetaxsel ble parametrisert med samme metode, men her har firmaet valgt eksponentiell funksjon etter 9 uker. Den eksponentielle funksjonen er et spesialtilfelle av Weibull-funksjonen, og Legemiddelverket har valgt å bruke Weibull også for fremskriving av PFS for docetaxsel.



Legemiddelverket godtar fremskrivningen av PFS for pembrolizumab (Kaplan-Meier data første 9 uker, deretter Weibull-funksjon), men endrer fremskrivningen av PFS for docetaxel til tilsvarende funksjon.

### 3.4.3 Parametrisering av totaloverlevelse (OS)

Etter et år var 57 % i pembrolizumabarmen og 65 % i docetaxelarmen døde (se Figur 2). Som nevnt over var median oppfølgingstid 13,1 måned.



Figur 2 Kaplan-Meier analyse av totaloverlevelse (OS) fra KN010 (data cut off 30/9-15)

Overlevelsesdataene for pembrolizumab viser en tydelig reduksjon i relativ dødelighet etter rundt et år, spesielt for pembrolizumab. [REDAKERT]

[REDAKERT] Firmaet mener at fullparametrisering ikke vil være egnet til å fange opp en slik endring i relativ dødelighet, og underestimere overlevelse ved behandling. Data fra KN001 tyder også på en redusert dødsrisiko etter omtrent ett år, men datagrunnlaget er tynt (overlevelsesdata på få pasienter over 1 år).

For å korrigere for dette har firmaet valgt å bruke Kaplan-Meier direkte for det første året av behandling, for deretter å parametrisere resten av forløpet. Legemiddelverket er enig med firmaet at de tilgjengelige dataene tyder på at en fullparametrisering ikke vil estimere overlevelse på en god måte, siden det synes å være en relativt brå endring i relativ dødelighet og at en «piecewise»-tilnærming er velegnet i dette tilfellet.

Jo tidligere man går over på en parametrisert funksjon, jo flere data vil være tilgjengelig for å styre kurvevalget og dermed redusere usikkerhet. Den observerte endringen i relativ dødsrisiko ses rundt 52 uker, og det virker rimelig å bruke dette tidspunktet som startpunkt for parametrisering. Median oppfølgingstid var 13,1 måneder, og ved oppstart av parametriseringen før dette, har man trolig tilstrekkelig data til å få en akseptabel tilpasning av kurven videre i forløpet. Det bør imidlertid bemerkes at variasjon av parameteren i den eksponentielle funksjonen av fremskrivningen er den enkeltfaktoren som i størst grad påvirker resultatet i en-veis sensitivitetsanalyser, se avsnitt 4.2.3.

Etter 52 uker har firmaet valgt en eksponentiell fremskriving av overlevelse. Dette innebærer at det antas konstant risiko for alle pasienter som har overlevd det første året. Tall både fra SEER og fra Kreftregisteret, viser at dødsrisikoen ser ut til å synke i omtrent 6 år etter diagnostisering for så å flate ut. Siden pasientene ble inkludert i KN010 omtrent 1,5 år etter diagnosen, tilsvarer dette omtrent 5 år etter oppstart med behandling i vår studie. En antagelse om konstant dødsrate basert på data ett til et og et halvt år etter oppstart i studien vil derfor trolig underestimere dødsraten noe sent i forløpet, effekten av dette er likevel ikke spesielt stor i denne modellen. Andre funksjoner (som Weibull eller gamma) kan i større grad korrigere for dette, men disse funksjonene krever mer data for å gi troverdige parametriseringer og valg av en slik vil øke usikkerheten ytterligere.

Den betingede overlevelsen i SEER-dataene er noe høyere enn den modellerte overlevelsen. Noen pasienter i SEER-registeret vil ha hatt stabil sykdom uten å trenge annenlinjebehandling. Pasienter som lever i minst fem år uten immunterapi er dessuten ikke nødvendigvis representative for pasienter som er aktuelle for immunterapi, og det er sannsynlig at den relative overlevelsen er dårligere for den aktuelle pasientpopulasjonen enn data fra SEER viser. Legemiddelverket velger derfor å bruke en parametrisering som ikke er justert for SEER-data i vår base case.

*Legemiddelverket vurderer firmaets valg av parametrisering for OS som godt beskrevet og begrunnet. Legemiddelverket aksepterer firmaets fremskriving av OS som er brukt i den økonomiske modellen (Kaplan-Meier de første 52 ukene, deretter fremskriving med eksponentiell funksjon for begge behandlingsarmene).*

#### **3.4.4 Bivirkninger**

Bivirkningene for pembrolizumab er hentet fra KN010, og i den innsendte modellen er også bivirkningene for docetaxel hentet fra denne studien. Som nevnt over er trolig den største forskjellen på docetaxel og pemetreksed knyttet til bivirkningsprofilen, og Legemiddelverket har derfor endret bivirkningsprofilen i komparatorarmen basert på data fra eldre studier inkludert i modellen og en annen identifisert klinisk studie (12). I modellen er bivirkninger  $\geq$  grad 3 og som affiserte  $\geq$  5 % av pasientpopulasjonen inkludert. Oversikt over inkluderte bivirkninger er vist i Tabell 8.

*Tabell 8 Forekomst av brukt i innsendt modell*

Bivirkning	Pembrolizumab	Docetaxel/pemetreksed
Febrile Neutropenia	0,3 %	1,9 %
Pneumonia or lung infeksjon	4,1 %	4,1 %
Fatigue/Asteni	3,5%	5,3 %
Neutropenia or decreased neutrophilia	0 %	5,4 %

*Legemiddelverket godtar modellerte bivirkninger i pembrolizumabarmen, men har endret bivirkningene for komparator slik at den reflekterer bivirkningsprofilen til pemetreksed.*

### 3.4.5 Helsenytt/helsetap/bivirkninger

#### Innsendt dokumentasjon

Data på livskvalitet er basert på data fra KN010, mens nyttetap grunnet bivirkninger er basert på tall fra Nafees et al (14).

Data om livskvalitet fra KN010 er innhentet ved hjelp av EQ-5D spørreskjema, og er tilgjengelig både samlet for hele populasjonen og for hver enkelt intervensjon separat.

#### Innsendt modell

Det er brukt aggregerte nyttevekter i firmaets hovedanalyse, det vil si det er antatt like stor nytte i de ulike stadiene uavhengig av intervensjon.

I modellen er det mulig å variere mellom tre ulike modelleringer av nyttevektene. I firmaets hovedanalyse er det brukt stadiespesifikke nyttevekter (se

Tabell 9), som innebærer lik nytte (og likt nyttetap forbundet med bivirkninger) for de ulike behandlingsarmene i modellen.

*Tabell 9 Nyttevekter i modellen – aggregerte data fra KN010 uten intervensjonsspesifikk bivirkningsprofil*

	Pembrolizumab	Docetaxel
Progression Free	0,761	0,761
Progressive Disease	0,687	0,687

Nyttevektene kan endres til å inkludere intervensjonsspesifikt nyttetap knyttet til bivirkninger, som vist i Tabell 10. Nyttvektene for de enkelte bivirkningene som inngår er vist

Tabell 11.

*Tabell 10 Nyttvekter i modellen - med intervensjonsspesifikk bivirkningsprofil*

	Pembrolizumab	Docetaxel/pemetreksed
Progression-Free w/o Grade 3+ AEs	0,77	0,77
Progressive Disease	0,687	0,687
Average disutility per patient due to grade 3+ AEs	0,0004	0,0008

*Tabell 11 Nyttetap for de ulike bivirkningene*

Adverse Event	Disutility (mean)	Disutility (SE)	Sources
Febrile neutropenia	0,09	0,016	Nafees et al. 2008
Pneumonia	0,09	0,016	Antagelse
Fatigue	0,07	0,018	Nafees et al. 2008
Neutropenia	0,09	0,015	Nafees et al. 2008

I tillegg kan modellen endres til å modellere nyttevekter avhengig av gjenstående levetid.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at de aktuelle data om helse relatert livskvalitet er samlet inn på en tilfredsstillende måte ved hjelp av EQ-5D-spørreskjema hos relevant populasjon. Nyttvektenes størrelser er i tråd med hva som har blitt brukt i sammenlignbare vurderinger tidligere. Legemiddelverket støtter firmaets valg om å bruke aggregert data fremfor intervensjonsspesifikk, ettersom populasjonen i studiet ikke var blindet.

Legemiddelverket godtar modelleringen av helse relatert livskvalitet i analysene, men har gjort enkelte endringer i modelleringen av nyttetap forbundet med bivirkninger. Siden bivirkningsprofilen er ulik for de ulike legemidlene vurderer Legemiddelverket det som sannsynlig at nyttetapet knyttet til bivirkninger er ulikt for pembrolizumab og docetaxel/pemetreksed, og har valgt å bruke intervensjonsspesifikt nyttetap forbundet med bivirkninger. I Legemiddelverkets hovedanalyse brukes derfor nyttevektene som vist i Tabell 10.

*Legemiddelmidlerket har endret nyttevektene slik at nytten i de ulike sykdomsstadiene er lik uavhengig av intervensjon, mens nyttetapene knyttet til bivirkninger er ulike.*

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab med docetaxel eller pemetreksed som andrelinjebehandling ved PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter platinumbasert behandling. Det er sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse med beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår. Analysen er basert på en økonomisk modell.

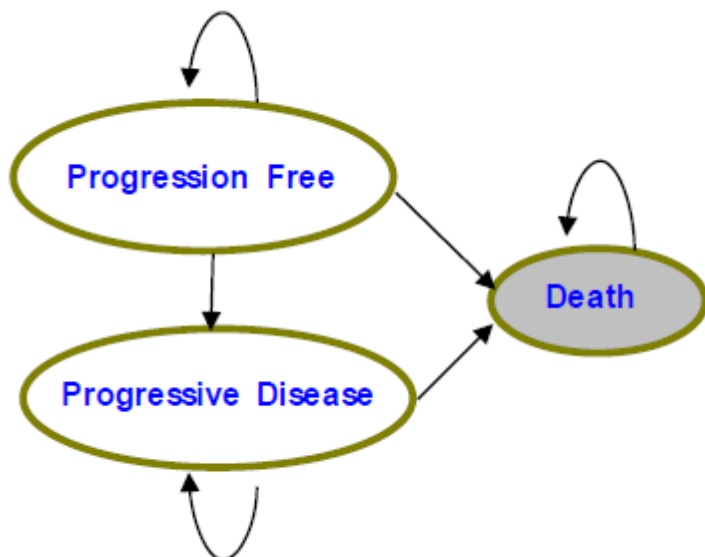
Initialt sendte firma inn en modell med docetaxel som komparator. Legemiddelverket ba om å få ettersendt analyser der pemetreksed var brukt som komparator ettersom det i klinisk praksis brukes ulike behandlinger ved plateepitelkarsinom (docetaxel) og ikke-plateepitelkarsinom (pemetreksed). Firma ettersendte en ny modell med pemetreksed som intervensjon i komparatorarm.

Det er den førstnevnte modellen som presenteres under, ettersom det er denne som i all hovedsak er lagt til grunn for denne metodevurderingen. Den ettersendte modellen er brukt som en støttende analyse.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### 4.1.1 Modellbeskrivelse

Den innsendte modellen består av tre gjensidig ekskluderende stadier: PF (progresjonsfri sykdom), PD (progrediert sykdom) og død. Figur 3 under viser modellstrukturen. Sykluslengden er 1 uke.



Figur 3 Modellstruktur (Kilde: MSD)

Modellen kjøres som en kohorte-simulasjon, der hele populasjonen starter i stadiet PF. Modellen er en såkalt «partitioned-survival model» der fordelingen av populasjonen i de ulike stadiene over tid styres av overlevelsesdata (OS og PFS) fra klinisk studiedata. Andel i stadiet «død» og PF er basert på hhv. OS og PFS-kurver, mens andel i stadiet «progresert sykdom» er differansen mellom OS- og PFS-kurvene. Overlevelsesdata brukt som effektdata i modellen, samt eventuelt parametrisering av denne, er presentert og drøftet i kapittel 3.4.

Faktorene som har størst betydning for resultatene av den økonomiske analysen er:

- Legemiddelkostnaden til pembrolizumab
- Modelleringen av effektdata (OS), både for pembrolizumab og docetaxel.
- Modellering av behandlingstid (ToT) for pembrolizumab

### **Legemiddelverkets vurdering**

Den innsendte modellen med de tre gjensidig ekskluderende stadiene PF, PD og død er en veletablert modellering innen onkologi. Å basere populasjonens fordeling i de ulike stadiene over tid på overlevelsesdata er også en velkjent metode. Se for øvrig avsnitt 3.4 for mer detaljer rundt Legemiddelverkets vurdering av effektdataene.

Legemiddelverket vurderer modellen til å være tilstrekkelig transparent, oversiktlig og fleksibel, og har kunnet evaluere effekten av variasjon av relevante input-data og parametre på en tilfredsstillende måte.

Legemiddelverket hadde imidlertid, som nevnt tidligere, innvendinger mot at kun docetaxel var brukt som komparator da dette ikke gjenspeilet norsk klinisk praksis godt nok. Verken denne modellen eller modellen som ble ettersendt var egnet til å gjøre analyser av subgrupper med ulik histologi. Legemiddelverket har imidlertid etter en totalvurdering av den tilgjengelige dokumentasjonen, vurdert det rimelig å anta lik effekt for docetaxel og pemetrexed for den aktuelle populasjonen under ett, og bruker den først innsendte modellen til å gjøre de helseøkonomiske analysene på tvers av histologi (ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom).

Med dette utgangspunktet, legger Legemiddelverket den initiale modellen fra firma til grunn for denne metodevurderingen.

*Legemiddelverket godtar innsendte modell.*

### **4.1.2 Analyseperspektiv**

Perspektivet i analysene er et begrenset samfunnsperspektiv. Legemiddelprisene er uten mva. Det er ikke inkludert produksjonsvirkninger i firmaets analyser.

Diskontering er 4 % både for kostnader og helseeffekter.

Tidshorizonten i firmaets hovedanalyse er 10 år.

Både diskonteringsrate og tidshorizont kan endres i innsendte modell, sistnevnte fra 1 til 20 år.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Analysens perspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har valgt å øke tidshorizonten fra 10 til 15 år, ettersom det ved analyser av legemidler med effekt på dødelighet er ønskelig med et livsløpsperspektiv, og det i modellen er det svært få pasienter i live etter 15 år.

*Legemiddelverket godtar analysens perspektiv, men har endret tidshorizonten til 15 år.*

### **4.1.3 Kostnader (input data).**

Kostnadene inkludert i modellen består av kostnader til PD-L1 testing, legemiddelkostnader (både pembrolizumab, komparator og for påfølgende behandling), administrasjonskostnader knyttet til bruk av legemidlene, kostnader til forbruk av helsetjenester i de ulike stadiene, kostnader knyttet forbruk av helsetjenester ifb. bivirkninger og kostnader i livets slutfase.

#### **Legemiddelkostnader**

I innsendte analyse er maksimal AUP (eks.mva) brukt for pembrolizumab, docetaxel og legemidlene som er satt opp som påfølgende behandling (se Tabell 12). Siden firma ikke har hatt tilgang på LIS-prisene har Legemiddelverket oppdatert firmaets hovedanalyse med LIS-prisene.

Dosering av pembrolizumab er basert på gjennomsnittlig forbruk i KN010. I denne studien hadde populasjonen en gjennomsnittsvikt på 70,97 kg (SD 16,04 kg). Gjennomsnittlig forbruk var 3,34 hetteglass pembrolizumab per dosering. I denne beregningen er det tatt høyde for legemiddelsvinn (ikke deling av hetteglass mellom pasienter). Modellen kan endres til en fast dosering på 200 mg pembrolizumab per dosering (tilsvarende 4 hetteglass).

Dosering av docetaxel er beregnet med utgangspunkt i et forbruk på 75 mg/m<sup>2</sup> (gjennomsnittlig kroppsoverflate 1,81 m<sup>2</sup>). For docetaxel er det ikke antatt legemiddelsvinn.

Legemiddelkostnader til påfølgende behandling, er basert på studiedata fra KN010.



Tabell 12 Pasientfordeling på påfølgende behandlingsregimer brukt i firmaets analyser

	Pembrolizumab	Docetaxel
<b>Docetaxel</b>	20,02 %	3,73 %
<b>Nivolumab</b>	0,22 %	7,93 %
<b>Pemetreksed</b>	4,12 %	5,56 %
<b>Gemcitabine</b>	3,70 %	7,20 %
<b>Vinorelbine</b>	1,68 %	5,01 %
<b>Carboplatin</b>	3,95 %	5,01 %
<b>Erlotinib</b>	6,39 %	9,57 %
<b>No post-discontinuation therapy received</b>	59,90 %	56,00 %

Basert på andel pasienter på de ulike behandlingsregimene, gjennomsnittlig antall doser og legemiddel/administrasjonskostnader er det beregnet en gjennomsnittlig kostnad for påfølgende behandling, separat for hver av behandlingsarmene i modellen. Denne kostnaden er modellert som engangskostnad som inkluderes i modellens første syklus. Kun en påfølgende behandling er mulig per pasient.

Legemiddelverket mener det er relevant og inkludere kostnader til påfølgende behandling i helseøkonomisk analyse. I KNO10 var det ulik behandlingsslengde for de ulike behandlingsarmene, og dette er ikke korrigert for i den innsendte modellen. Legemiddelverket mener derfor at det er knyttet svært stor usikkerhet til hvorvidt det er en forskjell i bruk av legemidler etter progresjon, og har derfor valgt å anta at kostnadene til etterfølgende behandling er lik i begge behandlingsarmene. Legemiddelverket har heller ikke regnet inn kostnader til nivolumab som etterfølgende behandling, siden det ikke er tatt i bruk per i dag.

### Administrasjonskostnader

Det er inkludert administrasjonskostnader for de ulike legemidlene. Infusjonskostnader er estimert på bakgrunn av infusjonskostnadene brukt i Kunnskapssenterets fullstendige metodevurdering av de nye legemidlene for pasienter med inoperabel eller metastaserende føflekkreft (15). Her brukes 7 % av DRG-koden 809H «Poliklinisk behandling av hudlidelser med infusjon av særskilte legemidler<sup>4</sup> (tilsvarer 1321 NOK). I søknaden oppgis det at administrasjonskostnaden er estimert til 1312 NOK for både pembrolizumab og docetaxel. I firmaets innsendte hovedanalyse er imidlertid kostnadene til

<sup>4</sup> Aktuelle metodevurdering var rettet mot føflekkreft. Legemiddelverket vurderer det imidlertid som plausibelt at administrasjonskostnadene til iv. behandling med de aktuelle legemidlene vil være tilsvarende, uavhengig av indikasjon, så lenge administrasjonsform er lik.

pembrolizumab satt til 50 % av denne summen. Legemiddelverket har i tråd med innsendte søknad satt infusjonskostnadene lik for de to behandlingsarmene i hovedanalysen.

### **Testkostnader**

Testkostnadene knyttet til PD-L1 testingen forutsetter at det kun er nødvendig med ny biopsi hos 1 % av pasientene. Kostnadene til biopsi er satt til 3030 NOK per biopsi, prisen for PD-L1 test er satt til 144 NOK (estimert på bakgrunn av kostnadene for antistofftesting). Et alternativt kostnadsestimat for PD-L1 test er 1013 NOK basert på prisen til et test-set for PD-L1 testing. De direkte testkostnadene har liten innvirkning på resultatene, og er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

Testkostnadene er basert på testkostnader for totalpopulasjonen med NSCLC, og at 66,38 % har  $\geq 1\%$  PD-L1 positive kreftceller.

### **Kostnader knyttet til oppfølging av sykdommen**

I modellen er det intervensjonsspesifikke kostnader for oppfølging av sykdommen i stadiet PF, mens kostnaden er like stor for pembrolizumab og docetaxel i stadiet PD.

Kostnadene i PF er anslått til hhv. 444 NOK og 852 NOK per uke for pembrolizumab og docetaxel. Kostnadsforskjellen er estimert på bakgrunn av en økonomisk analyse av studie INTEREST gjennomført i Canada (16). Legemiddelverket vurderer disse estimatene som usikre, både fordi kostnadene er basert på kostnadsdata fra et annet land, samt at kostnadsestimatet for pembrolizumab er basert på kostnadene til gefitinib (Iressa), som gis oralt.

Legemiddelverket ba firma om en begrunnelse for ulikheten i kostnad i stadiet PF mellom pembrolizumab og docetaxel. Firma henviste da til overnevnte studie med begrunnelse om at pembrolizumab har bedre tolerabilitet og effektprofil enn docetaxel. Legemiddelverket er enig i at preparatene har ulik bivirkningsprofil, men vi mener kostnadsulikheten knyttet til dette er inkludert i modellen direkte gjennom ulike kostnader estimert for bivirkninger i de to behandlingsarmene. Detaljer rundt dette presenteres under. På bakgrunn av dette, har Legemiddelverket valgt å sette kostnadene for oppfølging av sykdommen i stadiet PF like store for begge intervensjonene.

Kostnaden for oppfølging av sykdommen i stadiet PD er 1756 NOK per uke for begge behandlingsarmene.

### **Kostnader knyttet til bivirkninger**

Det er lagt inn kostnader for forbruk av helsetjenester knyttet til ulike bivirkninger. Dette er modellert som en engangskostnad som påløper i modellens første syklus. Dette gir en kostnad knyttet til bivirkninger på 2331 NOK for pembrolizumab og 3679 NOK for docetaxel/pemetreksed.

Det er ikke lagt til kostnader knyttet til bivirkninger av påfølgende behandlinger.

### Kostnader knyttet til livet slutfase

Kostnadene knyttet til terminal pleie er estimert til 50 382 NOK. Her har firma brukt tall fra Legemiddelverket sin rapport for pembrolizumab for malignt melanom (2015) og oppdatert til 2016-prisnivå.

### Legemiddelverkets vurdering

Med unntak av legemiddelkostnadene til pembrolizumab, har kostnadene i modellen liten innvirkning på resultatene. Legemiddelverket har på grunn av dette ikke funnet det hensiktsmessig å gjøre en omfattende vurdering av disse kostnadsestimatene. Legemiddelverket har gjort enkelte endringer i kostnadene som beskrevet over.

#### 4.1.4 Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysene.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene fra firmaets hovedanalyse presenteres under. Legemiddelprisene som er brukt i analysen er AUP eks.mva.

*Tabell 13: Resultater fra MSD sin hovedanalyse*

*Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. **Maksimal AUP eks.mva** er brukt.*

	Pembrolizumab	Docetaxsel	Differanse
Totale kostnader	740 071	200 247	539 825
Totale QALYs	1,26	0,71	0,55
Totale leveår	1,76	0,99	0,78
Merkostnad per vunnet QALY			<b>985 868</b>
Merkostnad per vunnet leveår			695 878

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort egne analyser med utgangspunkt i innsendte modell, men har gjort følgende sentrale endringer i forutsetningene:

- Endret parametriseringen av fremskrivningen av behandlingstid (ToT) for pembrolizumab, samt fjernet begrensningen på maksimalt 2 års behandlingstid.
- Endret parametriseringene av fremskrivningen av PFS for docetaxsel.
- Endret tidshorisont fra 10 til 15 år.

Legemiddelverket har videre endret legemiddelprisene fra maksimal-AUP til LIS-AUP for pembrolizumab, docetaxsel og pemetreksed. Ettersom de fremforhandlede LIS-prisene for pembrolizumab er konfidensielle, har Legemiddelverket imidlertid valgt også å presentere resultater fra analyser basert på maksimal-AUP, for å sikre at enkelte av resultatene i denne rapporten kan publiseres i sin helhet.

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse presenteres under.

*Tabell 14: Resultater fra Legemiddelverket sin hovedanalyse.*

*Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. **Maksimal AUP for pembrolizumab eks.mva er brukt.***

	Pembrolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	769 071	136 432	632 639
Totale QALYs	1,28	0,71	0,57
Totale leveår	1,79	0,99	0,80
Merkostnad per vunnet QALY			<b>1 106 533</b>
Merkostnad per vunnet leveår			783 237

*Tabell 15 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår **LIS-AUP eks.mva er brukt***

	Pembrolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	██████	136 432	██████
Totale QALYs	1,28	0,71	0,57
Totale leveår	1,79	0,99	0,80
Merkostnad per vunnet QALY			██████
Merkostnad per vunnet leveår			██████

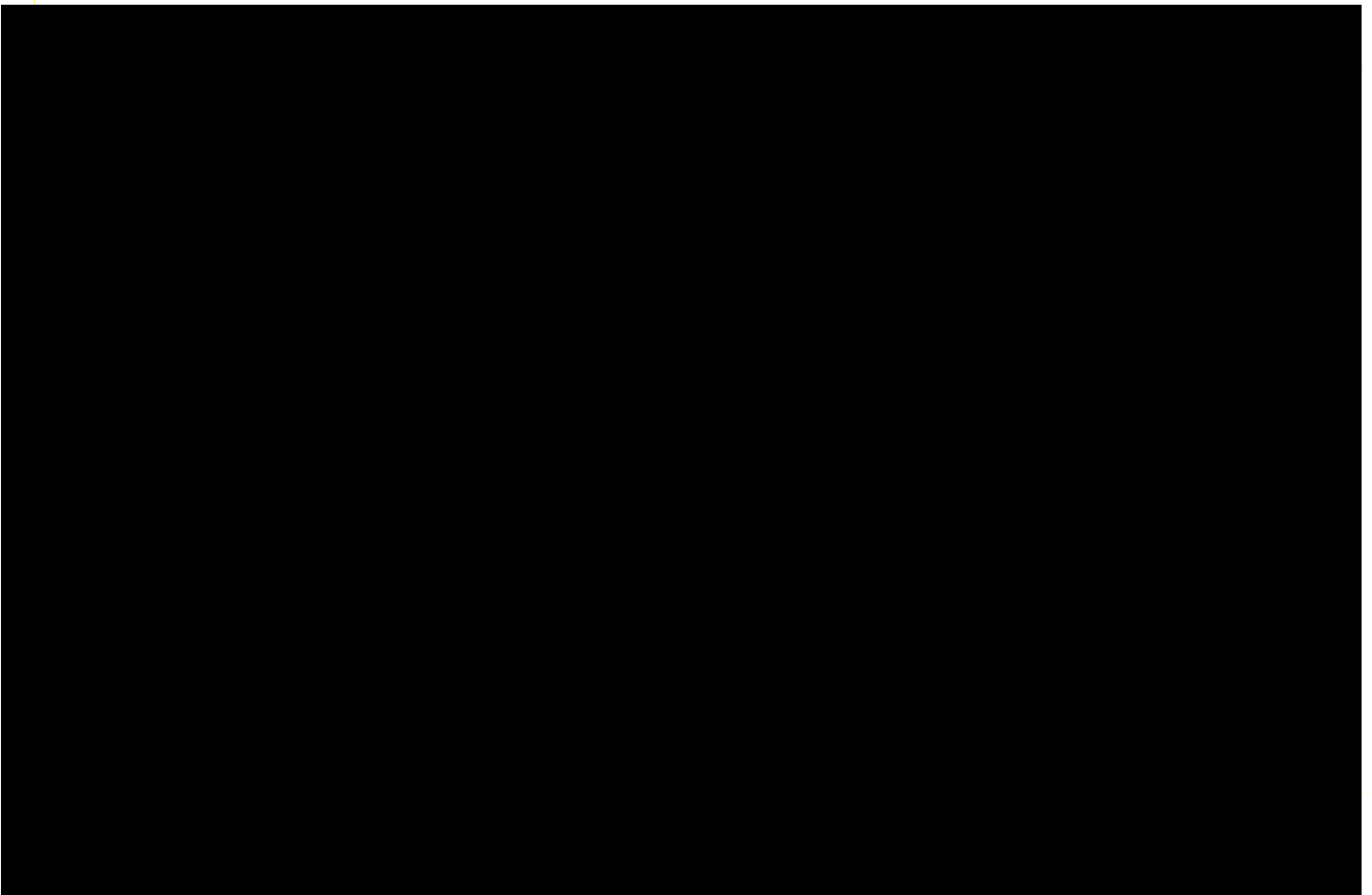
### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Firma har sendt inn både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser, samt ulike scenarioanalyser. Legemiddelverket har gjort endringer i forutsetningene i firmaets hovedanalyse, og resultatene som presenteres her er fra sensitivitets- og scenarioanalyser gjort med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse.

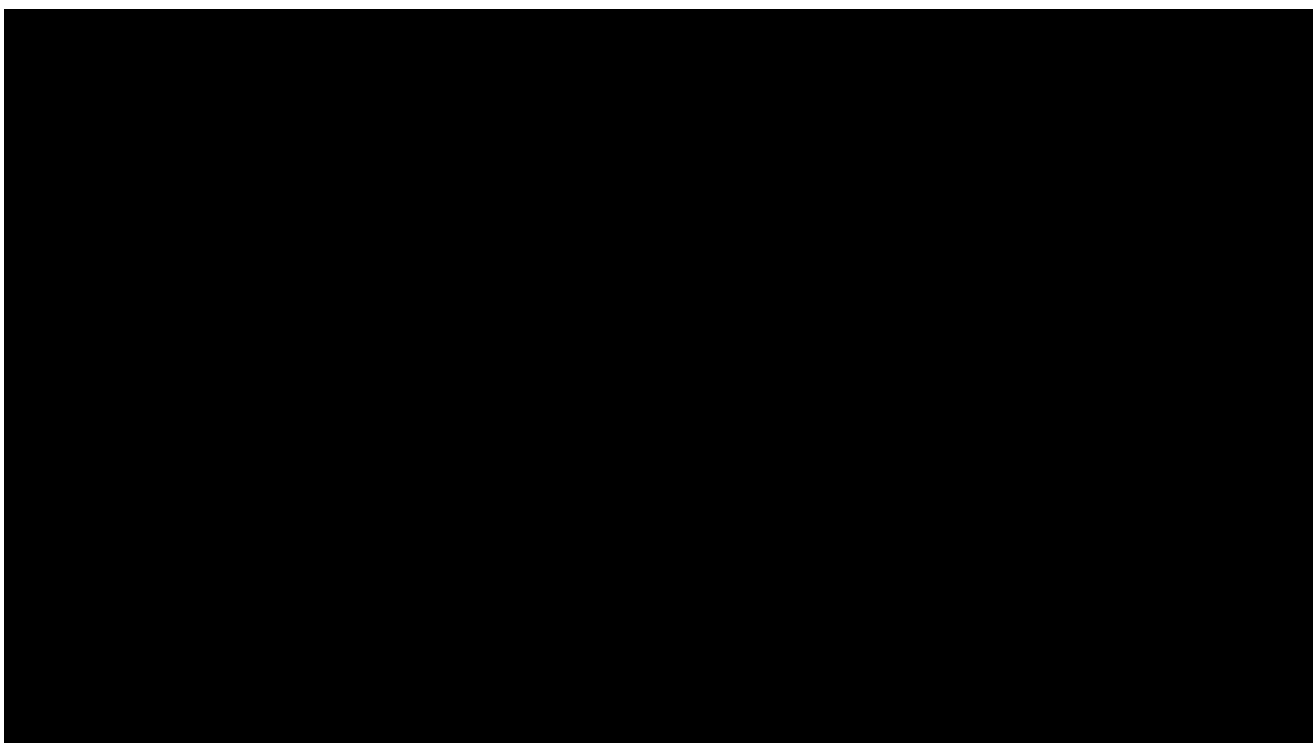
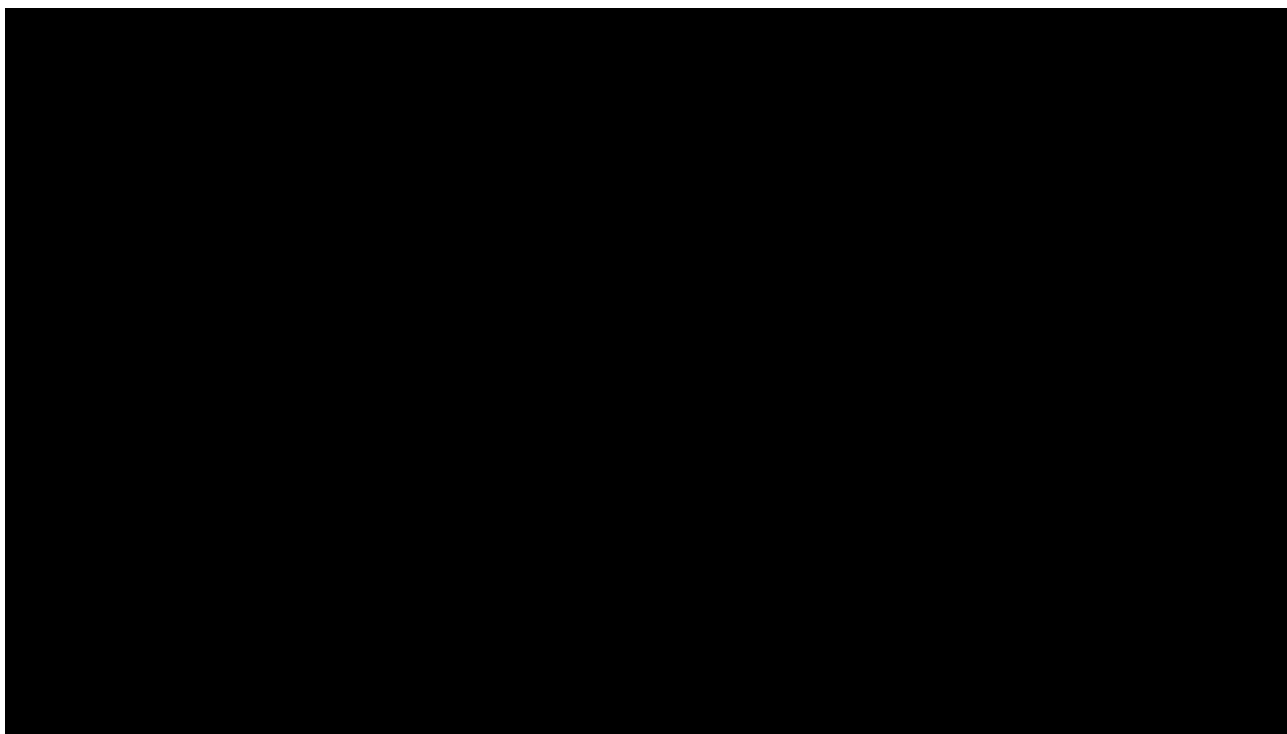
Det er gjort enveis sensitivitetsanalyser som indikerer at følgende parametre betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for pembrolizumab
- Eksponentiellparametere i den eksponentielle delen av OS. Denne parameteren har større betydning for pembrolizumab enn for komparatorarm (docetaxel/pemetreksed).
- Parametriseringen av behandlingens lengde for pembrolizumab.
- Livskvalitetsvektene i PD

Figuren under viser de viktigste resultatene fra en-veis sensitivitetsanalysene fra Legemiddelverkets hovedanalyse:



PSA (probabilistisk sensitivitetsanalyse) av Legemiddelverkets hovedanalyse ga følgende resultat:



Tabellen under oppsummerer de viktigste resultatene fra sensitivitetsanalysene. Her presenteres de parameterne som påvirker resultatene mest. Det angis også hvordan Legemiddelverket vurderer de ulike parameterens usikkerhet.

Tabell 16 Oppsummering av de mest sentrale parameterne i sensitivitetsanalysene.

Påvirkende parameter	Påvirker effekt	Påvirker kostnad	Usikkerhet
Pris pembrolizumab		+++	0
Behandlingstid pembrolizumab		++	++
Parametrisering OS pembrolizumab	+++		+++
Parametrisering OS docetaxel	++		++
Livskvalitetsvekter i PD	++		++

+ i liten grad, ++ i moderat grad, +++ i stor grad

Se for øvrig Appendiks 1 for flere detaljer vedrørende sensitivitetsanalysen.

### Effekt av behandlingens lengde

Som diskutert tidligere mener Legemiddelverket at behandling med pembrolizumab mest sannsynligvis vil bli gitt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i klinisk praksis. I KN010 er behandlingstiden begrenset til 2 år, men ingen pasienter har fått behandling så lenge i studien ennå. I vurderingen av pembrolizumab til behandling av malignt melanom ble det beregnet en maksimal behandlingstid på tre år (17), som skulle representere enn stopp etter to år, med mulighet for reoppstart ved senere sykdomsprogresjon. Legemiddelverket har derfor gjort sensitivitetsanalyser hvor behandlingen stanses etter to eller tre år, mens effekten antas å være lik som i hovedscenariot.

Tabell 17 Effekt av behandlingens lengde på kostnadene og kostnadseffektiviteten ved bruk av pembrolizumab (basert på maksimal AUP for pembrolizumab)

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/leveår	ICER kr/QALY
Behandling i 2 år	kr 577 116	0,80	0,57	kr 721 225	kr 1 018 924
Behandling i 3 år	kr 609 275	0,80	0,57	kr 761 415	kr 1 075 703
Behandling til progresjon	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533



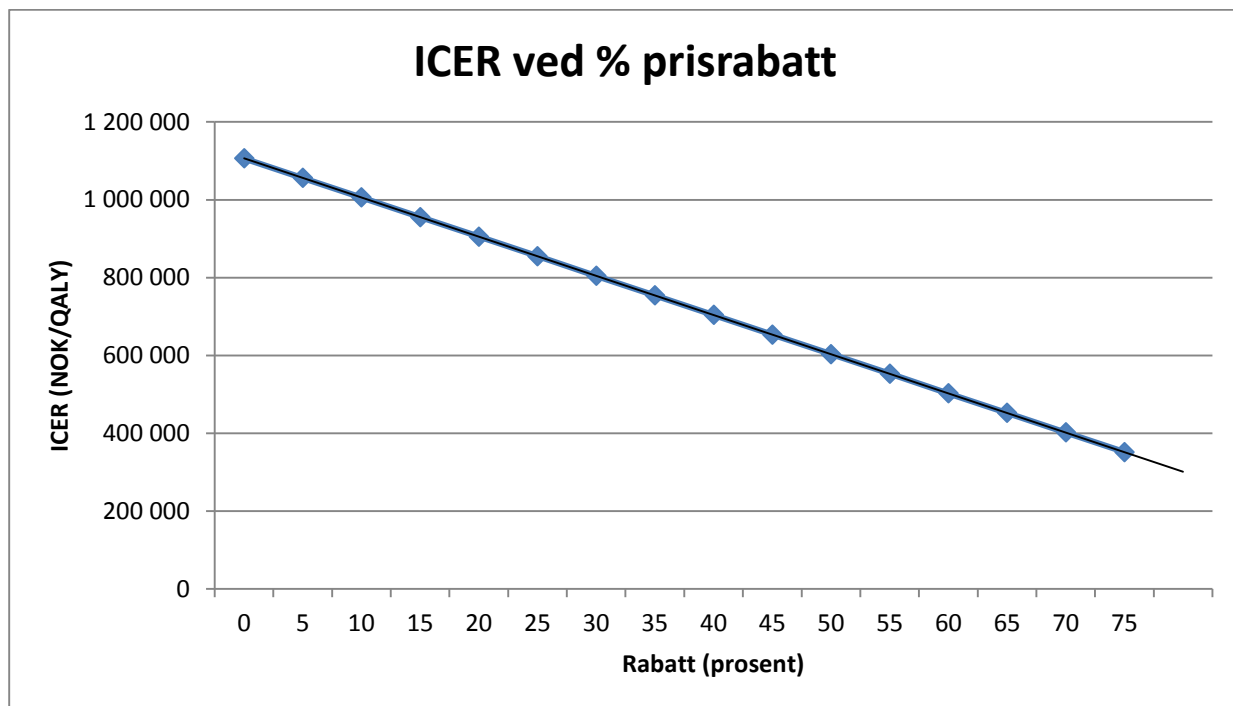
Tabell 18 Effekt av behandlingsslengde på kostnadene og kostnadseffektiviteten ved bruk av pembrolizumab (basert på dagens LIS-AUP per august 2016 for pembrolizumab)

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
Behandling i 2 år		0,80	0,57	kr	
Behandling i 3 år		0,80	0,57	kr	
Behandling til progresjon		0,80	0,57	kr	

Som vi ser gir en begrensning i behandlingsslengde til 2 år enn reduksjon i ICER på noe under 8 %, sammenlignet med behandling til progresjon, mens en begrensning til 3 år gir en reduksjon på noe under 3 %.

#### Effekt av ulike rabatter

Under presenteres effekten av prisrabatt på kostnadseffektiviteten til pembrolizumab.



Figur 7: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case (Basert på maksimal AUP for pembrolizumab, LIS-AUP for docetaxel og pemetreksed).

### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFF EKTIVITET

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

I hovedanalysen, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab til behandling av PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter platinabasert behandling sammenlignet med docetaxel/pemetreksed:

- 1 106 533NOK per QALY (med maksimal AUP for pembrolizumab)

- ██████████ NOK per QALY (med LIS-AUP for pembrolizumab per august 2016)

Merkostnad per vunnet leveår er:

-783 237 NOK (med maksimal AUP for pembrolizumab)

- ██████████ NOK (med LIS-AUP for pembrolizumab per august 2016)

*Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå. Basert på disse beregningene, merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, og når man tar hensyn til usikkerhet, mener Legemiddelverket at pembrolizumab er i øvre sjikt av det som anses som kostnadseffektiv behandling for ikke-småcellet lungekreft i andrelinje hos PD-L1 positive pasienter, med dagens LIS-AUP.*

## 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. En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

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

For å estimere størrelsen på aktuell pasientpopulasjon, har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i incidens av lungekreft i 2014 i Norge fra Kreftregisteret, hvorav rundt 85 % er av typen ikke-småcellet lungekreft (17). Det er antatt en årlig vekst i lungekreftpopulasjonen på 2 %. Tall fra de nasjonale retningslinjene (3) er brukt for å beregne andel som ikke vil være aktuelle for operasjon (70%). Det er videre gjort en antagelse om at 90 % av disse pasientene vil være aktuelle for legemiddelbehandling.

Disse estimatene anslår at 649 pasienter er aktuelle for andrelinjebehandling med pembrolizumab i år 1, gradvis økende til 716 i år 5, som vist i Tabell 19. Disse tallene er vurdert som et rimelig anslag av klinisk ekspert. Andel estimert som PD-L1 positive (66 %) er hentet fra KN010 (5).

Tabell 19 Estimert pasientpopulasjon aktuell for behandling med pembrolizumab som 2. linjebehandling

År	1	2	3	4	5
Lungekreft	3060	3121	3184	3247	3378
Ikke-småcellet lungekreft	2601	2653	2706	2760	2872
Ikke-operable	1821	1857	1894	1932	2010
Egnet for legemiddelbehand.	1639	1671	1705	1739	1809
NSCLC 1. linje	1639	1671	1705	1739	1809

NSCLC 2.linje	983	1003	1023	1043	1086
PD-L1 positive	649	662	675	689	716
<b>Aktuelle for pembrolizumab</b>	<b>649</b>	<b>662</b>	<b>675</b>	<b>689</b>	<b>716</b>

Firma har estimert en pasientpopulasjon som er noe mindre enn i Legemiddelverkets beregninger. Dette skyldes i all hovedsak at andelen som ansees ikke-operable er lavere, at det er antatt en høyere deltagelse i kliniske studier, og at en lavere andel av pasientene i 1. linje vil være aktuelle for 2. linjebehandling.

## **5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN**

### **5.2.1 Firmaets estimat**

Firma har inkludert direkte legemiddelkostnader og administrasjonskostnader i budsjettberegningene.

Legemiddelkostnadene er basert på maksimal AUP (eks. mva) og på behandling gjennom et helt år (17,3 behandlingssykluser). De årlige administrasjonskostnadene er estimert like store for begge legemidlene og utgjør 22.806,-.

Det er videre antatt at Keytruda gradvis vil overta markedet fra docetaxel, med en markedsandel på 50% i år 1, økende til 90 % i år 5. Basert på disse forutsetningene har firma estimert en budsjettkonsekvens på 680 millioner NOK i år 5 (basert på maksimal AUP).

### **5.2.2 Legemiddelverkets estimat**

Legemiddelverket har valgt å gjøre egne budsjettberegninger basert på pasientpopulasjonen presentert i Tabell 19. Legemiddelverket har gjort følgende endringer i forhold til firmaets beregninger:

- Forbruk av legemidlene er basert på estimert forbruk i den helseøkonomiske modellen. Siden data fra KN010 viser at de færreste pasientene står på behandling i et helt år, mener Legemiddelverket at det vil være en overestimering av legemiddelkostnadene å anta at alle pasienter får 17,3 behandlingssykluser. Gjennomsnittlig behandlingssyklus i modellen er hhv. 4,7 og 10,9 sykluser for docetaxel og pembrolizumab. Legemiddelverket har valgt å beregne legemiddelkostnaden per pasient ut ifra gjennomsnittlig forbruk i modellen. For år 1 og år 2 i budsjettberegningene er resultatene fra modellen med hhv. tidshorisont 1 og 2 år brukt. For de resterende tre årene er resultatene med tidshorisont på 15 år brukt. Dette gir litt lavere forbruk de to første årene. Legemiddelverket har valgt denne strategien for å ikke overestimere forbruket ved introduksjon av legemidlet, i de årene hvor ingen pasienter kan ha brukt pembrolizumab over flere år.

- Legemiddelprisen for pembrolizumab er oppdatert til LIS-AUP (per august 2016). Det vil også vises beregninger basert på maksimal AUP.

- Det antas at pembrolizumab overtar hele markedet. Legemiddelverket vurderer at den aktuelle pasientgruppen i liten grad vil bruke docetaxel dersom pembrolizumab blir et behandlingsalternativ.

-Administrasjonskostnaden er beregnet med utgangspunkt i gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra den helseøkonomiske modellen (på samme måte som legemiddelkostnadene).

Administrasjonskostnad per infusjon er satt like stor som i firmaet analyse, 1.312 NOK per infusjon.

Under presenteres Legemiddelverkets estimerte budsjett for år 1 – 5.

*Tabell 20 Budsjett scenario B: Pembrolizumab blir ikke anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene (for aktuell indikasjon)*

år	1	2	3	4	5
legemiddelkostnad docetaxel/pemetreksed	7 099 249	7 241 453	7 383 656	7 536 799	7 832 145
Legemiddelkostnad pembrolizumab	-	-	-	-	-
administrasjonskostnader	4 019 257	4 099 766	4 180 275	4 266 977	4 434 188
TOTALT	11 118 506	11 341 219	11 563 931	11 803 776	12 266 333

*Tabell 21 Budsjett scenario A: Pembrolizumab blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene (for aktuell indikasjon) Kostnadene er beregnet med **maksimal AUP** inkl. mva for pembrolizumab*

år	1	2	3	4	5
legemiddelkostnad docetaxel/pemetreksed	-	-	-	-	-
Legemiddelkostnad pembrolizumab	346 813 431	434 789 188	488 597 063	498 730 928	518 274 810
administrasjonskostnader	6 826 831	8 558 998	9 618 075	9 817 561	10 202 284
TOTALT	353 640 262	443 348 186	498 215 138	508 548 489	528 477 094

Tabell 22 Budsjett scenario A: Pembrolizumab blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene (for aktuell indiksjon) Kostnadene er beregnet med LIS-AUP inkl. mva for pembrolizumab

år	1	2	3	4	5
legemiddelkostnad docetaksel/pemetreksed	-	-	-	-	-
Legemiddelkostnad pembrolizumab					
administrasjonskostnader	6 826 831	8 558 998	9 618 075	9 817 561	10 202 284
TOTALT					

### 5.3 BUDSJETTVIRKNING

Under presenteres Legemiddelverkets estimerte budsjettvirkning i år 1 – 5. Det presenteres to ulike beregninger, en basert på maksimal AUP (inkl. mva) og en basert på LIS-AUP (inkl. mva) for pembrolizumab.

Tabell 23 Budsjettvirkning (beregnet med maksimal AUP inkl. mva for pembrolizumab)

år	1	2	3	4	5
Pembrolizumab anbefalt tatt i bruk	353 640 262	443 348 186	498 215 138	508 548 489	528 477 094
Pembrolizumab tas ikke i bruk	11 118 506	11 341 219	11 563 931	11 803 776	12 266 333
<b>Budsjettvirkning</b>	<b>342 521 757</b>	<b>432 006 967</b>	<b>486 651 206</b>	<b>496 744 713</b>	<b>516 210 761</b>

Tabell 24 Budsjettvirkninger (beregnet med LIS-AUP inkl. mva for pembrolizumab)

år	1	2	3	4	5
Pembrolizumab anbefalt tatt i bruk					
Pembrolizumab tas ikke i bruk	11 118 506	11 341 219	11 563 931	11 803 776	12 266 333
<b>Budsjettvirkning</b>					

Disse beregningene gir en budsjettvirkning i overkant av 500 millioner NOK i år 5 basert på maksimal AUP og en budsjettvirkning på om lag [REDACTED] millioner NOK basert på LIS-AUP per august 2016.

Legemiddelverket vurderer disse budsjettberegningene som usikre. Siden legemiddelkostnaden per dose pembrolizumab er så høy, vil både endring av pasientantall, behandlingstid og dosering av legemiddelet har potensiale til å gi store utslag på budsjettberegningene. Legemiddelverket er imidlertid ikke i tvil om at budsjettkonsekvensene med stor sannsynlighet vil være meget høye, gitt dagens prisnivå for pembrolizumab.

Pembrolizumab er tatt i bruk til behandling av malignt melanom og den nye LIS-AUP gjelder uavhengig av indikasjon. Prisendringen vil redusere budsjettvirkningen til malignt melanom, men siden denne rabatten er gitt uavhengig av utfallet i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket ikke tatt hensyn til dette budsjettberedningene.

*Basert på data og antagelsene over, har Legemiddelverket estimert en budsjettkonsekvens på om lag 500 millioner NOK inkludert mva. (basert på maksimal AUP) og på om lag [REDACTED] millioner NOK (basert på dagens LIS-AUP) det femte budsjettåret ved å ta i bruk Keytruda (pembrolizumab) til den aktuelle indikasjonen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.*

## 6 DISKUSJON

---

Det er dokumentert at pembrolizumab har klinisk relevant effekt som andrelinjebehandling av PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft. Dette er en meget alvorlig sykdom som har dårlig prognose med dagens behandlingstilbud.

Den kliniske effekten til pembrolizumab sammenlignet med docetaxel er undersøkt i en direkte sammenligning i en randomisert studie, KN010. Studien er gjennomført med god metodologi og med relevant pasientpopulasjon. Legemiddelverket har imidlertid måtte utrede nærmere i hvilken grad resultatene fra denne studien er overførbare til norsk klinisk praksis, der den aktuelle pasientgruppen behandles med docetaxel eller pemetreksed, avhengig av histologi. Etter en helhetlig vurdering av tilgjengelig dokumentasjon, har Legemiddelverket funnet det rimelig å anta lik effekt for docetaxel og pemetreksed for den aktuelle pasientgruppen, og at resultatene fra KN010 i tilstrekkelig grad er overførbare til norsk klinisk praksis.

Per i dag mangler dokumentasjon på pembrolizumabs kliniske effekt over tid. De fleste pasientene i KN010 var ute av studien i løpet av et drøyt år, slik at data for behandlingseffekt utover denne tidsperioden er usikre. Legemiddelverket vurderer dette som den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen av pembrolizumabs effekt.

Legemiddelverket vurderer innsendt modell til å være tilstrekkelig transparent, oversiktlig og fleksibel, og har kunnet evaluere effekten av variasjon av relevant input-data og parametre på en tilfredsstillende måte. Ideelt sett hadde det vært ønskelig med en modell som hadde modellert ulike komparatorer for histologiene plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom, i tråd med norsk klinisk praksis. Basert på antagelsen om lik effekt for docetaxel og pemetreksed, har imidlertid Legemiddelverket godtatt den innsendte modellen. Legemiddelverket har gjort endringer i modellen for å fange opp ulikheter mellom docetaxel og pemetreksed når det gjelder bivirkninger og legemiddelkostnader.

Legemiddelverket vurderer modellen som robust, men på grunn av usikkerhet knyttet til inputdata vurderes resultatene som noe usikre. Særlig er usikkerheten knyttet til fremskrivningen av effektdata for OS av betydning. Her er usikkerheten stor, samtidig som endringer av parametriseringen av OS for pembrolizumab påvirker resultatene i stor grad. [REDACTED]

Det er også usikkerhet rundt hva som vil bli klinisk praksis i forhold til behandlingens lengde av pasienter med stabil sykdom. Siden legemiddelkostnaden per dose pembrolizumab er så høy, varierer legemiddelkostnadene til pembrolizumab i betydelig grad ved endringer av antall behandlingssykluser. Firma har argumentert med maksimal behandlingens lengde på 2 år ettersom dette var etter protokoll i KN010. Legemiddelverket har imidlertid ikke satt begrensninger på behandlingens lengden i tråd med SPC og tilbakemeldinger fra klinikere om at det kan bli vanskelig å seponere legemiddelet hos pasienter med stabil sykdom. Det er imidlertid usikkerhet omkring hva som vil bli klinisk praksis.



Legemiddelverket har tidligere vurdert at PD-1 hemmeren nivolumab ikke er kostnadseffektivt til dagens LIS-pris ved plateepitelkarsinom (18), og denne metoden er per i dag ikke vedtatt innført.

Subgruppeanalyser tyder på at pembrolizumab ikke er kostnadseffektiv ved histologien plateepitelkarsinom til dagens LIS-AUP, og at ICER er en god del høyere enn for ikke-plateepitelkarsinom. Siden studien ikke var designet for å vurdere histologi bør disse resultatene vurderes med varsomhet. Legemiddelverket mener videre at det uansett vil være vanskelig å forebygge utgliding til pasienter med plateepitelkarsinom, dersom pembrolizumab kun innføres for ikke-plateepitelkarsinom. Siden den relative effekten av pembrolizumab sammenlignet med docetaxel er minst like god for denne pasientgruppen, og de har en meget dårlig prognose, mener Legemiddelverket at det mest hensiktsmessige er at pembrolizumab vurderes for hele pasientgruppen ikke-småcellet lungekreft under ett.

Det pågår for tiden ytterligere en metodevurdering av PD-1 hemmer (nivolumab) til andrelinjebehandling av NSCLC. Nivolumab har godkjent indikasjon uten krav om positiv PD-L1 test og har valgt å sende inn dokumentasjon for histologiene plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom hver for seg. Dette gjør det vanskelig å gjøre direkte sammenligninger mellom disse to vurderingene, ettersom pasientgruppene kun vil være delvis overlappende. Imidlertid vurderer Legemiddelverket legemidlene og deres bruksområder som like nok til at det vil være nødvendig å ha en overordnet plan for innføringen av begge legemidlene for å sikre en ønsket bruk i klinisk praksis. Her er det aktuelt å gjøre en vurdering av både evt. behov for PD-L1 testing og om ulike histologier skal ha ulik tilgang på legemidlene.

## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*  
Ikke-småcellet lungekreft er en meget alvorlig sykdom med høy dødelighet og stort helsetap.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*  
Innsendt dokumentasjon har en akseptabel kvalitet, og Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom pembrolizumab og dagens standardbehandling. Effekten av pembrolizumab over tid er foreløpig dårlig dokumentert.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*  
Firmaet har sendt inn en oversiktlig og god modell. Basert på denne modellen har Legemiddelverket estimert en kostnad per QALY på NOK 1 106 533 NOK med maksimal AUP for pembrolizumab, og [REDACTED] NOK per QALY med dagens LIS-AUP for pembrolizumab. Dette er i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

*Legemiddelverket anbefaler derfor at pembrolizumab, til dagens LIS-AUP, innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos tidligere behandlede, PD-L1 positive pasienter.*

Statens legemiddelverk, 13-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Bjørn Oddvar Strøm

Camilla Hjelm

Saksutredere

## REFERANSER

---

1. European Medicine Agency. Extension of indication variation assessment report 2016 [01.09.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500212039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf).
2. Kreftregisteret. Fakta om kreft - lungekreft 2015. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2016 [updated juni 2016]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>.
4. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analyses -An empirical approach-Master Thesis 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>
5. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
6. Business Wire. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Demonstrates Superior Progression-Free and Overall Survival Compared to Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2016.
7. Kreftregisteret. Årsrapport 2014 – Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2015. Available from: [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/2014/aarsrapport\\_lungekreft-2014.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/2014/aarsrapport_lungekreft-2014.pdf).
8. Brustugun OT, Helland A, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, et al. Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(8):952-5.
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-97.
10. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*. 2009;14(3):253-63.
11. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second-or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1902-8.
12. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013;119(15):2754-64.
13. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013;14(10):981-8.

14. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes. 2008;6(1):1.
15. Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, et al. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or. Report from Kunnskapssenteret. 2015(22):4.
16. Horgan A, Bradbury P, Amir E, Ng R, Douillard J, Kim E, et al. An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. Annals of oncology. 2011:mdq682.
17. Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, Welin K-O, Svensson J, Tennvall GR, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. NPJ primary care respiratory medicine. 2016;26:15082.
18. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering- Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom. 2016. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Document/s/2016-2015/Opdivo\\_lungekreft%20plateepitelkarsinom\\_2016.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Document/s/2016-2015/Opdivo_lungekreft%20plateepitelkarsinom_2016.pdf).
19. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372(21):2018-28.
20. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(17):1627-39.
22. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(2):123-35.
23. Strömngren A, Lindgren O. Underlag för beslut til landstingen - Opdivo (nivolumab). Tandvårds- och Läkemedelsformånsverket, 2016.

## APPENDIKS 1 SENSIBILITET- OG SCENARIOANALYSER

### Parametrisering av overlevelse:
















Legemiddelverket har vurdert ulike kurveforløp for totaloverlevelse, som diskutert i kapittel 3.4.1 valgte vi i vårt hovedscenario å legge til grunn et forløp hvor vi brukte Kaplan-Meier kurven direkte de første 52 ukene, for deretter å parametrisere dataene med en eksponentiell kurve for både docetaxel og pembrolizumab. Modellen ga flere andre muligheter, Legemiddelverket har valgt å test ut scenarier hvor Log-logistic-, Weibull- og Gompertz-funksjoner ble brukt for både docetaxel og pembrolizumab.

Dette er oppsummert i tabellene under:

Tabell 25 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike kurveforløp for pembrolizumab ved maksimalpris – kurveforløp for docetaxel er som i hovedscenarioet

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/leveår	ICER kr/QALY
K52 + eksponentiell	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
K52 + eksponentiell m/ SEER	kr 637 076	0,92	0,65	kr 692 854	kr 982 594
Log-logistic	kr 635 774	0,91	0,64	kr 699 069	kr 991 134
Weibull	kr 582 775	0,31	0,23	kr 1 887 936	kr 2 549 163
Gompertz	kr 588 083	0,37	0,27	kr 1 594 883	kr 2 178 562

Tabell 26 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike kurveforløp for pembrolizumab ved dagens LIS-pris – kurveforløp for docetaxel er som i hovedscenarioet

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/leveår	ICER kr/QALY
K52 + eksponentiell		0,80	0,57		
K52 + eksponentiell m/ SEER		0,92	0,65		
Log-logistic		0,91	0,64		
Weibull		0,31	0,23		
Gompertz		0,37	0,27		

Tabell 27 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike kurveforløp for docetaxel ved maksimalpris – kurveforløp for pembrolizumab er som i hovedscenarioet

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/leveår	ICER kr/QALY
K52 + eksponentiell	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
Log-logistic	kr 601 035	0,51	0,37	kr 1 177 283	kr 1 635 906
Weibull	kr 632 637	0,87	0,61	kr 730 545	kr 1 034 377
Gompertz	kr 635 070	0,89	0,63	kr 711 000	kr 1 007 490

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tabell 28 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike kurveforløp for docetaxel ved dagens listepriis – kurveforløp for pembrolizumab er som i hovedscenariot

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
K52 + eksponentiell	■ ■ ■ ■ ■	0,80	0,57	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Log-logistic	■ ■ ■ ■ ■	0,51	0,37	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Weibull	■ ■ ■ ■ ■	0,87	0,61	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Gompertz	■ ■ ■ ■ ■	0,89	0,63	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■

Som vi ser av tabellene over gir ulike kurvevalg nokså ulike kostnader per QALY, noe som også illustrerer usikkerheten i ICER og overlevelsesestimater basert på de tilgjengelige dataene.

Det er også mulig å bruke betinget overlevelse fra SEER-registeret til å modellere overlevelse etter 5 år i modellen. Legemiddelverket mener at pasientene i SEER-registeret, som ikke har fått behandling med immunterapi, nødvendigvis er representative for pasientene som får immunterapi, og velger derfor å ikke benytte disse

#### Parametrisering av behandlingens lengde for pembrolizumab:

Siden legemiddelkostnader er en av de viktigste faktorene i vurderingen av kostnadseffektiviteten til pembrolizumab, har Legemiddelverket valgt å prøve ut noen ulike kurvealternativer for behandlingens lengde. Siden det er svært god korrelasjon mellom PFS og behandlingens lengde er begge blitt parametrisert med samme funksjon.

Tabell 29 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike kurveforløp for behandlingens lengde og PFS for pembrolizumab ved maksimalpris

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
Weibull	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
Gompertz	kr 1 067 750	0,80	0,60	kr 1 334 374	kr 1 777 579
Log-logistisk	kr 917 195	0,80	0,59	kr 1 146 224	kr 1 542 585
Eksponentiell	kr 572 565	0,80	0,56	kr 715 539	kr 1 026 847

Som vi ser vil valg av Gompertz, som firmaet opprinnelig hadde valgt eller log-logistisk fremskriving gi en betydelig økning i kostnader, og dermed i ICER. Som diskutert over (3.2) mener Legemiddelverket at Gompertz gir et urealistisk bilde av behandlingens lengden, og det samme gjelder for Log-logistisk-funksjonen.

#### Nyttevekter

I den innsendte søknaden og i Legemiddelverkets hovedscenarior ble det benyttet gjennomsnittlige nyttevekter fra pasienter behandlet med både docetaxel og pembrolizumab, og Legemiddelverket mener dette er rimelig, siden data kommer fra en ublidet studie, og behandlingsspesifikke nyttevekter derfor er

svært usikre. Det er tilgjengelig nyttevekter for hver behandlingsarm, og bruk av disse gir en reduksjon i ICER på omtrent 4 %

*Tabell 30 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike nyttevekter for de ulike behandlingsarmene, sammenlignet med felles nyttevekter*

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
Felles nyttevekter	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
Behandlingsspesifikke nyttevekter	kr 626 737	0,80	0,59	kr 783 237	kr 1 057 094

### Tidshorisont:

Tidshorisonten skal være så lang at alle relevante effekter fanges opp. I den innsendte analysen var tidshorisonten satt til 10 år, men Legemiddelverket mener at en horisont på 15 år i større grad fanger opp alle relevante effekter. Som vi ser av tabellen har valg av tidshorisont (ut over 10 år) svært liten betydning for kostnadseffektiviteten

*Tabell 31 Oversikt over kostnader og livskvalitet ved ulike tidshorisonter i modellen*

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
10 år	kr 624 047	0,78	0,55	kr 804 447	kr 1 135 557
15 år	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
20 år	kr 627 091	0,80	0,57	kr 780 507	kr 1 102 799

### Betydningen av histologi

Ikke-småcellet lungekreft deles histologisk i to undergrupper: Plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom. Ikke-plateepitelkarsinom er hovedsakelig adenokarsinom, men inkluderer også storcellet lungekreft og uspesifiserte histologier. I KN010 var ikke histologi en stratifiseringsfaktor og det var relativt få pasienter (21 %) som hadde plateepitelkarsinom, slik at en inndeling etter histologi må tolkes med forsiktighet. Det kan likevel være nyttig, spesielt siden Legemiddelverket tidligere har vurdert en anen PD-1-hemmer (nivolumab) til behandling av plateepitelkarsinom. Denne subgruppeanalysen viser at både kostnadene og effekten er større for ikke-plateepitelkarsinom enn for plateepitelkarsion, men slik at kostnaden per QALY er høyere for plateepitelkarsinom.

*Tabell 32 Kostnader og helsenytte ved behandling ulike histologier med maksimalpris.*

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
Plateepitel	kr 509 012	0,54	0,38	kr 950 824	kr 1 356 297
Ikke-plateepitel	kr 667 632	0,93	0,66	kr 714 721	kr 1 009 441

*Tabell 33 Kostnader og helsenytte ved behandling ulike histologier med LIS-AUP.*

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
Plateepitel	■ ■■■■■	0,54	0,38	■ ■■■■■	■ ■■■■■
Ikke-plateepitel	■ ■■■■■	0,93	0,66	■ ■■■■■	■ ■■■■■



## APPENDIKS 2 BETYDNINGEN AV PD-L1-TESTING

---

Pembrolizumab og andre PD-1-hemmere binder til PD-1 på immunceller og hindrer derfor interaksjon med PD-L1 på kreftsvulsten. I Keynote 001 var effekten av pembrolizumab hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft avhengig av uttrykk av PD-L1, med en signifikant bedre effekt hos pasienter som uttrykte PD-L1 på mer enn 50 % av cellene<sup>5</sup> (19). Basert på denne studien ble det i KeyNote 010 kun inkludert pasienter som var PD-L1 positive (over 1 % PD-L1-uttrykk). I denne studie ble pasientene også stratifisert etter sin PD-L1-status, og det ble vist at pasienter med høyt (over 50 %) hadde en betydelig bedre effekt av pembrolizumab sammenlignet med pasienter med lavere uttrykk (1 %-49 %). For pasienter med høyest uttrykk av PD-L1 var hazard ratio for overlevelse 0,52 sammenlignet med docetaxsel, mot 0,76 for pasienter med lavere uttrykk. For hele populasjonen var hazard ratio 0,67. For progresjonsfri overlevelse var forskjellen enda større, pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 har en hazard ratio på 0,59 mens pasienter med lavere uttrykk ikke har noen forskjell i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med docetaxsel (20).

Tabell 34 Oversikt over PFS og OS etter ulike subgrupper.

Tallene viser hazard ratio mot docetaxsel med 95 % konfidensintervall og er hentet fra KeyNote 010 (20).

	PD-L1 >1 %	PD-L1: 1%-49 %	PD-L1 > 50 %
PFS	0,85 (0,73 - 0,98)	1,04 (0,85 – 1,27)	0,59 (0,46 – 0,74)
OS	0,67 (0,56 - 0,80)	0,76 (0,60 – 0,96)	0,53 (0,40 - 0,70)

Disse dataene stemmer også godt med det som er sett for en annen PD-1 hemmer, nivolumab, i behandling av ikke-småcellet lungekreft av ikke-plateepiteltype, hvor det viste seg at for pasienter effekten av nivolumab økte med økt nivå av PD-L1 og at det ikke var noen bedre effekt enn docetaxsel for pasienter som ikke uttrykte mer enn 1 % PD-L1 (21). En studie av pasienter med plateepitelkarsinom fant ikke en tilsvarende effekt av PD-L1-uttrykk, her var det ingen forskjeller av betydning avhengig av PD-L1-nivå (22).

Sett i sammenheng tyder disse dataene på at pasienter med ikke-småcellet lungekreft som ikke uttrykker PD-L1 i liten grad kan nyttiggjøre seg behandlingen, med overlevelse som i beste fall er tilsvarende som for docetaxsel. Det synes derfor som man kan få en klinisk meningsfull seleksjon av pasienter dersom man tester alle pasientene for PD-L1 uttrykk før behandlingen starter. Akkurat hvor grensen for behandlingsstart bør gå er fortsatt ikke klarlagt, men dersom grensen settes ved 1 % PD-L1 positive celler, er det lite sannsynlig at man vil nekte pasienter effektiv behandling.

---

<sup>5</sup> Målt som andelen av celler i svulsten som var positive for PD-L1 ved immunhistokjemisk farging med et antistoff mot PD-L1

Det er vanskelig å anslå effekten av PD-L1 uttrykk på pembrolizumabs kostnadseffektivitet. Kostnadseffektiviteten er i praksis avhengig av effekten av legemiddelet og av legemiddelkostnader.

Dersom behandlingens lengden, som er avhengig av progresjonsfri overlevelse, øker mer enn total helsegevinst, som i stor grad er avhengig av totaloverlevelse, vil ICER øke selv om total helsegevinst også øker.

I KN010 synes det som effekten på progresjonsfri overlevelse, og dermed behandlingens lengde, relativt sett øker mer enn totaloverlevelse hos pasienter med høyt uttrykk av PD-L1, sammenlignet med pasienter med lavere PD-L1-uttrykk.

Tabell 35 Effekt av PD-L1 uttrykk på kostnader og helsegevinster ved bruk av pembrolizumab

	Endring i kostnad	Endring i leveår	Endring i QALY	ICER kr/levår	ICER kr/QALY
PD-L1>1%	kr 626 737	0,80	0,57	kr 783 237	kr 1 106 533
PD-L1 1-49 %	kr 487 424	0,70	0,48	kr 695 228	kr 1 008 017
PD-L1 >50%	kr 921 049	0,97	0,72	kr 947 201	kr 1 277 084

Det synes likevel ikke sannsynlig at ICER vil fortsette å synke dersom PD-L1-nivået er under 1 %, dette fordi pasienter uten PD-L1 uttrykk fortsatt vil forbruke legemidler, men ikke vil ha noen effekt av legemiddelet, i alle fall ikke sammenlignet med docetaxel. Legemiddelverket har derfor gjort tentative beregninger der det antas at effekten av pembrolizumab er tilsvarende som docetaxel, og at det også brukes like lenge som docetaxel.

Dette gir en ICER på 1,4 millioner, noe som er 22 % høyere enn ved behandling av kun de PD-L1 positive.

	Andel	Inkrementell kostnad -	Inkrementell QALY	ICER
Positive	66,38 %	kr 626 173	0,55	kr 1 140 474
Negative	33,62 %	kr 267 804	0	
Total		kr 505 695	0,36	kr 1 387 497

Basert på dette kan det synes som behandling av alle pasienter uavhengig av PD-L1 status med pembrolizumab, utenfor indikasjon for pasienter PD-L1-uttrykk under 1 %, vil medføre en økning i ICER på omtrent 20 %. Svenske myndighet fant i sin metodevurdering av nivolumab at ICER ville synke med mellom 7,0 % og 16,5 %, avhengig av PD-L1-uttrykk dersom man krevde testing også for dette legemiddelet (23)

## APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

---

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	<a href="mailto:post@legemiddelverket.no">post@legemiddelverket.no</a>	Org.nr. NO 974 761 122

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

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



**Vedlegg 1**  
**Bemerkning til Beslutningsforum vedrørende**  
**KEYTRUDA og lungekreft (2L NSCLC)**

Drammen, 8. september 2016

MSD takker Legemiddelverket og HINAS for rask og konstruktiv saksbehandling av Keytruda (pembrolizumab) for behandling av andrelinje ikke-småcellet lungekreft (2L NSCLC).

Vi har tilbudt en rabatt vi antar gjør Keytruda kostnadseffektivt hos pasienter med NSCLC, som også gir fordel til nye og eksisterende pasienter med melanom/føflekkreft.

Vi viser med dette at HTA-prosessen gir verdi og besparelser over alle indikasjoner. I vårt brev datert 4.mai 2016 mener MSD at forhandlinger er mer egnet enn anbud for anskaffelser av innovative legemidler.

Beslutningsforum godkjente Keytruda til bruk ved føflekkreft med en konfidensiell rabatt på [redacted] den 25.11. 2015. Den nye HTA-forhandlede prisen med rabatt på [redacted] vil også gjelde for behandling av melanom/ føflekkreft, og dette gir positive konsekvenser også for tidligere helseøkonomiske beregninger for Keytruda. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) blir nå redusert til under [redacted] per kvalitetsjustert leveår for behandling av pasienter med føflekkreft. Tilsvarende blir budsjettvirkningen vesentlig redusert.

Implementering av test av biomarkøren PD-L1 for 2L NSCLC målretter behandlingen til pasienter med størst sannsynlighet for effekt samt reduserer budsjettvirkningen i forhold til å ikke teste. Testkostnadene er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Til orientering har MSD ved Targos Molecular Pathology gmph startet trening i PD-L1 testing i Norge.

Vi ber om at beslutning fattes for Ketruda raskest mulig -for trengende pasienter med avansert NSCLC. Dette kan bli en rekord rask godkjenning, få uker etter regulatorisk godkjenning – og muligens som første land med HTA-prosess.

Med vennlig hilsen  
MSD (Norge) AS

A handwritten signature in blue ink that reads "Anne Lebesby Høeg".

Anne Lebesby Høeg  
National Account Lead  
Anne\_lebesbyhoeg@merck.com

