



# Hurtig metodevurdering

Pembrolizumab til behandling  
av avansert melanom

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

03-11-2015

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.

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

Pembrolizumab (Keytruda) er et nytt legemiddel til behandling av føflekkreft med spredning. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten MSD.

### Alvorlighet og helsetap

Føflekkreft med spredning er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

### Effekt

Pembrolizumab kan utsette videre spredning av kreften og forlenge overlevelse sammenliknet med dagens standardbehandling med ipilimumab (Yervoy).

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av pembrolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir sammenlignet med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra MSD, bl.a. anslag for langtidseffekt av behandling og behandlingens lengde.

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab i underkant av 900 000 NOK med dagens maksimalpris for pembrolizumab. Merkostnad per vunnet leveår er om lag 550 000 NOK.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av føflekkreft med spredning vil være om lag 150 millioner NOK i et etablert marked.

Legemiddelverket mener at pembrolizumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens maksimalpris. Det er legemiddelkostnaden for pembrolizumab som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

*Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på pembrolizumab. Se vedlegg 1.*

### **3-SIDERS SAMMENDRAG**

#### **Metode**

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av pembrolizumab som monoterapi til behandling av avansert melanom. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten MSD.

#### **Pasientene**

Pasientene har avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

#### **Alvorlighet og prognosetap**

Avansert melanom er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 16 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si 90 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

#### **Behandling**

Nasjonalt handlingsprogram for maligne melanomer fra Helsedirektoratet gir behandlingsanbefalinger. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål. Retningslinjene anbefaler at pasientene generelt bør vurderes for inklusjon i utprøvende studier. Ipilimumab (Yervoy) er anbefalt både i første- og andrelinjebehandling. BRAF hemmer bør vurderes som førstevalg hos BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og hos pasienter som ikke er egnet for ipilimumab. Videre kan BRAF hemmer brukes i andrelinje hos pasienter som tidligere har progrediert på ipilimumab. Kjemoterapi anbefales hos pasienter som ikke egner seg for ipilimumab eller BRAF hemmer.

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom. Pembrolizumab er en PD-1 hemmer som utnytter kroppens eget immunsystem til å bekjempe kreftcellene. Nivolumab (Opdivo) er en annen PD-1 hemmer.

Pembrolizumab 2 mg/kg gis intravenøst hver 3. uke og pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet ifølge preparatomtalen. Foreløpig mangler studiedata som kan si noe om optimal behandlingsslengde. I klinisk praksis kan det være aktuelt å forsøke en behandlingspause etter to år.

#### **Effekt**

Effektdokumentasjonen er i hovedsak basert på en randomisert, åpen, fase 3-studie KEYNOTE-006. Pasientene (N=834) hadde avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom, og hadde fått 0-1 tidligere behandlinger, men ikke ipilimumab. Studien sammenlignet effekten av pembrolizumab (10 mg/kg hver 2. eller 3. uke) med ipilimumab. Primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av uavhengig komite og total overlevelse (OS).

Median PFS var 4,1 måneder for pembrolizumab (hver 3. uke) og 2,8 måneder for ipilimumab. Forlengelsen i PFS var statistisk signifikant (HR 0,58; 95 % KI 0,47 – 0,72,  $p < 0,001$ ). Estimert ettårsoverlevelse var 68,4 % for pembrolizumab (hver 3. uke) og 58,2 % for ipilimumab. Median OS er ikke nådd.

Europeiske legemiddelmyndigheter har vurdert at det ikke er forventet forskjell i effekt mellom dosering brukt i KEYNOTE-006 (10 mg/kg) og dosering anbefalt i preparatomtalen (2 mg/kg).

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene er diaré, kvalme, kløe, utslett, leddsmerter (artralgi) og kronisk tretthet (fatigue). De alvorligste bivirkningene er immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

### Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultater fra KEYNOTE-006 til norsk klinisk praksis vurderes å være god.

### Kostnadseffektivitet

#### *MSD sin analyse*

MSD har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner pembrolizumab med ipilimumab i førstelinjebehandling av avansert melanom. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av pembrolizumab og ipilimumab basert på data fra KEYNOTE-006. For å estimere overlevelse etter oppfølgingstiden i KEYNOTE-006, har MSD brukt data fra Schadendorf et al (1) og registerdata. Maksimal behandlingstid med pembrolizumab er satt til 24 måneder. Videre er det antatt at 50 % av pasientene som ikke har progrediert etter 24 måneder, får en ny 12 måneders behandlingsperiode med pembrolizumab. Tidshorisont er 10 år.

**Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	pembrolizumab	ipilimumab	differanse
Totale kostnader	1 198 766	671 727	527 039
Totale leveår	4,00	3,12	0,89
Totale QALYs	2,929	2,282	0,647
Merkostnad per vunnet leveår			<b>595 083</b>
Merkostnad per vunnet QALY			<b>814 272</b>

### Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av MSD sin analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Estimering av PFS og OS for både pembrolizumab og ipilimumab er basert på Kaplan-Meier data fra KEYNOTE-006 og deretter parametriske ekstrapolering med weibull funksjon for PFS og lognormal funksjon for OS.
- Tidshorisont 20 år
- Behandlingslengde pembrolizumab: maksimalt 24 måneder og rebehandling i inntil 12 måneder for progresjonsfrie pasienter (dvs. 25 % av pasientene).
- Pris ipilimumab: LIS-pris 2015
- Helsenyttedata fra KEYNOTE-006 og bruk av britisk tariff.
- Vektfordeling for pasientene i KEYNOTE-006

**Tabell 2 Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	pembrolizumab	ipilimumab	differanse
Totale kostnader	1 336 920	687 826	649 094
Totale leveår	4,22	3,02	1,20
Totale QALYs	2,581	1,850	0,731
Merkostnad per vunnet leveår			<b>541 405</b>
Merkostnad per vunnet QALY			<b>888 472</b>

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pembrolizumab sammenliknet med ipilimumab i underkant av 900 000 NOK med dagens maksimalpris for pembrolizumab.

Dette er høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk PD-1-hemmere ved behandling av avansert melanom vil være om lag 150 millioner NOK per år i et etablert marked. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

*Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på pembrolizumab. Se vedlegg 1.*

## INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	9
ORDLISTE.....	10
1. BAKGRUNN.....	11
1.1 MALIGNT MELANOM.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med pembrolizumab (Keytruda)(5)</i> .....	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i> .....	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer til pembrolizumab</i> .....	14
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	14
2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> .....	15
2.1.2 <i>Pågående studier</i> .....	20
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	21
3. VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	22
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	22
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	24
4. INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	25
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	25
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	26
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	26
4.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	26
4.1.4 <i>Komparator (sammenlignende behandling)</i> .....	26
4.1.5 <i>Effekt (input data)</i> .....	26
4.1.6 <i>Estimering av PFS og OS</i> .....	27
4.1.7 <i>Bivirkninger</i> .....	27
4.1.8 <i>Helsenytt</i> .....	28
4.1.9 <i>Kostnader (input data)</i> .....	29
4.2 RESULTATER.....	30
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	30
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	31
4.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	31
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i> .....	31
4.4.2 <i>Modellstruktur</i> .....	34
4.4.3 <i>Estimering av PFS og OS</i> .....	34
4.4.4 <i>Helsenyttedata</i> .....	35
4.4.5 <i>Kostnadsdata</i> .....	35
5. LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	37
5.1 KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER.....	38

6.	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	39
6.1	PASIENTGRUNNLAG .....	39
6.1.1	<i>Bakgrunn i mortalitetstall</i> .....	39
6.1.2	<i>Bakgrunn i salgstall og studiedata</i> .....	42
6.1.3	<i>Konklusjon pasientberegninger</i> .....	42
6.2	BUDSJETTBEREGNINGER .....	43
6.2.1	<i>Bakgrunn i hovedanalyse fra MSD</i> .....	43
6.2.2	<i>Bakgrunn i helseøkonomisk modell fra MSD</i> .....	47
6.3	KONKLUSJON BUDSJETTKONSEKVENSER .....	47
7.	DISKUSJON.....	48
8.	KONKLUSJON .....	50
	REFERANSER .....	51
	VEDLEGG 1 NY LIS-PRIS FOR PEMBROLIZUMAB – OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING.....	53
	VEDLEGG 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	54
	VEDLEGG 3 KOMMENTARER FRA MSD .....	58



**LOGG**

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	MSD Norge AS	
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD Norge AS	
<b>Preparat:</b>	Keytruda	
<b>Virkestoff:</b>	pembrolizumab	
<b>Indikasjon:</b>	Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC18	
<b>Prosess</b>		
	Saksbehandlingstid:	106 dager
	Rapport ferdigstilt:	03-11-2015
	Utredere:	Erik Sagdahl Kirsti Hjelme Anja Schiel Randi Krontveit
	Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume, Haukeland universitetssjukehus Jarle Karlsen, St Olavs Hospital Marta Nyakas, Oslo universitetssykehus Steinar Aamdal, Oslo universitetssykehus
	Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. pasientgrunnlag og behandlingsslengde med pembrolizumab). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

**ORDLISTE**

AIC	Akaike Informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group performance status
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor

## 1. BAKGRUNN

### 1.1 Malignt melanom

Malignt melanom (føflekkreft) er den mest alvorlige formen for hudkreft. Den oppstår i melanocytter, cellene som produserer pigmentfargestoffet melanin. Malignt melanom kan oppstå der det finnes melanindannende celler - i hud, slimhinner, øyne og lymfeknuter. Omkring 90 % oppstår i hud. Sykdommen starter ofte i en føflekk, men kan også oppstå som en ny lesjon. Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5 - 10 % av melanomene forekommer familiært. UV-stråling, spesielt i form av intermitterende soleksponering med høy intensitet, og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsak til utvikling av melanom.

Malignt melanom i hud er blant kreftsykdommene med størst økning i forekomst. I aldersgruppen 15–54 år er dette den nest vanligste kreftformen for begge kjønn samlet (2). Forekomsten stiger med økende alder. Ifølge kreftregisteret var det 1719 personer, 839 menn og 880 kvinner, som fikk malignt melanom i 2013. Dette året døde 327 personer, 187 menn og 140 kvinner, av malignt melanom i Norge (3).

### 1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Pasienter med avansert melanom har dårlig prognose. Median overlevelse har vært rundt 8-10 måneder for pasienter med fjerne metastaser fra malignt melanom og 5-årsoverlevelse har vært rundt 10 %. Prognosen har bedret seg etter at ipilimumab og BRAF hemmere er tatt i bruk.

I det følgende har Legemiddelverket foretatt tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data (standard for alle alvorlighetsberegninger gjort av Legemiddelverket) som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

**Tabell 3 Beregninger av alvorlighetsgrad**

Alder	60
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	17,63
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,76
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	15,87
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	90 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan avansert malignt melanom karakteriseres som meget alvorlig.

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

### **1.3 Behandling**

#### **1.3.1 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)(5)**

##### *Indikasjon*

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

Kombinasjonsbehandling inngår ikke i godkjent preparatomtale.

##### *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

Pembrolizumab er et antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. En viktig funksjon er å redusere auto immunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren. Da bremses aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene.

Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen. Pembrolizumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellene.

Nivolumab (Opdivo) er en annen PD-1 hemmer med lik virkningsmekanisme.

##### *Dosering*

Anbefalt dose er 2 mg/kg administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke.

Pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser ved immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

##### *Bivirkninger*

De alvorligste bivirkningene rapportert hittil har vært immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypo-/hypertyreose og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner. I de kliniske studiene var de vanligste bivirkningene (> 10 %) diaré (15 %), kvalme (12 %), kløe (25 %), utslett (25 %),

leddsmerter (artragi) (13 %) og kronisk tretthet (fatigue) (33 %). De fleste bivirkningene var mindre alvorlige (grad 1 eller 2).

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer

Det finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer» fra Helsedirektoratet (2).

Kunnskapssenteret arbeider nå med en fullstendig metodevurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet for legemidler til pasienter med inoperabel eller metastatisk malignt melanom (6). Den er planlagt ferdigstilt andre halvår 2015. Det forventes en ny gjennomgang av hvilke legemidler som skal brukes ved avansert malignt melanom når metodevurderingen foreligger.

Under gjengis utdrag fra handlingsprogrammet, slik det gjelder per nå, med anbefalingene for medikamentell behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom(2).

Retningslinjene anbefaler at pasienter med avansert melanom generelt bør vurderes for utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Dette forutsetter god almenntilstand, ECOG 0-2<sup>1</sup> og ingen alvorlig komorbiditet. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål.

#### Ipilimumab (Yervoy)

Retningslinjene anbefaler ipilimumab både i første- og andrelinjebehandling. Pasienter som får ipilimumab skal inkluderes i en nasjonal fase IV studie så lenge denne er åpen for inklusjon. Beslutningsforum i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten har besluttet at bruk av ipilimumab kan kontinuieres også etter at inklusjon i studien er avsluttet inntil resultater av den fullstendige metodevurderingen foreligger.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celle-aktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celle-aktivering. Ipilimumab var det første legemidlet som viste signifikant forlenget overlevelse ved avansert melanom.

#### BRAF hemmere

BRAF hemmere har høy responsrate og raskt innsettende respons sammenliknet med ipilimumab og kjemoterapi (dakarbazin). Retningslinjene sier at en BRAF hemmer bør vurderes som førstevalg hos BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og hos pasienter som ikke er egnet for ipilimumab. Videre kan BRAF hemmer brukes i andrelinje hos pasienter som tidligere har progrediert på ipilimumab.

To legemidler er markedsført i Norge; dabrafenib (Tafinlar) og vemurafenib (Zelboraf). Disse har vist bedret progresjonsfri og total overlevelse sammenliknet med tradisjonell kjemoterapi.

---

<sup>1</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død)

Utvikling av resistens er imidlertid et problem, og vanligvis inntreffer progresjon 6-8 måneder etter oppstart med BRAF hemmer.

### Kjemoterapi

Hos BRAF negative pasienter, som ikke egner seg for ipilimumab, anbefaler retningslinjene at kjemoterapi med dakarbazin fremdeles kan vurderes selv om forventet responsrate er lav (10-15 %). Temozolomid (Temodal) bør vurderes når det er behov for kjemoterapi til pasienter med hjernemetastaser. Temozolomid gis peroralt og er også et alternativ i tilfeller der det er vanskelig å gi pasienten intravenøs behandling med dakarbazin. Alternative regimer er karboplatin + paklitaxel, lomustin eller vinblastin. ILP ("isolated limb perfusion") med intensiv lokal cytostatikabehandling bør vurderes ved multiple metastaser til en underekstremitet.

#### 1.3.3 Behandlingsalternativer til pembrolizumab

I tillegg til pembrolizumab, som vurderes i denne rapporten, har også en annen PD-1 hemmer nivolumab (Opdivo) nylig blitt godkjent for samme indikasjon.

*I førstelinjebehandling av avansert melanom vil PD-1 hemmere erstatte bruk av ipilimumab ifølge kliniske eksperter. Ipilimumab vurderes derfor å være det viktigste sammenligningsalternativet i vurderingen av kostnadseffektivitet.*

For pasienter som har progrediert etter behandling med ipilimumab i førstelinje, antas PD-1 hemmere å erstatte kjemoterapi. Kjemoterapi med dakarbazin er mest brukt til denne pasientgruppen. Legemiddelverket har ikke vurdert PD-1 hemmer sammenlignet med kjemoterapi i andrelinjebehandling, da dette synes å være relevant kun i en begrenset overgangsperiode.

BRAF hemmere vurderes å være et viktig behandlingsalternativ ved siden av immunterapi med PD-1 hemmere og ipilimumab, dvs. som førstevalg til BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og/eller stort tumorvolum og til pasienter som ikke er egnet for immunterapi eller i andrelinje hos pasienter som har progrediert på immunterapi. Det forventes derfor ikke at PD-1 hemmere vil påvirke bruk av BRAF hemmere i særlig grad.

#### 1.3.4 Pasientgrunnlag

Kliniske eksperter anslår at ca. 180 - 250 pasienter med avansert melanom er aktuelle for behandling med PD-1 hemmere per år. Se kapittel 6 for nærmere beskrivelse.

## 2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

En oversikt over de studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av pembrolizumab ved avansert melanom er vist i tabellen under.

Tabell 4 Oversikt over kliniske studier for pembrolizumab ved avansert melanom

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Keynote-001	(7)	Flere ulike kreftdiagnoser, herunder 655 pasienter med avansert melanom.	pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke, 10 mg/kg hver 2. uke, 10 mg/kg hver 3. uke	-
Keynote-002	(7, 8)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom.	pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke 10 mg/kg hver 3. uke	kjemoterapi etter legens valg
Keynote-006	(7, 9)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom.	pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke, 10 mg/kg hver 3. uke	ipilimumab

#### 2.1.1 Beskrivelse av studier

##### **KEYNOTE-006 (7, 9)**

Legemiddelverket mener at studien KEYNOTE-006 er mest relevante for denne metodevurderingen. Dette er en direkte sammenligning av pembrolizumab og ipilimumab, og det er denne studien som ligger til grunn for den legemiddeløkonomiske analysen.

Tabell 5 Metode KEYNOTE-006

KEYNOTE-006 (7, 9)	
Design	Fase 3 Åpen Randomisert
Pasientpopulasjon	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. 0-1 tidligere behandling for avansert melanom, men ikke CTLA-4-/PD-1-/PD-L1-hemmer. Alder ≥ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Kjent BRAF V600 mutasjonsstatus Ekskludert: pasienter med aktive hjernemetastaser, melanom i øyet eller autoimmun sykdom.  N = 834

Intervensjon	pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke  Behandling i inntil 24 måneder eller til sykdomsprogresjon, uakseptable bivirkninger, komplett respons.
Komparator	ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser.
Primære utfallsmål	PFS OS
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Varighet respons (DOR) Helserelatert livskvalitet Bivirkninger

Randomiseringen var stratifisert på ECOG-status, behandlingslinje og PD-L1 status.

Pasientkarakteristika er vist i tabellen under.

**Tabell 6 Pasientkarakteristika KEYNOTE-006**

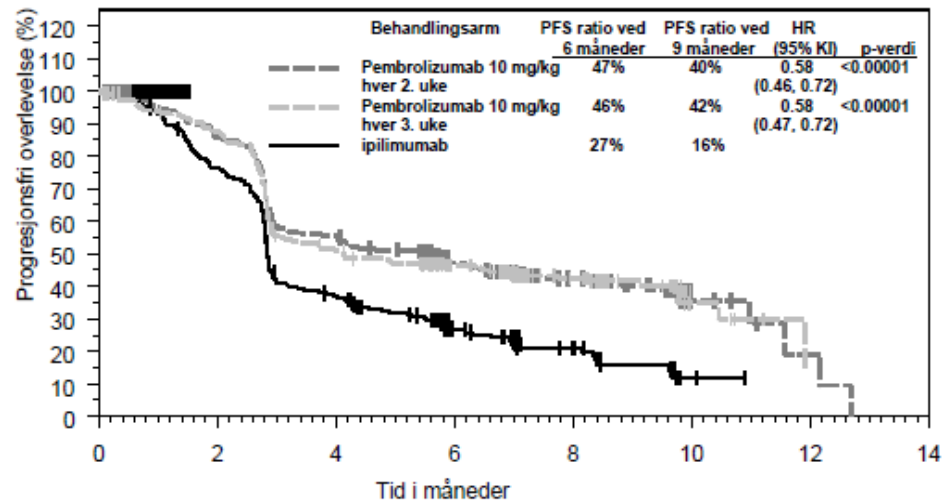
	pembrolizumab hver 2. uke (N = 279)	pembrolizumab hver 3. uke (N = 277)	ipilimumab (N = 278)
Alder, median	61 år	63 år	62 år
Menn (%)	57,7 %	62,8 %	58,3 %
ECOG status			
0	70,3 %	68,2 %	67,6 %
1	29,7 %	31,8 %	32,4 %
Metastasestadium M1c	64,2 %	68,2 %	63,7 %
LDH forhøyet	29,0 %	35,4 %	32,7 %
PD-L1 positiv	80,6 %	79,8 %	80,9 %
BRAF mutasjon	35,1 %	35,0 %	38,5 %
Tidligere behandling			
0	65,6 %	66,8 %	65,1 %
1	34,4 %	32,9 %	34,9 %

### Resultater effekt

Median PFS for pembrolizumab var hhv. 5,5 måneder (hver 2. uke) og 4,1 måneder (hver 3. uke) sammenliknet med 2,8 måneder for ipilimumab. Forlengelsen av PFS var statistisk signifikant; HR (hazard ratio) for sykdomsprogresjon eller død sammenliknet med ipilimumab var 0,58 for 2-ukersregimet (95 % KI 0,46 – 0,72,  $p < 0,001$ ) og 0,58 for 3-ukersregimet (95 % KI 0,47 – 0,72,  $p < 0,001$ ).

**Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for PFS i KEYNOTE-006 (ITT-populasjon)**



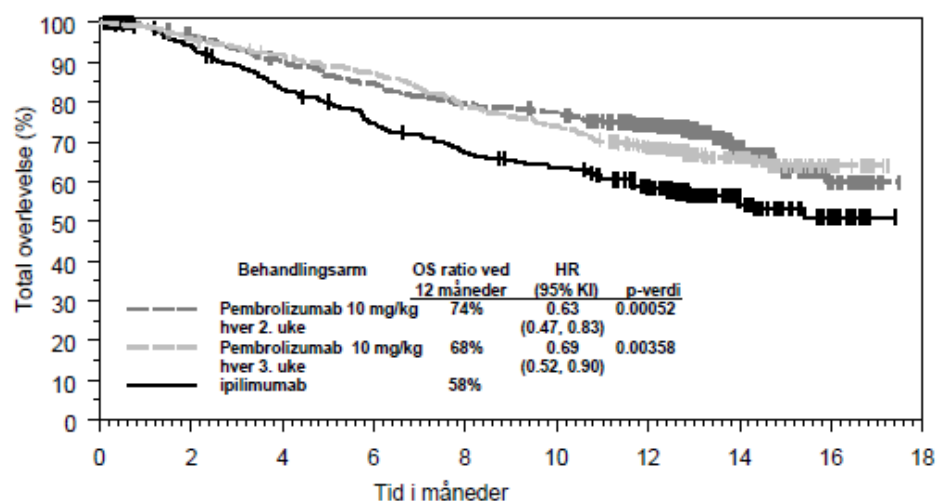


Antall i risikogruppen

Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke:	277	235	133	95	53	7	1	1
ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

Estimert ettårsoverlevelse for pembrolizumab var hhv. 74,1 % (hver 2. uke) og 68,4 % (hver 3. uke) sammenliknet med 58,2 % for ipilimumab. HR for død var 0,63 for 2-ukersregimet (95 % KI 0,47 – 0,83,  $p < 0,0005$ ) og 0,69 for 3-ukersregimet (95 % KI 0,52 – 0,90,  $p = 0,0036$ ) sammenliknet med ipilimumab.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for OS i KEYNOTE-006 (ITT-populasjon)



Antall i risikogruppe

Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Median OS er ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

Siden OS var signifikant bedre ved behandling med pembrolizumab enn med ipilimumab, ble studien stoppet slik at pasienter i ipilimumab-gruppen kunne bytte over til behandling med pembrolizumab ved progresjon.

**Tabell 7 Oppsummering av resultater fra KEYNOTE-006**

	pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke N = 279	pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke N = 277	ipilimumab N = 278
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>			
PFS 6 mnd.	47,3 %	46,4 %	26,5 %
Median PFS	5,5 (3,4 – 6,9)	4,1 (2,9 – 6,9)	2,8 (2,8 – 2,9)
HR (95 % KI)	0,58 (0,46 – 0,72, p<0,001)	0,58 (0,47 – 0,72, p<0,001)	---
<b>Total overlevelse (OS)</b>			
OS 1 år	74,1 %	68,4 %	58,2 %
HR (95 % KI)	0,63 (0,47 – 0,83, p<0,0005)	0,69 (0,52 – 0,90, p=0,0036)	---
Median OS	ikke nådd	ikke nådd	ikke nådd
<b>Respons</b>			
ORR	33,7 %	32,9 %	11,9 %
Full respons (CR) – antall (%)	14 (5,0 %)	17 (6,1 %)	4 (1,4 %)
Pågående respons	89,4 %	96,7 %	87,9 %

Bedre overlevelse med pembrolizumab enn med ipilimumab ble vist i de fleste subgrupper med unntak av hos pasienter med PD-L1 negative tumorer. Det var imidlertid få pasienter i denne subgruppen (18 %).

### Resultater bivirkninger

Bivirkninger grad 3-5 var mindre hyppige for pembrolizumab (13,3 % og 10,1 %) enn for ipilimumab (19,9 %). Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 4,0 % og 6,9 % som fikk pembrolizumab og hos 9,4 % som fikk ipilimumab. De vanligste bivirkningene for pembrolizumab var kronisk tretthet (fatigue), diaré, utslett og kløe. Det var ett dødsfall i ipilimumabgruppen pga. bivirkninger (hjertestans etter diaré hos type 2 diabetiker).

### KEYNOTE-002 (7, 8)

Dette er en randomisert, kontrollert fase 2-studie som sammenligner pembrolizumab med kjemoterapi hos pasienter som er tidligere behandlet med ipilimumab og BRAF- eller MEK-hemmer hos BRAF V600-mutasjonspositive pasienter. Studien inkluderte 540 pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab 2 mg/kg (n=180) eller 10 mg/kg (n=181) hver 3. uke eller kjemoterapi (n=179) etter legens valg (dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel eller karboplatin +

paklitaxel). Det var åpent om pasienten var fordelt til pembrolizumab eller kjemoterapi, mens dose pembrolizumab var blindet. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som fikk kjemoterapi og som opplevde sykdomsprogresjon ved uke 12 eller senere, fikk mulighet til å krysse over og få pembrolizumab. Primære utfallsmål var PFS og OS.

Begge pembrolizumab-armene viste bedre PFS enn kjemoterapi, og det var ingen forskjell mellom pembrolizumabdosene. Av pasientene i kjemoterapi-armen, var det 48 % som byttet behandling («crossover») og deretter fikk behandling med pembrolizumab.

**Tabell 8 Resultater fra KEYNOTE-002**

	pembrolizumab 2 mg/kg n = 180	pembrolizumab 10 mg/kg n = 181	kjemoterapi n = 179
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>			
Antall (%) hendelser	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
HR (95 % KI)	0,57 (0,45 – 0,73, p<0,0001)	0,50 (0,39 – 0,64, p<0,0001)	---
PFS 6 mnd. (95 % KI)	34 % (27-41)	38 % (31-45)	16 % (10-22)
Median PFS (95 % KI)	2,9 (2,8-3,8)	2,9 (2,8-4,7)	2,7 (2,5-2,8)

Data for OS var ikke klare når PFS-analysen ble utført. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i de prelimære OS-analysene, men da var det ikke justert for effekten av overkrysning fra kjemoterapi til pembrolizumab. Endelig analyse av OS vil bli utført ved 370 dødsfall.

Behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3-4 forekom oftere hos pasientene som fikk kjemoterapi (26 %) enn hos pasientene som fikk pembrolizumab (11 % og 14 % for hhv. 2 mg/ kg og 10 mg/kg).

### **KEYNOTE-001 (7)**

Dette er en åpen fase 1-studie av pembrolizumab hos pasienter med avansert melanom, NSCLC (ikke-småcellet lungekreft) eller karsinom. Studien inkluderte 655 pasienter med melanom. Effekt ble vurdert for 276 pasienter fra to definerte kohorter, én som inkluderte pasienter som var tidligere behandlet med ipilimumab (og BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv), og én som inkluderte pasienter som var behandlingsnaive til ipilimumab. Pasientene ble randomisert til å få pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke eller 10 mg/kg hver 3. uke. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Det primære utfallsmålet var ORR. Sekundære utfallsmål var «disease control rate» (DCR; inkluderte full respons, delvis respons og stabil respons), responsvarighet, PFS og OS.

Av de 89 pasientene som fikk 2 mg/kg pembrolizumab og som tidligere var behandlet med ipilimumab, var 53 % menn, median alder var 59 år, 84 % hadde metastasestadium M1c og 8 % hadde hatt hjernemetastaser. Når det gjaldt tidligere systemiske behandlinger for avansert melanom hadde 78 % av pasientene hatt minst to behandlinger og 35 % hatt tre eller flere behandlinger. Det var 13 % med BRAF mutasjon og alle disse hadde tidligere blitt behandlet med en BRAF hemmer.

Av de 51 pasientene som fikk 2 mg/kg pembrolizumab og som var behandlingsnaive til ipilimumab, var 63 % menn, median alder var 60 år, 63 % hadde metastasestadium M1c, 2 % hadde hatt hjernemetastaser og 45 % hadde ikke tidligere blitt behandlet for avansert melanom. Det var 39 % med BRAF mutasjon og 50 % av disse hadde tidligere blitt behandlet med en BRAF hemmer.

Tabell 9 Resultater fra KEYNOTE-001

	pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke tidligere behandlet med ipilimumab n = 89	pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke ipilimumabnaive n = 51
<b>Respons</b>		
ORR %, (95 % KI)	25 % (16, 35)	33 % (21, 48)
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>		
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (2,8 - 8,3)	5,5 (2,8 - 14,0)
PFS ved 6 mnd.	43 %	50 %
<b>Total overlevelse (OS)</b>		
OS 1 år	60 %	72 %
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (11, ikke tilgjengelig)	Ikke nådd (14, ikke tilgjengelig)

Resultatene for pasienter som ble behandlet med 10 mg/kg pembrolizumab hver 3. uke, tidligere behandlet med ipilimumab (n=84) og behandlingsnaive til ipilimumab (n=52), var tilsvarende det som ble sett for pasienter som ble behandlet med 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uke.

### 2.1.2 Pågående studier

Pembrolizumab gitt som monoterapi til behandling av avansert melanom er den første godkjente indikasjonen.

Det pågår nå over 130 kliniske studier med pembrolizumab ved mer enn 30 ulike tumortyper, både i monoterapi og i kombinasjon med annen kreftbehandling (ClinicalTrials.gov).

Registreringsstudier pågår ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hode-halskreft, blærekreft, ventrikkelkreft, tykk- og endetarmskreft og Hodgkin lymfom. Registreringsstudier planlegges også for andre kreftdiagnoser.

## 2.2 Helserelatert livskvalitet

I KEYNOTE-006 ble helsereelatert livskvalitet målt ved bruk av EQ-5D. Basert på disse dataene er det for hver behandlingsarm beregnet en gjennomsnittlig EQ-5D-skår for helsetilstandene «progresjonsfri på behandling», «progresjonsfri uten behandling» og «progresjon». Konvertering fra EQ-5D til nyttevekter er gjort ved bruk av svensk tariff (10).

Tabell 10 Nyttevekter i KEYNOTE-006

	pembrolizumab		ipilimumab		totalt	
	n	Nyttevekt (95 % KI)	n	Nyttevekt (95 % KI)	n	Nyttevekt (95 % KI)
Progresjonsfri	237	0,89 (0,88-0,89)	204	0,87 (0,86-0,88)	441	0,88 (0,87-0,89)
på behandling	232	0,89 (0,88-0,90)	199	0,87 (0,86-0,88)	431	0,88 (0,88-0,89)
uten behandling	15	0,82 (0,75-0,88)	91	0,87 (0,86-0,89)	106	0,87 (0,85-0,88)
Progresjon	115	0,83 (0,81-0,85)	136	0,83 (0,81-0,85)	251	0,83 (0,82-0,84)

Som vist i tabellen er det svært små forskjeller mellom behandlingsarmene, og konfidensintervallene er enten tilgrensende eller overlappende. I den legemiddeløkonomiske analysen bruker MSD derfor sammenslåtte resultater for progresjonsfri (0,88) og progresjon (0,83), se kapittel 4.1.8.

Tidspunkt der pasienter opplevde grad 3-5 bivirkninger ble analysert separat fra tidspunkt der pasienter ikke opplevde bivirkninger. Forskjellen i EQ-5D-skår mellom «tidspunkt med» og «tidspunkt uten» bivirkninger ble brukt til å beregne et gjennomsnittlig nyttetap ved grad 3-5 bivirkninger på 0,10.

### 3. VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket har vurdert overførbarheten av data fra KEYNOTE-006 til norsk klinisk praksis. Det er denne studien som vurderes å være mest relevant for denne metodevurderingen.

#### 3.1 Relevans for norske forhold (PICO)<sup>2</sup>

##### Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

I KEYNOTE-006 var 60 % av pasientene menn, median alder var 62 år (varierte fra 18-89), 65 % hadde metastasestadium M1c, 9 % hadde tidligere hatt hjernemetastaser, 69 % hadde ECOG-status 0, 31 % hadde ECOG-status 1 og 32 % hadde forhøyet LDH. Det er vanlig i kreftstudier at det er pasienter med god funksjonsstatus som inkluderes. I klinisk praksis kan det i noen tilfeller også være aktuelt å inkludere pasienter med noe lavere funksjonsstatus (ECOG 2).

Ingen av de inkluderte pasientene i KEYNOTE-006 hadde fått ipilimumab tidligere. I klinisk praksis vil det være aktuelt å bruke pembrolizumab også til pasienter som tidligere har fått ipilimumab. Effekt av pembrolizumab hos disse pasientene er vist i KEYNOTE-002. På litt sikt forventes det imidlertid at flertallet av pasienter som behandles med pembrolizumab vil være ipilimumabnaive (førstelinjebehandling). I KEYNOTE-006 var det videre 36 % av pasientene som hadde BRAF mutasjon, og av disse var 46 % tidligere behandlet med en BRAF hemmer. I klinisk praksis forventes det at BRAF hemmere fortsatt kan være førstevalg til BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og/eller stort tumorvolum.

I KEYNOTE-006 var ca. 80 % av pasientene PD-L1 positive. Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1 ekspresjon) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

*Oppsummert vurderer Legemiddelverket at studiepopulasjonen i all hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab i norsk klinisk praksis.*

##### Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Dosering av pembrolizumab i KEYNOTE-006 er høyere enn anbefalt dosering i preparatomtalen. I studien gis pembrolizumab 10 mg/kg enten hver 2. eller hver 3. uke, mens godkjent dosering er 2 mg/kg hver 3. uke.

Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har vurdert at data fra KEYNOTE-006 med dosering 10 mg/kg er overførbare til doseringen 2 mg/kg, og at det ikke er forventet en forskjell i effekt mellom disse to dosene (7). Dette er basert på resultater av dose-responsanalyser fra de ulike pembrolizumab-studiene. Analysene viser at det ikke er statistisk signifikant eller klinisk relevant forskjell i respons mellom de ulike doseringsregimene brukt i studiene (1-10 mg/kg).

*Legemiddelverket har vurdert den informasjonen EMA brukte for å komme fram til denne konklusjonen, og er enig i at det ikke er vist noen forskjell mellom doseringene.*

---

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

Det er foreløpig kort oppfølgingstid i KEYNOTE-006. Median oppfølgingstid ved analyse av resultatene var 60 uker.

Behandlingslengde er sentralt. I KEYNOTE-006 er maksimal behandlingslengde satt til 24 måneder. Preparatomtalen anbefaler at pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. *Det er ikke definert maksimal behandlingstid, eller maksimalt antall doser i preparatomtalen.* Spørsmålet er derfor om pasienter uten progresjon vil bli behandlet lenger enn 24 måneder i norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter svarer at foreløpig finnes det verken erfaring eller studiedata, og at det derfor er vanskelig å si hvordan praksis vil bli. Det kan være aktuelt å forsøke en behandlingspause etter maksimalt to år i samråd med pasienten.

I KEYNOTE-006 er det satt opp at pasienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sykdom, som har avsluttet 24 måneder behandling, kan få en ny behandlingsperiode med pembrolizumab i 12 måneder ved sykdomsprogresjon. Data for disse pasientene finnes foreløpig ikke. Det er derfor ikke kjent hvor stor andel av pasientene dette vil være aktuelt for, eller hvilken klinisk effekt reinduksjon eventuelt kan gi.

Pasienter med komplett respons som hadde fått pembrolizumab i minst 6 måneder, kunne i KEYNOTE-006 avslutte behandling etter å ha mottatt minst to doser etter at komplett respons var oppnådd.

Modellering av behandlingslengde i den legemiddeløkonomiske analysen og Legemiddelverkets vurdering av behandlingslengde er diskutert senere i rapporten.

#### Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det er gjort en studie som direkte sammenligner pembrolizumab med ipilimumab. Det antas at PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab) vil erstatte bruk av ipilimumab i førstelinjebehandling av avansert melanom.

Dosering av ipilimumab i KEYNOTE-006 er i tråd med godkjent preparatomtale; 3 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser.

I KEYNOTE-006 var det ikke tillatt å gi reinduksjon med ipilimumab. I flere av ipilimumab-studiene har det vært gitt vedlikeholdsdoser eller reinduksjon med ipilimumab (1). I norsk klinisk praksis er det også åpnet for at pasienter med remisjon eller stabil sykdom i minimum 3 måneder kan vurderes for videre reinfusjon med ipilimumab (2), men dette er ikke utbredt ifølge kliniske eksperter.

#### Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål for effekt i studien. OS var definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Dette er et objektivt utfall som ikke påvirkes av at KEYNOTE-006 hadde åpent design. PFS var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. Tumorprogresjon ble radiologisk vurdert

ved bruk av RECIST versjon 1.1 etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Den primære analysen av PFS var basert på vurdering av en uavhengig komité og er derfor heller ikke påvirket av åpent design. Det kan ikke utelukkes at åpent studiedesign og kjennskap til gitt behandling hos pasienten og behandlere kan ha påvirket rapportering av de subjektive utfallene, eksempelvis helsesrelatert livskvalitet.

### 3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

KEYNOTE-006 er en randomisert, internasjonal, multisenterstudie med åpent design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål og de primære utfallsmålene, PFS vurdert av uavhengig komité og OS, vil ikke påvirkes av åpent design. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var heller ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de to gruppene. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen. Crossover fra ipilimumab til pembrolizumab vil introdusere bias i endelige analyser av OS.

#### *Oppsummering:*

*Pembrolizumab har i KEYNOTE-006 vist lengre PFS og OS enn ipilimumab hos pasienter med avansert melanom. Studien er gjennomført med god metodologi og risiko for bias vurderes som liten før crossover av pasienter fra ipilimumab til pembrolizumab var mulig. Foreløpig mangler det data som kan si noe om optimal behandlingsslengde og langtidseffekt av pembrolizumab.*



## 4. INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

MSD har levert en kostnadseffektivitetsanalyse basert på en økonomisk modell hvor pembrolizumab sammenliknes med ipilimumab i førstelinjebehandling. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

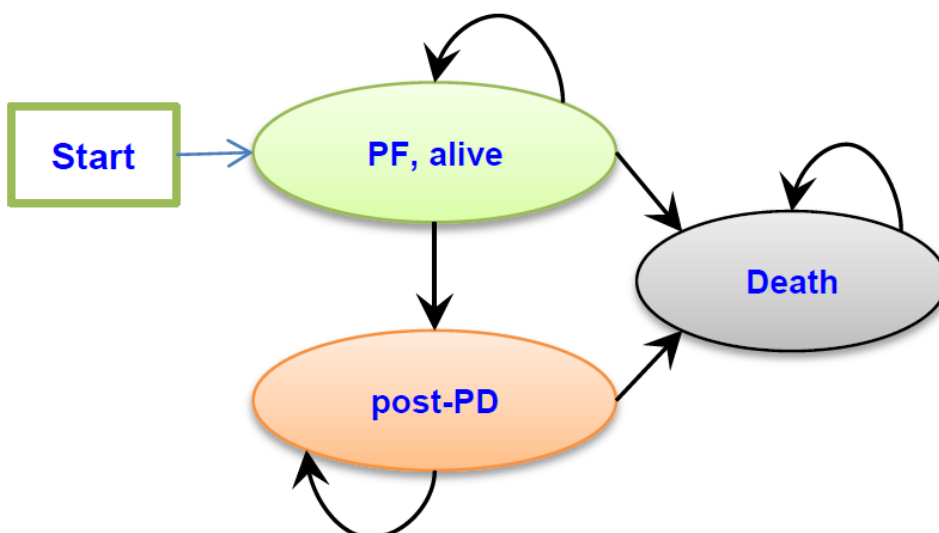
### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har MSD benyttet en kohort-modell. Figur 3 viser modellstrukturen. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «Progresjonsfri» (PF), «Progresjon» (post-PD) og «Død». Alle pasienter starter i progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus, som er 1 uke.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge. ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

For hver syklus angis andelen pasienter i hvert helsestadium basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. Andelen pasienter i progresjon angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.

Figur 3 Modellstruktur. Kilde: MSD



Sensitivitetsanalyser viser at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for pembrolizumab
- Behandlingslengde for pembrolizumab

- Estimert effekt av pembrolizumab og ipilimumab

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på de parameterne som har størst betydning for resultatet.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Hovedanalysen er utført uten produksjonsvirkninger, som virkninger på pasientenes yrkesdeltakelse, men effekter av dette er presentert i sensitivitetsanalyser.

Tidsperspektivet er 10 år i hovedanalysen fra MSD.

#### 4.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i KEYNOTE-006, dvs. pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som har fått inntil én tidligere behandling for avansert melanom. Pasientene er ipilimumab-naive, men noen har tidligere fått behandling med BRAF hemmer. Vi viser til kapittel 2.1.1 for nærmere beskrivelse.

#### 4.1.3 Intervensjon

Pembrolizumab er i modellen gitt i en dose på 2 mg/kg hver 3.uke. Dette er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen, men avviker fra doseringen brukt i KEYNOTE-006 (10 mg/kg hver 2. eller hver 3. uke).

Behandlingslengde er hentet fra KEYNOTE-006, dvs. at behandling med pembrolizumab fortsetter til sykdomsprogresjon eller til uakseptable bivirkninger. Maksimal behandlinglengde i KEYNOTE-006 og modellen er satt til 24 måneder. I modellen er det videre antatt at 50 % av pasientene som ikke har progrediert etter 24 måneder, får en ny 12 måneders behandlingsperiode med pembrolizumab.

#### 4.1.4 Komparator (sammenlignende behandling)

I modellen sammenlignes pembrolizumab med ipilimumab. Ipilimumab doseres 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser hvis pasienten ikke får uakseptable bivirkninger.

#### 4.1.5 Effekt (input data)

Effekt- og sikkerhetsdata i modellen er hentet fra resultater i KEYNOTE-006. Vi viser til kapittel 2.1.1 for nærmere beskrivelse.

#### 4.1.6 Estimering av PFS og OS

For de første 60 ukene i modellen er det brukt Kaplan-Meier-estimerer fra KEYNOTE-006 for progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for både pembrolizumab og ipilimumab. For pembrolizumab er det bare resultatene for dosering hver 3. uke som er brukt. Median oppfølgingstid ved andre interimanalyse av KEYNOTE-006 var 13,8 måneder (60 uker).

Etter uke 60 er PFS parametrisk framskrevet. For ipilimumab er framskrivningen for PFS basert på en lognormal parametrisk funksjon, mens det for pembrolizumab er brukt weibull. Disse funksjonene ble valgt etter testing av flere mulige funksjoner som eksponentiell, weibull, lognormal, loglogistic og gompertz. Best tilpasning ble testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criteria (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC).

For å estimere OS etter 60 uker, har MSD brukt data fra Schadendorf et al (1) og registerdata.

Schadendorf et al har gjort en analyse av sammenslåtte overlevelsedata fra 10 prospektive og 2 retrospektive studier med ipilimumab. De inkluderte pasientene var tidligere behandlet (n = 1257) eller tidligere ubehandlet (n = 604). De fleste pasientene hadde fått 3 mg/kg (n = 965) eller 10 mg/kg (n = 706) ipilimumab. Dosering og bruk av eventuell vedlikeholdsbehandling/reinduksjon med ipilimumab varierte også mellom studiene. Analysen viste en median OS på 11,4 måneder (95 % KI 10,7 % - 12,1 %) og et OS-platå på 22 % etter 3 år for alle pasientene sammenslått.

Kaplan-Meier-kurve fra Schadendorf et al er brukt for å estimere OS for ipilimumab fra uke 60 til uke 515 i modellen. For pembrolizumab er OS estimert ved å bruke en «time-varying hazard ratio»-funksjon for pembrolizumab vs. ipilimumab på Kaplan-Meier-data fra Schadendorf.

For perioden etter 515 uker, er hazard rater fra melanom-registeret fra the American Joint Committee on Cancer (AJCC) brukt til å estimere OS for både pembrolizumab og ipilimumab (11).

**Tabell 11 Kilder for estimering av PFS og OS i modellen.**

Uker	PFS		OS	
	ipilimumab	pembrolizumab	ipilimumab	pembrolizumab
0 - 60	KM, KEYNOTE-006	KM, KEYNOTE-006	KM, KEYNOTE-006	KM, KEYNOTE-006
60 - 515	Parametrisk funksjon: lognormal	Parametrisk funksjon: weibull	KM, Schadendorf	HR brukt på ipi-data fra Schadendorf
515 →			Registerdata	Registerdata

KM = Kaplan-Meier-estimerer. HR = hasard ratio

#### 4.1.7 Bivirkninger

Modellen inkluderer tap av livskvalitet og kostnader pga. bivirkninger av behandlingen. Bivirkninger grad 3-5 med en prevalens på > 3 % og grad 2+ diaré er inkludert.

**Tabell 12 Bivirkninger inkludert i modellen**

Bivirkning	pembrolizumab (% pasienter)	ipilimumab (% pasienter)
Diaré	3,2 %	8,2 %
Kolitt	1,8 %	6,3 %
Endokrine sykdommer	12,6 %	5,5 %
totalt	17,6 %	20,0 %

#### 4.1.8 Helsenytt

Nytteenheterne brukt i modellen er fra pasienter som besvarte EQ-5D i KEYNOTE-006, se kapittel 2.2. Svarene blir konvertert til nyttevekter ved hjelp av den hypotetiske britiske vurderingen (12) og den erfaringsbaserte svenske vurderingen (10). I basecase har MSD brukt svensk tariff.

**Tabell 13 Nyttvekter brukt i modellen**

Helsetilstand	Nyttevekt	
	Svensk tariff*	Britisk tariff
Progresjonsfri	0,88	0,80
Progresjon	0,83	0,70

\* brukt i MSD basecase

Ved bivirkninger grad 3-5 er det lagt inn et nyttetap på 0,10 i modellen. Nyttetapet er beregnet fra EQ-5D-data fra KEYNOTE-006, se kapittel 2.2. Det er antatt at bivirkningene varer i 8 uker. Beregning av gjennomsnittlig nyttetap for hhv. pembrolizumab og ipilimumab er vist i tabellen under.

**Tabell 14 Nyttetap ved grad 3-5 bivirkninger brukt i modellen**

Legemiddel	Nyttetap ved bivirkninger	Varighet	Andel pasienter med bivirkninger	Gjennomsnittlig nyttetap
pembrolizumab	0,10	8 uker	17,6 %	0,0027
ipilimumab	0,10	8 uker	20,0 %	0,0031

#### 4.1.9 Kostnader (input data)

##### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene maksimal AUP (eks mva) er gjengitt under:

- **pembrolizumab:** 16 035 NOK per hetteglass (50 mg)
- **ipilimumab:** 35 303 NOK per hetteglass (50 mg). I analysen er det i stedet brukt LIS-pris 2015.

Mengde legemiddel per dose er beregnet fra en vektfordeling for pasientene oppgitt fra MSD og ved å anta at hetteglass ikke deles mellom pasienter, dvs. at svinn inkluderes. Dette gir i snitt 3,64 hetteglass per dose for pembrolizumab og 5,17 hetteglass per dose for ipilimumab.

Behandlingslengde er hentet fra KEYNOTE-006 for både pembrolizumab og ipilimumab.

For pembrolizumab er maksimal behandlinglengde i KEYNOTE-006 og modellen satt til 24 måneder. I modellen er det også antatt at 50 % av pasientene som ikke har progrediert etter 24 måneder, får en ny 12 måneders behandlingsperiode med pembrolizumab. Videre tar modellen hensyn til at det var 98,4 % av pasientene som fikk planlagte doser med pembrolizumab i KEYNOTE-006.

Ipilimumab gis som et induksjonsregime på 4 doser. I KEYNOTE-006 var det 100 % av pasientene som fikk første dose ipilimumab, 96 % andre dose, 86,2 % tredje dose og 80,9 % fjerde dose. Dette er brukt i modellen.

##### Administrasjonskostnader

Kostnad per infusjon er satt til NOK 2 032 og er lik for pembrolizumab og ipilimumab. Denne kostnaden er hentet fra Sweden Southern healthcare region og omregnet til NOK.

##### Bivirkningskostnader

Kostnader knyttet til de ulike bivirkningene er vist i tabellen under. Alle bivirkninger antas å skje én gang i starten av modellperioden, med unntak av kostnad for endokrine bivirkninger som beregnes én gang hver 6. måned. Kostnadene er hentet fra Tandvårds- og läkemedelsförmånsverkets (TLV) helseøkonomiske vurdering av ipilimumab og omregnet til NOK (13). Vi viser til Tabell 12 over for bivirkningsprevalens per behandlingsarm.

**Tabell 15 Bivirkningskostnader inkludert i modellen**

Bivirkning	Kostnad per hendelse	pembrolizumab	ipilimumab
Diaré	3 083	99	253
Kolitt	23 006	414	1 449
Endokrine sykdommer	4 519	4 519	1 420
totale kostnader		5 032	3 123

### Helsetilstandskostnader

Modellen inneholder også kostnader for laboratorietester, bruk av CT og MR, konsultasjoner hos fastlege og onkolog og sykehusinnleggelse. Disse er beregnet til en gjennomsnittlig ukentlig kostnad på NOK 295 for progresjonsfri helsetilstand og NOK 1 401 etter progresjon. Ved død er det lagt inn en engangskostnad på NOK 48 098 for terminal pleie. Ressursbruk er estimert på grunnlag av samtaler med kliniske eksperter, helseøkonomiske rapporter og registerdata. Det er brukt kostnader fra normaltariffen og takster.

### Etterfølgende behandling

MSD har ikke inkludert aktiv behandling etter progresjon i modellen. Dette er begrunnet med at formålet med analysen er å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab vs. ipilimumab hos ipilimumabnaive pasienter. Ved å legge til flere behandlingslinjer endres problemstillingen til en vurdering av optimal behandlingsrekkefølge. Videre mangler det kliniske data for slik etterfølgende behandling.

### Indirekte kostnader

Produksjonstap knyttet til jobbfravær ved sykdom og behandling er inkludert i en scenarioanalyse.

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 16 viser resultatene for førstelinjebehandling i MSD sin hovedanalyse der pembrolizumab er sammenlignet med ipilimumab. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år.

**Tabell 16 Resultater MSD basecase. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	pembrolizumab	ipilimumab	differanse
Totale kostnader	1 198 766	671 727	527 039
Totale leveår	4,00	3,12	0,89
Totale QALYs	2,929	2,282	0,647
Merkostnad per vunnet leveår			<b>595 083</b>
Merkostnad per vunnet QALY			<b>814 272</b>

### 4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

MSD har levert ulike sensitivitets- og scenarioanalyser. Disse viser at legemiddelpris, behandlingsslengde og effekt er de viktigste parameterne. Det er disse Legemiddelverket har valgt å fokusere på.

### 4.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket har fokusert på tre parametere som har stor betydning for kostnadseffektiviteten til pembrolizumab. Dette er legemiddelkostnaden for pembrolizumab, behandlingsslengde for pembrolizumab og estimert effekt av pembrolizumab og ipilimumab.

Legemiddelverket har identifisert en rekke funksjoner i den helseøkonomiske modellen som påvirker disse tre elementene, og dermed resultatet, i stor grad. Disse er gjengitt i tabellen under:

Tabell 17 Viktige parametere og funksjoner i den legemiddeløkonomiske analysen

<b>Funksjon/parameter</b>	<b>Pris</b>	<b>Behandlingslengde</b>	<b>Effekt</b>
<i>Parametrisering PFS</i>			x
<i>Parametrisering OS</i>			x
<i>Tidshorisont</i>			x
<i>Legemiddelbruk, per protokoll eller indikasjon</i>		x	
<i>Vektfordeling</i>	x		
<i>Andel indisert for ekstra år med behandling</i>		x	
<i>Prisrabatt</i>	x		

#### 4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Legemiddelverket vurderer at analysen er relevant når det gjelder populasjon, intervensjon, sammenlikningsalternativ (komparator) og utfallsmål.

#### Behandlingslengde pembrolizumab

MSD har priset pembrolizumab høyt. Siden hver dose er så kostbar, er behandlingsslengde med pembrolizumab svært viktig for kostnadseffektiviteten.

I modellen har MSD satt maksimal behandlingsslengde til 24 måneder og at 50 % av pasientene, som ikke har progrediert etter 24 måneder, får en ny 12 måneders behandlingssperiode med pembrolizumab.

I protokollen for KEYNOTE-006 er maksimal behandlingsslengde satt til 24 måneder, men pasienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sykdom, som har avsluttet 24 måneder

behandling, kan få reinduksjon med pembrolizumab i 12 måneder ved sykdomsprogresjon. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreløpig finnes resultater for pasienter i KEYNOTE-006 som har fått reinduksjon. Det er derfor ikke kjent hvor stor andel av pasientene dette vil være aktuelt for, eller hvilken klinisk effekt reinduksjon eventuelt kan gi.

I godkjent preparatomtale er det ikke satt maksimal behandlingstid eller maksimalt antall doser for behandling med pembrolizumab. *Preparatomtalen anbefaler at pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.* Ved å velge at pasientene behandles med pembrolizumab frem til progresjon i modellen øker ICER betraktelig. Dette scenariet innebærer at en liten andel av pasientene fortsatt får kontinuerlig behandling med pembrolizumab i mer enn 10 år. Legemiddelverket mener at det ikke synes realistisk at pasienter blir behandlet med immunterapi i mange år uten pause.

Spørsmålet er om pasienter uten progresjon vil bli behandlet lenger enn 24 måneder i klinisk praksis. Kliniske eksperter svarer at foreløpig finnes det verken erfaring eller studiedata, og at det derfor er vanskelig å si hvordan praksis vil bli. Det kan være aktuelt å forsøke en behandlingspause etter maksimalt to år i samråd med pasienten. Kliniske eksperter uttrykker samtidig at det vil være viktig å kunne behandle med PD-1 hemmere i mer enn to år for pasienter som blir vurdert å ha klinisk nytte av det. Legemiddelverket mener det må tas hensyn til dette i vurderingen.

Modellen beregner at 25 % av pasientene er progresjonsfrie etter 24 måneder behandling med pembrolizumab. *I klinisk praksis er dette pasienter som da må vurderes for behandlingsstopp eller videre behandling.* MSD har antatt at kun halvparten av disse pasientene (dvs. 12,5 %) vil få videre behandling med pembrolizumab i inntil 12 måneder.

Legemiddelverket velger i egne beregninger å sette maksimal behandlingstid for pembrolizumab på 24 måneder. Samtidig antar vi at de *progresjonsfrie* pasientene (25 %), får videre behandling med pembrolizumab i *inntil* 12 måneder. Dette begrunner vi med følgende:

- Dette er i tråd med protokollen i KEYNOTE-006.
- *Det er viktig å skape handlingsrom for klinikere for å unngå situasjoner hvor man ønsker å behandle en pasient videre i tråd med godkjent preparatomtale, men hvor det ikke er tatt høyde for dette økonomisk.*
- Selv om ikke alle disse pasientene vil få behandling i det tredje året, er det sannsynlig at pasientene vil få behandling på et tidspunkt i løpet av levetiden. Det er imidlertid modellteknisk vanskelig å modellere behandling etter det tredje året.
- Noen pasienter vil trolig ha behov for behandling også utover 24 + 12 måneder.
- Det er ikke kjent hvordan et behandlingsopphold kan påvirke effekten. Effekten er ekstrapolert langt utover studieperioden, og er usikker.

Legemiddelverket vil også påpeke at det i modellen ikke vil påløpe kostnader for fulle 12 måneder rebehandling for alle de progresjonsfrie pasientene. Dette fordi 23 % av pasientene vil falle fra i løpet av året. Videre vil en endring av andel progresjonsfrie pasienter som får rebehandling fra 50



% (MSDs analyse) til 100 % (Legemiddelverkets analyse) gjøre at gjennomsnittlig antall doser per pasient øker med kun 1,9.

Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har i sin vurdering av pembrolizumab satt maksimal behandlingstid 24 måneder (14). Legemiddelverket har vært i kontakt med TLV for å diskutere begrunnelsen for dette valget.

The National Institute of Clinical Excellence (NICE) har også gjort en vurdering av pembrolizumab til behandling av ipilimumabnaive pasienter (15). Også NICE trekker frem behandlingstid som en av de faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest. NICE skriver følgende i sin vurdering (vår understreking):

*The Committee heard from the clinical experts that there is no evidence to indicate the optimum duration of treatment with pembrolizumab. The clinical experts considered the likely treatment duration in clinical practice and stated that if a maximum duration were specified, consideration should be given to whether pembrolizumab could be restarted if the disease progressed. The Committee was aware that in KEYNOTE-006, people could stop treatment if they had a complete response and could restart treatment if their disease progressed, but that there was limited evidence on the clinical effectiveness of this approach. The Committee highlighted that the marketing authorisation for pembrolizumab specifies that treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity. The Committee concluded that, consistent with the limited evidence available, it was appropriate to appraise pembrolizumab in line with its marketing authorisation. However, it appreciated that there is uncertainty about the optimum duration of treatment with pembrolizumab.*

Legemiddelverket ser at NICE har samme utfordringer som Legemiddelverket vedrørende vurdering av behandlingstid. Imidlertid ser det ut som NICE velger en mer konservativ tilnærming enn Legemiddelverket. NICE kommer likevel frem til en positiv anbefaling for bruk av pembrolizumab hos ipilimumabnaive pasienter, men bare dersom denne blir tilbudt gjennom en rabattavtale mellom produsent og myndigheter. Innholdet i avtalen og rabattens størrelse er konfidensiell.

#### Kostnadseffektivitet av ipilimumab i førstelinjebehandling

Legemiddelverket vurderte kostnadseffektiviteten av ipilimumab i andrelinjebehandling av avansert melanom i 2012 (16). Vi vurderte da at ipilimumab ikke var et kostnadseffektivt alternativ. Det er ikke gjort noen ny vurdering etter dette. Siden da har prisen på ipilimumab blitt redusert og det har kommet langtidsdata fra kliniske studier.

Kostnadseffektiviteten av ipilimumab i førstelinjebehandling er foreløpig ikke vurdert. Ipilimumab inngår i Kunnskapssenterets fullstendige metodevurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av legemidler til pasienter med avansert melanom (6).

Det er likevel besluttet at ipilimumab skulle tas i bruk, og ipilimumab er nå etablert førstelinjebehandling ved avansert melanom (2). Legemiddelverket har derfor vurdert at ipilimumab er det mest relevante sammenligningsalternativet i denne metodevurderingen.

#### 4.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer at modellstrukturen er relevant. Liknende modeller har vært benyttet i kostnadseffektivitetsvurderinger for andre legemidler til behandling av kreftsykdom. Tidshorisont i MSDs analyse er satt til 10 år. Legemiddelverket mener en slik tidshorisont ikke fanger opp konsekvenser av langtidsoverlevende. Legemiddelverket velger derfor en tidshorisont på 20 år. Dette gjør at ICER reduseres.

#### 4.4.3 Estimering av PFS og OS

MSD har brukt Kaplan-Meierdata fra KEYNOTE-006 for å estimere OS og PFS for de første 60 ukene i analysen for hhv. pembrolizumab og ipilimumab. Utover oppfølgingstiden i KEYNOTE-006 har MSD brukt parametriske funksjoner for å estimere PFS. For å estimere OS etter 60 uker er det imidlertid brukt data fra Schadendorf et al (1) og deretter registerdata.

Legemiddelverket har flere innvendinger til analysen fra Schadendorf. I denne analysen er individuelle pasientdata for OS fra 12 ulike studier med ipilimumab slått sammen («poolet») til ett datasett. Dataene fra de ulike studiene er analysert basert på det sammenslåtte datasettet. Det er ikke gjort en formell metaanalyse av data fra ulike studier med samme intervensjon. Dette hadde vært å foretrekke metodisk. De inkluderte studiene er forskjellige når det gjelder studiedesign, studiepopulasjon (eks. behandlingsnaive eller behandlingserfarne), primære utfallsmål, dosering av ipilimumab (0,1 – 10 mg/kg) og om det gis reinduksjon/vedlikeholdsdoser eller ikke. Disse forskjellene introduserer trolig klinisk relevant heterogenitet som det ikke er justert for. Videre fremgår det ikke i hvilken grad pasientene i de ulike studiene har fått annen behandling etter ipilimumab, noe som potensielt kan ha forurenset OS-dataene. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at resultatene fra analysen til Schadendorf er usikre.

Legemiddelverket mener at data fra Schadendorf sammen med registerdata til en viss grad kan brukes til ekstern validering av parametrisering av forløpsdata, men ikke som grunnlag for parametriske framskriving.

I dette tilfellet mener Legemiddelverket det kan gi mindre usikkerhet dersom både PFS og OS parametriske framskrives med data fra KEYNOTE-006 i hele modellperioden.

Legemiddelverket etterspurte mer detaljerte statistiske tester og grafiske vurderinger som kunne understøtte valg av parametriske modeller for PFS og OS for hhv. pembrolizumab og ipilimumab. MSD har sendt inn tilstrekkelig utfyllende informasjon i tråd med Legemiddelverkets notat om bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser (17).

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket i egne analyser framskrevet PFS med weibull parametriske funksjon og OS med lognormal parametriske funksjon for både pembrolizumab og

ipilimumab. Validering med eksterne data indikerer at det kan foreligge langtidsoverlevende og ved å anvende lognormal fordeling tas det høyde for dette i motsetning til en weibullfunksjon.

**Tabell 18 Estimering av PFS og OS i Legemiddelverkets egne beregninger**

uker	PFS	OS
0 - 60	KM, KEYNOTE-006	KM, KEYNOTE-006
60 →	Parametrisk funksjon: weibull	Parametrisk funksjon: lognormal

KM = Kaplan-Meier-estimerer

#### 4.4.4 Helsenyttedata

MSD har brukt EQ-5D-data fra KEYNOTE-006 som er konvertert til nyttevekter ved bruk av svensk tariff. Legemiddelverket mener det er en styrke at helsenyttedata er hentet fra samme studie som effektdata. Legemiddelverket velger imidlertid å bruke britisk tariff i egne analyser. Dette fordi den britiske tariffen gir helsenyttverdier som ligner på de verdiene som er brukt i tilsvarende saker som Legemiddelverket har vurdert. Dette gjør at ICER øker med ca 60 000 NOK.

#### 4.4.5 Kostnadsdata

##### Bivirkningskostnader

Kostnader til behandling av bivirkninger påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert disse inngående.

##### Helsetilstandskostnader

Legemiddelverket ser at helsetilstandskostnadene brukt av MSD er noe lavere enn det som har vært brukt i lignende saker. Imidlertid påvirker disse kostnadene kostnadseffektiviteten i mindre grad, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert disse inngående.

##### Legemiddelkostnader

MSD har priset pembrolizumab høyt. Med godkjent maksimalpris koster det opp mot 1,3 millioner NOK å behandle en gjennomsnittspasient i ett år.

Da pembrolizumab kun markedsføres i en pakningsstørrelse (50 mg), vil pasientens vekt være viktig for hvor mye legemiddel som må kasseres. Med dosering 2 mg/kg vil en pasient på 50 kg trenge to hetteglass, mens en pasient på 80 kg trenger fire, se tabellen under. Dette påvirker kostnadene for pembrolizumab. I disse beregningene er det brukt maksimalpris inklusive mva., dvs. 20 043,30 NOK per hetteglass.

Tabell 19 Sammenheng mellom pasientvekt og legemiddelkostnad

Pasientens vekt		Antall hetteglass	Pris per dose
min	max		
0	50	2	40 087
51	75	3	60 130
76	100	4	80 173
101	125	5	100 217
126	150	6	120 260
151	175	7	140 303
176	200	8	160 346
201	225	9	180 390
226	250	10	200 433

Siden effektdata for pembrolizumab hentes fra KEYNOTE-006, mener Legemiddelverket det er rimelig at det er vektfordelingen til denne pasientpopulasjonen som brukes i modellen. Denne er litt forskjellig fra den vektfordelingen MSD har valgt, og gir en noe høyere ICER.

Legemiddelkostnadene vil også være svært avhengig av behandlingens lengde.

MSD har antatt at hetteglass ikke deles mellom pasienter, dvs. at svinn er inkludert i beregningen av legemiddelkostnad. Legemiddelverket legger også dette til grunn i egne beregninger, i henhold til god klinisk praksis og kvalitetshensyn. Kliniske eksperter påpeker at i klinisk praksis har de erfaring med å samle de pasientene som skal ha samme infusjonslegemiddel til samme behandlingsdag. Da kan legemiddel til overs fra en pasient brukes til neste pasient. Dette reduserer svinn og sparer legemiddelkostnader.

## 5. LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER

Basert på vurderingene i kapittel 4.4. har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i analysen til MSD med følgende endringer:

- Estimering av PFS og OS for både pembrolizumab og ipilimumab: Kaplan-Meier data fra KEYNOTE-006 for uke 0-60, deretter parametrisk ekstrapolering med weibull funksjon for PFS og lognormal funksjon for OS.
- Tidshorisont 20 år
- Behandlingslengde pembrolizumab: maksimalt 24 måneder og rebehandling i inntil 12 måneder for progresjonsfrie pasienter (dvs. 25 % av pasientene).
- Pris ipilimumab: LIS-pris 2015
- Helsenyttedata fra KEYNOTE-006 og bruk av britisk tariff.
- Vektfordeling for pasientene i KEYNOTE-006

**Tabell 20 Resultater Legemiddelverkets egne beregninger. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	<b>pembrolizumab</b>	<b>ipilimumab</b>	<b>differanse</b>
Totale kostnader	1 336 920	687 826	649 094
Totale leveår	4,22	3,02	1,20
Totale QALYs	2,581	1,850	0,731
Merkostnad per vunnet leveår			<b>541 405</b>
Merkostnad per vunnet QALY			<b>888 472</b>

Legemiddelverket har gjort deterministiske sensitivitetsberegninger for flere av parameterne som Legemiddelverket har endret på. Disse er gjort med utgangspunkt i Legemiddelverkest basecase, og resultatene er presentert i tabellen under.

Tabell 21 Legemiddelverkets sensitivitetsberegninger

		ICER
1	Behandling til progresjon	1 560 126
2	50 % av progresjonsfrie pasienter får behandling i inntil 1 ekstra år	740 431
3	0 % av progresjonsfrie pasienter får behandling i inntil 1 ekstra år	592 390
4	Svenske helsenyttedata	811 043
5	Innsendt vektdistribusjon	868 342
6	Tidshorisont 15 år	954 384
7	Tidshorisont 10 år	1 108 429

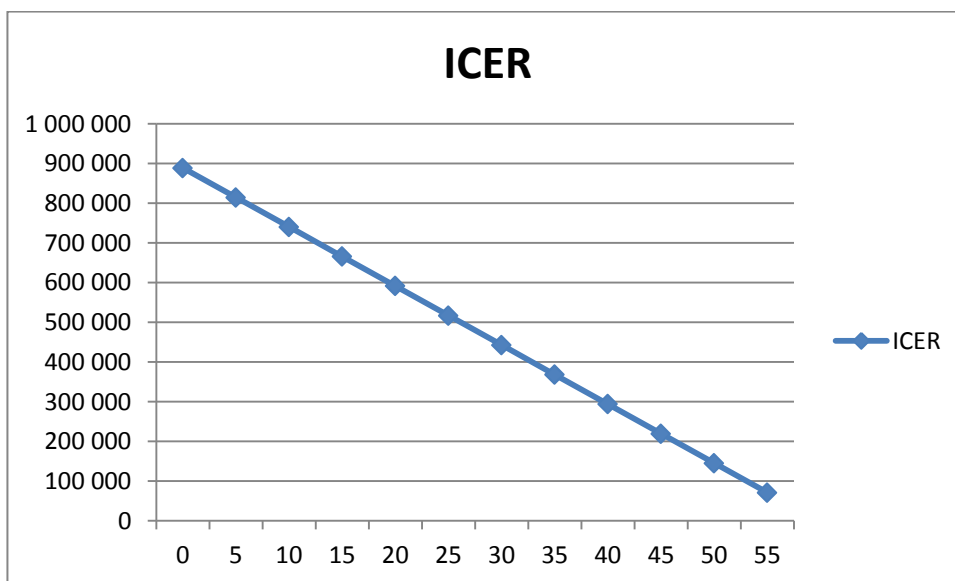
Sensitivitetsanalysene i tabellen over viser at estimatene for ICER er usikre, og at ulike parametere påvirker ICER i ulik retning.

Sensitivitetsanalyse 1, 2 og 3 viser hvordan ICER påvirkes av behandlingens lengde. Analyse 1 er i tråd med godkjent preparatomtale, analyse 2 tilsvarer basecase fra MSD og analyse 3 viser resultatet hvis det blir bestemt at ingen pasienter får behandling i mer enn 2 år.

### 5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

MSD har priset pembrolizumab høyt og prisen har derfor stor betydning for kostnadseffektiviteten. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på pembrolizumab (X-aksen) og ICER i NOK (Y-aksen). En prisrabatt større enn 60 % gir en negativ ICER.

Figur 4 ICER ved prosentvis rabatt på dagens pris for pembrolizumab



## 6. BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har vurdert budsjettmessige konsekvenser av en eventuell innføring av gruppen PD-1 hemmere samlet. I det følgende redegjøres for denne vurderingen som således er relevant for både pembrolizumab og nivolumab.

### 6.1 Pasientgrunnlag

Da produsentene av PD-1 hemmere har priset disse høyt vil kun små endringer i pasientantallet få store utslag i de budsjettmessige konsekvensene. Legemiddelverket har derfor estimert antall pasienter aktuelle for behandling med PD-1 hemmere på to måter.

#### 6.1.1 Bakgrunn i mortalitetstall

MSD har beregnet antall pasienter aktuelle for behandling med PD-1 hemmer basert på mortalitetstall. Beregningen er gjengitt i tabellen under. Beregningen tar utgangspunkt i akkumulert risiko for å utvikle føflekkreft frem til 75 års alder samt en økning på 2,3 %. Tallene er estimert på bakgrunn av data fra Kreftregisteret. Estimater er 375 pasienter inneværende år, økende til 420 pasienter i år 5. MSD antar videre at 10 % ikke er egnet for behandling og at 20 % vil få behandling gjennom kliniske studier.

#### 1.linje behandling

Dette gir et estimat på 294 pasienter relevant for 1.linjebehandling i år 5. MSD antar at ca. 50 % av disse er BRAF positive og at 50 % er BRAF negative. Videre antas det at av de BRAF positive vil 50 % ha høy tumorbyrde og få behandling med BRAF hemmer. De resterende 50 % BRAF positive vil ha lav tumorbyrde, og av disse vil 35 % behandles med PD-1 hemmer/ipilimumab og 15 % med kjemoterapi. For BRAF negative pasienter antas det at 85 % vil behandles med PD-1 hemmer/ipilimumab og 15 % med kjemoterapi. Dette gir 176 pasienter aktuelle for behandling med PD-1 hemmer i 1. linje.

Legemiddelverket mener at tilnærmingen med å ta utgangspunkt i mortalitetstall er aktuell. Likevel finner Legemiddelverket at det er vanskelig å sikkert anslå hvor mange av disse pasientene som vil være aktuelle for de ulike behandlingalternativene. På spørsmål om hvorfor pasienter fortsatt blir allokert til kjemoterapi i denne beregningen, svarer MSD at en del pasienter ikke vil være egnet for immunterapi på grunn av autoimmun sykdom og derfor vil få kjemoterapi. Legemiddelverket er enig i at dette vil være aktuelt for noen pasienter, men at det er svært vanskelig å anslå hvor mange.

#### 2.linje behandling

MSD anslår at 48 % vil være aktuelle for 2.linjebehandling. Dette tilsvarer 180 pasienter inneværende år økende til 202 pasienter i år 5. Det antas videre at 20 % av disse er aktuelle for deltagelse i kliniske studier. Videre antas det at 50 % av de BRAF positive med høy tumorbyrde, som fikk BRAF hemmer i 1. linje, vil få PD-1 hemmer/ipilimumab i 2.linje. Dette utgjør 37 pasienter. Det antas videre at resterende antall pasienter vil få tilbud om annen behandling.

Legemiddelverket mener at også estimering av pasientantall aktuelle for 2.linjebehandling er usikker. Det synes sannsynlig at pasienter som vil få PD-1 hemmer/ipilimumab i 2.linje er pasienter som tidligere har fått BRAF hemmer. Det er imidlertid svært usikkert hvor mange pasienter dette vil være.

Oppsummert estimerer MSD at til sammen 213 pasienter er aktuelle for behandling med PD-1 hemmer i første- og andrelinje.



	0	1	2	3	4	5	Kommentarer /kilder
År	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
<b>Antall avansert melanoma pasienter</b>	375	384	392	401	411	420	Foruts en: økning 2,3% (Kreftregisteret; Akkumulert risiko for å utvikle fjøllekkert fram til 75 års alder - 2009-2013)
BSC - Ikke aktuell for behandling	38	38	39	40	41	42	10% - Andel ikke egnet for behandling (eks lav forventet levetid, dårlig ECOG status, kontraindikasjon, forsikthetsreguler, autoimmun sykdom) (klinisk ekspert)
Delatakse i ulike kliniske studier	75	77	78	80	82	84	Ansliår at 20% pasienter er aktuelle for kliniske studier (klinisk ekspert)
<b>Aktuelle for 1. linje behandling</b>	<b>263</b>	<b>269</b>	<b>275</b>	<b>281</b>	<b>287</b>	<b>294</b>	
BRAF muterte høy tumor byrde: BRAF-hemmer (50%)	66	67	69	70	72	74	50% BRAF mutert - (høy tumorbyrde = 50%) Kilde: klinisk ekspert
BRAF muterte lav tumor byrde: ipilimumab /PD-1 hemmer (35%)	46	47	48	49	50	51	50% BRAF mutert - (lav tumorbyrde = 35%) Kilde: klinisk ekspert
BRAF muterte lav tumor byrde: kjemoterapi (15%)	20	20	21	21	22	22	50% BRAF mutert - (lav tumorbyrde =15%) Kilde: klinisk ekspert
BRAF negative: ipilimumab /PD-1 hemmer (85%)	112	114	117	119	122	125	50% BRAF negative - (85%) Kilde: klinisk ekspert
BRAF negative: kjemoterapi (15%)	20	20	21	21	22	22	50% BRAF negative - ikke egnet for ipilimumab (15%) Kilde: retningslinjer
<b>Aktuelle for ipilimumab /PD-1 hemmer:</b>	<b>158</b>	<b>161</b>	<b>165</b>	<b>169</b>	<b>172</b>	<b>176</b>	
<b>Aktuelle for 2. linje behandling</b>	<b>180</b>	<b>184</b>	<b>188</b>	<b>193</b>	<b>197</b>	<b>202</b>	48% ansliår å utgjøre populasjon egnet for 2. linje behandling. Kilde: MILEODY studien, 2012
Delatakse i kliniske studier	36	37	38	39	39	40	Ansliår ca 20% pasienter er aktuelle for kliniske studier i 2L Kilde: klinisk ekspert
BRAF muterte høy tumor byrde: ipilimumab /PD-1 hemmer (50%)	33	34	34	35	36	37	50% BRAF mutert - Kilde: klinisk ekspert
behandling med annet eks.: kjemoterapi, BRAF-h etc.	111	114	116	119	122	125	Estimat for annen type behandling
<b>Aktuelle for ipilimumab /PD-1 hemmer:</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	
<b>Totalt aktuelle for behandling ipilimumab /PD-1 hemmer:</b>	<b>190</b>	<b>195</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>208</b>	<b>213</b>	

### 6.1.2 Bakgrunn i salgstall og studiedata

Legemiddelverket har forsøkt å beregne antall pasienter aktuelle for behandling med PD-1 hemmer ved å se på antall norske pasienter som har vært inkludert i studier med PD-1 hemmere det siste året og salgstall for ipilimumab. Estimeringen er gjengitt i tabellen under.

**Tabell 22 Estimert antall pasienter aktuelle for behandling med PD-1 hemmer**

<i>Kliniske studier med pembrolizumab</i>	
KEYNOTE 002	5
KEYNOTE 006	19
<i>Kliniske studier med nivolumab</i>	
CA209-066	1
CA209-067	3
CA209-238	8
CA209-172	12
<i>Salgstall for Yervoy</i>	
Antall store pakker solgt	458
Gjennomsnitt doser per pasient	3,3
Estimert antall pasienter	139
CUP pembrolizumab	62
<b>Totalt antall pasienter</b>	<b>249</b>

Legemiddelverket mener at estimeringen har følgende svakheter:

- Estimering av antall pasienter basert på salgstall for ipilimumab er usikker. Det er antatt at det brukes 3,3 doser i gjennomsnitt per pasient, og at alle pasienter får en stor pakning.
- Estimeringen tar ikke hensyn til at en del pasienter vil kunne være aktuelle for kliniske studier og således ikke behandles med PD-1 hemmer
- Compassionate use (CUP) er et tilbud for pasienter som ikke har noe annet tilbud. I praksis betyr det pasienter som tidligere er behandlet og som har progrediert. Tidligere behandling kan være ipilimumab, BRAF hemmer osv. Det kan synes sannsynlig at dersom PD-1 hemmer blir tilgjengelig i 1.linje vil det være færre pasienter for behandling med PD-1 hemmer i 2.linje.

### 6.1.3 Konklusjon pasientberegninger

*Det synes sannsynlig at i overkant av 200 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med PD-1 hemmere i et etablert marked. Anslag fra kliniske eksperter er 180 – 250 pasienter årlig.*

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

## 6.2 Budsjettberegninger

Da produsentene av PD-1 hemmere har priset disse høyt vil kun små endringer i legemiddelpris og antall legemiddeldoser få store utslag i de budsjettmessige konsekvensene. Legemiddelverket har derfor estimert budsjettberegningene for behandling med PD-1 hemmere på to måter.

### 6.2.1 Bakgrunn i hovedanalyse fra MSD

MSD har gjort en budsjettkonsekvensanalyse basert på to scenarier. Et hvor PD-1 hemmere tas i bruk og et hvor PD-1 hemmere ikke tas i bruk. Legemiddelkostnader og administrasjonskostnader er inkludert. Budsjettkonsekvensene estimeres ved å beregne differansen mellom disse to scenarioene.

I tabellen under vises resultatet av analysen til MSD. Budsjettkonsekvensen er beregnet til knappe 100 millioner NOK i et etablert marked (år 5). Det er brukt godkjent maksimalpris for pembrolizumab og gjeldende LIS pris for ipilimumab. Videre er gjennomsnittlig legemiddelkostnad beregnet basert på vektfordelingen til pasientene i KEYNOTE-006 og gjennomsnittlig antall doser per pasient fra den helseøkonomiske modellen.

Nytt tilkaks vedtas innført						
Antall/ andel pasienter	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
Pembrolizumab	0	175	179	183	188	192
Ipilimumab	190	19	20	20	21	21
<b>total</b>	<b>190</b>	<b>195</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>208</b>	<b>213</b>

Nytt tilkaks vedtas ikke innført						
Antall/ andel pasienter	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
Pembrolizumab						
Ipilimumab	190	195	199	204	208	213
<b>total</b>	<b>190</b>	<b>195</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>208</b>	<b>213</b>

	Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)					
	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
<b>Pembrolizumab</b>						
Medikamentkostnad	0	218 440 459	223 464 590	228 604 276	233 862 174	239 241 004
Administrasjonskostnad	0	6 189 140	6 331 490	6 477 115	6 626 088	6 778 488
<b>Totalt</b>	<b>0</b>	<b>224 629 600</b>	<b>229 796 080</b>	<b>235 081 390</b>	<b>240 488 262</b>	<b>246 019 492</b>
<b>Ipilimumab</b>						
Medikamentkostnad	144 085 446	14 739 941	15 078 960	15 425 776	15 780 569	16 143 522
Administrasjonskostnad	2 240 737	229 227	234 500	239 893	245 411	251 055
<b>Totalt</b>	<b>146 326 183</b>	<b>14 969 168</b>	<b>15 313 459</b>	<b>15 665 669</b>	<b>16 025 979</b>	<b>16 394 577</b>
<b>total</b>	<b>146 326 183</b>	<b>239 598 768</b>	<b>245 109 540</b>	<b>250 747 059</b>	<b>256 514 242</b>	<b>262 414 069</b>

	Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)					
	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
<b>Pembrolizumab</b>						
Medikamentkostnad	0	0	0	0	0	0
Administrasjonskostnad	0	0	0	0	0	0
<b>Totalt</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Ipilimumab</b>						
Medikamentkostnad	144 085 446	147 399 411	150 789 597	154 257 758	157 805 686	161 435 217
Administrasjonskostnad	2 240 737	2 292 274	2 344 996	2 398 931	2 454 107	2 510 551
<b>Totalt</b>	<b>146 326 183</b>	<b>149 691 685</b>	<b>153 134 594</b>	<b>156 656 689</b>	<b>160 259 793</b>	<b>163 945 768</b>
<b>total</b>	<b>146 326 183</b>	<b>149 691 685</b>	<b>153 134 594</b>	<b>156 656 689</b>	<b>160 259 793</b>	<b>163 945 768</b>

BUDSJETT/RIKNING =	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nytt tilkaks vedtas innført	239 598 768	245 109 540	250 747 059	256 514 242	262 414 069
Nytt tilkaks vedtas ikke innført	149 691 685	153 134 594	156 656 689	160 259 793	163 945 768
<b>Totale merutgifter</b>	<b>89 907 083</b>	<b>91 974 946</b>	<b>94 090 370</b>	<b>96 254 448</b>	<b>98 468 301</b>

Legemiddelverket har hovedsakelig tre innvendinger til analysen fra MSD:

- Gjennomsnittlig antall doser med PD-1 hemmer per pasient vil være avhengig av forutsetninger i den helseøkonomiske modellen slik det er diskutert tidligere i rapporten. Endring av behandlingens lengde i den helseøkonomiske modellen vil også påvirke budsjettkonsekvensene.
- Antall doser for ipilimumab er satt til 3,7 i budsjettberegningene, mens den er 3,3 i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket mener at dosering i den helseøkonomiske modellen og i budsjettberegninger bør være lik, da dosering har betydning for effektresultater så vel som kostnader.
- MSD har antatt at 10 % av pasientene vil få behandling med ipilimumab istedenfor PD-1 hemmer, selv om PD-1 hemmere tas i bruk. På bakgrunn av resultatene fra KEYNOTE-006 mener Legemiddelverket at dette er lite sannsynlig.

Legemiddelverket har gjort egne beregninger med de tre endringene som er beskrevet over. Beregningene vises i tabellen under. Legemiddelverkets beregninger gir budsjettkonsekvenser på knappe 160 millioner NOK i et etablert marked (år 5).

## Nytt tiltak vedtas innført

Antall/ andel pasienter	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
Pembrolizumab	0	195	199	204	208	213
Ipilimumab	190	-	-	-	-	-
<b>total</b>	<b>190</b>	<b>195</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>208</b>	<b>213</b>

## Nytt tiltak vedtas ikke innført

Antall/ andel pasienter	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
Pembrolizumab	190	195	199	204	208	213
Ipilimumab	190	195	199	204	208	213
<b>total</b>	<b>190</b>	<b>195</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>208</b>	<b>213</b>

## Utgifter (årlige utgifter per pasient \* antall pasienter per år)

	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
<b>Pembrolizumab</b>						
Medikamentkostnad	0	269 679 579	275 882 210	282 227 501	288 718 733	295 359 264
Administrasjonskostnad	0	6 876 822	7 034 989	7 196 794	7 362 320	7 531 654
<b>Totalt</b>	<b>0</b>	<b>276 556 402</b>	<b>282 917 199</b>	<b>289 424 295</b>	<b>296 081 054</b>	<b>302 890 918</b>
<b>Ipilimumab</b>						
Medikamentkostnad	127 071 828	0	0	0	0	0
Administrasjonskostnad	2 240 737	0	0	0	0	0
<b>Totalt</b>	<b>129 312 565</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>total</b>	<b>129 312 565</b>	<b>276 556 402</b>	<b>282 917 199</b>	<b>289 424 295</b>	<b>296 081 054</b>	<b>302 890 918</b>

## Utgifter (årlige utgifter per pasient \* antall pasienter per år)

	År 0 (2015)	År 1 (2016)	År 2 (2017)	År 3 (2018)	År 4 (2019)	År 5 (2020)
<b>Pembrolizumab</b>						
Medikamentkostnad	0	0	0	0	0	0
Administrasjonskostnad	0	0	0	0	0	0
<b>Totalt</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Ipilimumab</b>						
Medikamentkostnad	127 071 828	129 994 480	132 984 353	136 042 993	139 171 982	142 372 938
Administrasjonskostnad	2 240 737	2 292 274	2 344 996	2 398 931	2 454 107	2 510 551
<b>Totalt</b>	<b>129 312 565</b>	<b>132 286 754</b>	<b>135 329 350</b>	<b>138 441 925</b>	<b>141 626 089</b>	<b>144 883 489</b>
<b>total</b>	<b>129 312 565</b>	<b>132 286 754</b>	<b>135 329 350</b>	<b>138 441 925</b>	<b>141 626 089</b>	<b>144 883 489</b>

## BUDSETTVIRKNING =

Nytt tiltak vedtas innført

Nytt tiltak vedtas ikke innført

Totale merutgifter

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nytt tiltak vedtas innført	276 556 402	282 917 199	289 424 295	296 081 054	302 890 918
Nytt tiltak vedtas ikke innført	132 286 754	135 329 350	138 441 925	141 626 089	144 883 489
Totale merutgifter	144 269 648	147 587 850	150 982 370	154 454 965	158 007 429

### 6.2.2 Bakgrunn i helseøkonomisk modell fra MSD

I hovedanalysen fra MSD er legemiddelkostnader beregnet ved å bruke gjennomsnittlig antall doser for hver pasient. Legemiddelverket er usikre på om dette i tilstrekkelig grad fanger opp pasientutvikling og dosedistribusjon. Hver pasient tilskrives her samtlige doser i et år. Legemiddelverket har derfor brukt den helseøkonomiske modellen til å beregne budsjettmessige konsekvenser. Denne har en kohortefunksjon som beregner totale kostnader. Legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for PD-1-hemmer og ipilimumab er inkludert. Det er kun førstelinjebehandling som beregnes da funksjonen ikke fanger opp sekvensiell behandling. Legemiddelverket har beregnet totalkostnad gjennom denne funksjonen basert på estimert pasientantall beskrevet over. Resultatet viste en budsjettkonsekvens på 170 millioner NOK i et etablert marked.

### 6.3 Konklusjon budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket mener budsjettkonsekvensene av å innføre PD-1-hemmere er usikre. Det er usikkerhet i pasientantall og beregninger av kostnader, spesielt med hensyn på behandlingens lengde.

*Basert på data og antagelser beskrevet over, antar Legemiddelverket at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk PD-1-hemmere til behandling av avansert melanom vil være om lag 150 millioner NOK per år i et etablert marked. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.*

## 7. DISKUSJON

Pembrolizumab har vist en klinisk relevant effekt for pasienter som ellers har en dårlig prognose, dvs. pasienter med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det er gjort en randomisert studie som direkte sammenligner pembrolizumab og ipilimumab. I KEYNOTE-006 har pembrolizumab vist lengre PFS og OS enn ipilimumab. Studien er gjennomført med god metodologi og overførbarheten av resultater fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at data i all hovedsak er begrenset til KEYNOTE-006. Foreløpig mangler det data som kan si noe om optimal behandlingsslengde og langtidseffekt av pembrolizumab.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant, og vurderer analyseresultatene til MSD som godt dokumenterte. Det er usikkerhet knyttet til flere av parameterne selv om de i utgangspunktet er plausibelt anslått. Dette gjelder først og fremst behandlingsslengde med pembrolizumab. Parametrisk estimering av PFS og OS utover oppfølgingsperioden i en klinisk studie vil også alltid innebære usikkerhet.

Med dagens pris og uten prisrabatt har pembrolizumab en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med ipilimumab på om lag 900 000 NOK. Legemiddelverket mener at pembrolizumab ikke er et kostnadseffektivt alternativ med gjeldende maksimalpris.

Legemiddelverket mener vi heller ikke kan konkludere med om PD-1-hemmere er kostnadseffektive på bakgrunn av de grenser for betalingsvilje som Beslutningsforum tidligere har benyttet. *Det er argumenter for at ICER-grense for legemidler som medfører store budsjettkonsekvenser bør være betydelig lavere enn de grensene som beslutningsforum tidligere har benyttet.* Dette fordi innenfor faste budsjetttrammer vil det for legemidler med store budsjettkonsekvenser ikke holde å dekke inn det nye tiltaket ved å redusere/kutte ut det minst kostnadseffektive eksisterende tiltak. Sykehusene må da dekke dette inn ved å redusere/kutte ut neste eksisterende tiltak på listen over de minst kostnadseffektive tiltakene osv. helt til man har dekket inn det nye tiltaket. Det vil si at det i teorien ikke vil være tilstrekkelig å sammenligne kostnadseffektivitet for PD-1-hemmer med ipilimumab alene da flere andre tiltak kan bli fortrent for å skape rom for PD-1 hemmere. I teorien vil ICER-grensen for *det siste* tiltaket som ikke kuttes ut være relevant sammenligningsgrunnlag for å definere kostnadseffektiviteten av PD-1-hemmere. Denne ICER kan være betydelig lavere enn de grensene som beslutningsforum har benyttet seg av til nå.

Det må påpekes at *denne vurderingen er avgrenset til bruk av PD-1 hemmer i monoterapi til pasienter med avansert melanom.* Det pågår en studie av nivolumab og ipilimumab i kombinasjon hos tidligere ubehandlede pasienter med avansert melanom. Det pågår også flere studier med PD-1-hemmere ved en rekke andre kreftsykdommer. *Bruk av PD-1 hemmere i kombinasjonsbehandling og ved andre kreftsykdommer er ikke en del av denne vurderingen.*



PD-1 hemmeren nivolumab (Opdivo) er også nylig blitt godkjent. Virkningsmekanismen for pembrolizumab og nivolumab er lik. Det er ikke gjort studier som direkte sammenligner nivolumab og pembrolizumab. Legemiddelverket har gjort en indirekte sammenlikning (ITC) av pembrolizumab og nivolumab basert på publiserte studiedata fra KEYNOTE-006 og CheckMate 067 (18). CheckMate 067 er en direkte sammenlikning av nivolumab og ipilimumab. Analysene er gjort frekventistisk ved bruk av Buchermetoden i Stata 13 (19, 20). ITC er gjort for PFS og ORR. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i PFS og ORR mellom pembrolizumab og nivolumab. For PFS var hasard ratio (HR) for pembrolizumab vs. nivolumab fra ITC 1,018 med 95 % KI 0,713 – 1,452. *På bakgrunn av de kliniske dataene som finnes i dag, mener Legemiddelverket det ikke er grunnlag for å si at den ene PD-1-hemmeren er bedre enn den andre når det gjelder behandlingseffekt eller bivirkninger.* De kliniske ekspertene støtter også dette synet.

Det er imidlertid forskjeller mellom pembrolizumab og nivolumab når det gjelder doseringsintervall og tilgjengelige pakningsstørrelser. Dette påvirker behandlingskostnadene. Pembrolizumab doseres 2 mg/kg i løpet av 30 minutter hver 3. uke og nivolumab doseres 3 mg/kg i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Administrasjonskostnader vil derfor være lavere for pembrolizumab enn for nivolumab. På den annen side kommer nivolumab i to pakningsstørrelser mens pembrolizumab kommer i en pakningsstørrelse. For nivolumab kan det derfor være lettere å tilpasse antall pakninger til pasientens vekt og dermed redusere legemiddelsvinn.

## 8. KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at pembrolizumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens maksimalpris grunnet følgende:

1. ICER er for høy
2. Budsjettkonsekvenser er høye
3. Kombinasjonen av 1. og 2.

Legemiddelverket mener at MSD har priset pembrolizumab høyt. Siden hver dose er så kostbar, er behandlingens lengde viktig for kostnadseffektiviteten. Det finnes hverken studiedata eller klinisk erfaring på optimal behandlingens lengde. Legemiddelverket mener det er viktig å gi klinikere handlingsrom til å behandle pasienter så lenge det er observert en klinisk fordel og i tråd med godkjent preparatomtale. Behandlingsstopp etter 2 år kan være etisk vanskelig.

*Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på pembrolizumab. Se vedlegg 1.*

Statens legemiddelverk, 03-11-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)  
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef

## REFERANSER

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94. Epub 2015/02/11.
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne melanomer Helsedirektoratet; 2015; Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/681/Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%20IS%202238%20230215%20.pdf>.
3. Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Krefregisteret; 2015; Available from: [http://www.krefregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN\\_2013\\_web.pdf](http://www.krefregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN_2013_web.pdf).
4. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
5. Preparatomtale Keytruda. Statens legemiddelverk; 2015; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).
6. Prosjektplan: Legemidler ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/prosjekter/legemidler-ved-inoperabel-eller-metastatisk-malignt-melanom>.
7. Keytruda: EPAR - Public assessment report. 2015.
8. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):908-18. Epub 2015/06/28.
9. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2521-32. Epub 2015/04/22.
10. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;23(2):431-42. Epub 2013/08/27.
11. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3635-48. Epub 2001/08/16.
12. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108. Epub 1997/11/21.
13. Yervoy (ipilimumab) hälsoekonomiskt kunskapsunderlag (utvärderad indikation). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2014; Available from: [http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-yervoy\\_forsta\\_linjen.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-yervoy_forsta_linjen.pdf).

14. Keytruda (pembrolizumab). Underlag för beslut i landstingen. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2015; Available from: <http://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda/>.
15. Melanoma (unresectable, metastatic, ipilimumab naive) - pembrolizumab [ID801]. National Institute for Health and Care Excellence; [updated 09 October 2015]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag505/documents>.
16. Legemiddeløkonomisk vurdering. Ipilimumab (Yervoy) til behandling av avansert malignt melanom hos voksne som er tidligere behandlet. Statens legemiddelverk; 2012; Available from: [http://legemiddelverket.no/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Yervoy\\_maligntmelanom\\_2012.pdf](http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Yervoy_maligntmelanom_2012.pdf).
17. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk; 2015; Available from: [http://legemiddelverket.no/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/soeknad\\_om\\_refusjon/retningslinjer\\_for\\_legemiddeløkonomiske\\_analyser/Sider/default.aspx](http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Sider/default.aspx).
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):23-34. Epub 2015/06/02.
19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91. Epub 1997/06/01.
20. Miladinovic B, Hozo I, Chaimani A, Djulbegovic B. Indirect treatment comparison. *Stata Journal*. 2014;14(1):76-86.

## **VEDLEGG 1 NY LIS-PRIS FOR PEMBROLIZUMAB – OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING**

LIS har vært i forhandling med MSD om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på [REDACTED] på GIP nivå. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for pembrolizumab endres.

**I den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpriser blir merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår i underkant av [REDACTED] NOK. Merkostnaden per vunnet leveår blir om lag [REDACTED] NOK.**

**Legemiddelverket anser behandling med pembrolizumab for å være i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling.**

Legemiddelverket er informert om at nye indikasjoner for pembrolizumab kan påvirke prisen. I tillegg har LIS et årlig anbud på legemidler til behandling av ulike typer kreft, og det vurderes som sannsynlig at pembrolizumab kan innlemmes i dette.

Med bakgrunn i dette har Legemiddelverket vurdert budsjettkonsekvenser for den første tiden dersom pembrolizumab tas i bruk. Beregninger viser:

- **En legemiddelkostnad på ca [REDACTED] mill NOK i det første året dersom pembrolizumab blir innført**
- **En legemiddelkostnad på ca [REDACTED] mill NOK i de første 10 mnd dersom pembrolizumab blir innført**

I den grad pembrolizumab brukes i stedet for ipilimumab, blir budsjettkonsekvensene den første tiden lavere.

## VEDLEGG 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved

intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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



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

### **VEDLEGG 3 KOMMENTARER FRA MSD**

Ingen kommentarer fra MSD til den endelige rapporten.