

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_099

Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06-11-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk med hensyn 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Libtayo (cemiplimab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Libtayo i henhold til bestilling ID2018_099: Cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Sanofi.

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.

På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet. Ved vurdering av tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, må det tas hensyn til at lavere krav til dokumentasjon kan aksepteres.

Pasientgrunnlag i Norge

Kutant plateepitelkarsinom (cSCC) er den nest vanligste formen for ikke-melanom hudkreft etter basalcellekarsinom, og det diagnostiseres over 2000 nye tilfeller av sykdommen i Norge hvert år. De fleste tilfellene av tilstanden vil kunne kureres med kirurgi og/eller strålebehandling. I et mindretall av tilfellene har sykdommen nådd et avansert stadium som ikke kan behandles med kurativ kirurgi og/eller strålebehandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med anslår at om lag 15–25 nye pasienter med metastatisk eller lokalavansert cSCC er aktuelle for behandling med cemiplimab hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling har generelt høy sykdomsbyrde, med blant annet behandlingskrevende smerter og

tumorsår, og ernæringsvansker. Pasientene har i tillegg vesentlig redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen, som følge av blant annet behandlingsrelatert overdødelighet og fortsatt residivfare.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at cSCC for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi bestående av cisplatin og 5-fluoruracil (5-FU) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen offentlige behandlingsretningslinjer for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC i Norge, og behandlingen må tilpasses hver enkelt pasient på bakgrunn av alder, allmenntilstand, komorbiditet, nyrefunksjon m.m.

For yngre pasienter (<70–75 år) i god allmenntilstand er kjemoterapi bestående av cisplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) et aktuelt behandlingsalternativ. For pasienter som vurderes å ikke tåle denne behandlingen vurderes ukedoser med metotreksat eller cetuximab som aktuelle behandlingsmuligheter.

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt og sikkerhet for cemiplimab til behandling av lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling er vist i den åpne, énarmete studien EMPOWER. Studien omfattet tre grupper pasienter med mcSCC eller lacSCC, som fikk to ulike doseringsregimer og behandlinglengder av cemiplimab. Ved siste tilgjengelige datakutt (median oppfølgingstid på 15,7 måneder) var median PFS for de tre studiegruppene samlet 18,4 måneder (95 % KI: 10,3, 24,3). OS-resultatene fra studien er fortsatt umodne, og median OS var på tidspunktet for siste datakutt ikke nådd. Estimert sannsynlighet for overlevelse etter 12 og 24 måneder for alle gruppene i studien samlet var henholdsvis [redacted] og 73,3 % (95 % KI: 66,1, 79,2)

EMPOWER-studien inkluderte ingen komparatorarm, og relativ effekt er derfor basert på en justert indirekte sammenligning (*Simulated Treatment Comparison*, STC) mellom cemiplimab og kjemoterapi (cisplatin/5-FU). Analysen er basert på et lite antall pasienter, og det er ikke justert for alle relevante forskjeller mellom pasientgruppene. Det ser ut til at cemiplimab har en betydelig mereffekt sammenlignet med kjemoterapi, men på bakgrunn av den indirekte analysen er det ikke mulig å sannsynliggjøre *hvor mye bedre* effekten av cemiplimab er sammenlignet med kjemoterapi.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene i EMPOWER-studien var fatigue, diare, kvalme, kløe/utslett, hoste og forstoppelse. Av immunrelaterte bivirkninger var de vanligste hypothyreidisme, pneumonitt, immunrelaterte bivirkninger i hud, hypertyroidisme og hepatitt. Den observerte bivirkningsprofilen til cemiplimab korresponderer generelt med det som forventes av andre legemidler av typen PD1-hemmere.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert firmaets innsendte analyse, og forutsetninger for denne. Det er særlig den indirekte sammenligningen som er grunnlaget for at vi ikke har beregnet en egen hovedanalyse. Vår eksplorative analyse er basert på firmaets base case. Vi har imidlertid gjort noen endringer:

- OS-ekstrapolering: Weibull funksjon i kjemoterapiarm i stedet for Gompertz
- Aldersjustering: Oppdaterte SSB tall og normtallene til Stavem et al, jf. Legemiddelverkets retningslinjer
- Cemiplimab, sykluskostnad: Maks AUP uten mva.
- Påfølgende behandling, etter sykdomsprogresjon: En andel pasienter mottar påfølgende behandling
- Oppfølgingskostnader, før sykdomsprogresjon: Avtagende behov, modelleres med stopp etter 5 år
- Kostnader til administrering av infusjon, sykepleier, og livets slutfase er oppdatert i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Merkostnad for cemiplimab i den eksplorative analysen er 644 039 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 458 651 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket har gjort flere scenarioanalyser for å belyse usikkerheten i den helseøkonomiske analysen. Scenarioanalysene viser at resultatene i den eksplorative analysen kan være både under- og overestimert. For eksempel, ved å legge til grunn ujusterte (naive) effektdata i stedet for STC-justerte effektdata øker IKER til 769 000 NOK/QALY. I et scenario hvor behandlingseffekten av cemiplimab gradvis avtar i perioden fra 50–70 måneder etter behandlingsstart synker IKER til 587 000 NOK/QALY. I et scenario hvor kostnader knyttet til sårstell for potensielle langtidsoverlevende avtar etter 5 år synker IKER til 547 000 NOK/QALY. De følgende analysene er ikke rangert, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere hvilke av analysene som er mest sannsynlige.

Sanofis base case analyse avviker fra Legemiddelverkets eksplorative analyse. Resultatene i Sanofis analyse er 485 589 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 340 416 NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med cemiplimab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 42,3 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Det mangler en direkte sammenligning av effekt mellom cemiplimab og kjemoterapi. De indirekte sammenligningene er mer usikre enn de vi vanligvis aksepterer. Dette er fordi det er så få pasienter i den underliggende studien og sammenligningen er justert for kun få av relevante forskjeller mellom pasientgruppene.

Cemiplimab ser ut til å ha en god effekt på de aktuelle pasientene, men fordi den indirekte sammenligningen er så usikker, kan vi ikke sannsynliggjøre hvor mye bedre effekten av cemiplimab er. Andre viktige usikkerhetsmomenter inkluderer varighet av behandlingseffekten til cemiplimab og i hvilken grad potensielle langtidsoverlevende har behov for vedvarende sårstell.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å beregne et hovedscenario. Vi har gjort eksplorative analyser og vi har testet usikkerheten i sensitivitets- og ytterligere scenario-analyser. De følgende analysene er ikke rangert, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere hvilke av analysene som er mest sannsynlige.

Den eksplorative analysen følger forutsetningene fra Sanofis hovedanalyse der den indirekte sammenligningen er en justert STC. Den indirekte sammenlikningen er den beste av de som firmaet har levert inn, men det er nettopp dette anslaget på relativ effekt som er særlig usikkert og som har for store mangler til å gi pålitelig anslag på relativ effekt.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 KUTANT PLATEEPITELKARSINOM	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 BEHANDLING AV KUTANT PLATEEPITELKARSINOM.....	14
1.4.1 <i>Behandling med cemiplimab</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
1.4.4 <i>Behandling med cisplatin</i>	15
1.4.5 <i>Behandling med 5-fluorouracil (5-FU)</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC)	20
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	30
3.4 UTFALLSMÅL	31
3.4.1 <i>Effekt</i>	31
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	40
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	48
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	48

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	50
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	50
4.2	RESULTATER	57
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	57
4.2.2	<i>Legemiddelverkets beregninger</i>	57
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	59
4.2.3	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	63
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	64
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	65
	REFERANSER	68
	APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC) MED PLATINUM-BASERT KJEMOTERAPI ELLER BSC71	
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	79
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER	83
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	83
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	83
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad</i>	84
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	86
	6.1.2 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	87
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	88

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2018_099: Cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Sanofi
Preparat:	Libtayo
Virkestoff:	Cemiplimab
Indikasjon:	Libtayo som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
ATC-nr:	L01XC33
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-11-2019
Klinikere kontaktet for første gang	29-01-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-03-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	31-01-2020 (1) 27-04-2020 (2) 11-05-2020 (3) 27-05-2020 (4) 05-06-2020 (5)
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25-03-2020 (1) 08-05-2020 (2) 22-06-2020 (4) 03-07-2020 (3, 5)
Rapport ferdigstilt:	06-11-2020
Saksbehandlingstid:	354 dager hvorav 118 dager i påvente av ytterligere dokumentasjon fra legemiddelfirma, inkludert oppdatert ITC og helseøkonomisk modell. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 236 dager.
Saksutredere:	Marthe Sunde Malene Nerland Ania Urbaniak Einar Andreassen Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Marianne Brudøy Elin Hallan Naderi
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

5-FU	5-fluoruracil
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Støttebehandling – best supportive care
CR	Komplett respons
cSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma (kutant plateepitelkarsinom)
DCO	Data cut-off
DIC	Deviance information criterion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EPAR	Europeisk offentlig utredningsrapport
ESS	Effektiv utvalgsstørrelse
HNSCC	Head and neck cutaneous squamous cell carcinoma (hode-hals-plateepitelkarsinom)
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRP	International reference pricing
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
lacSCC	Lokalavansert kutant plateepitelkarsinom
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MAIC	Matched adjusten indirect comparison
mcSCC	Metastatisk kutant plateepitelkarsinom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMSC	Ikke-melanom hudkreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert sykdom
PDT	Fotodynamisk terapi
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
Q2W	Hver 2. uke
Q3W	Hver 3. uke
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SLR	Systematisk litteratursøk

STC	Simulated treatment comparison
TNM	Tumor/Node/Metastatisk
TTD	Tid til behandlingsavslutning

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes de tre prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

Cemiplimab fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i juni 2019. Preparatet fikk innvilget en såkalt betinget MT, som medfører at MT-innehaver Sanofi i løpet av 2022–2023 er forpliktet til å sende inn ytterligere data fra den pågående fase II-studien EMPOWER. Formålet med dette er å både stadfeste effekt- og sikkerhetsprofilen til cemiplimab, samt å undersøke biomarkører for å bekrefte at pasientens nivå av PD-L1-uttrykk ikke er prediktivt for effekt (1).

I den innsendte dokumentasjonen er cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi og støttebehandling («best supportive care» - BSC) i en kostnad-per-QALY-analyse.

1.2 KUTANT PLATEEPITELKARSINOM

Hudkreft deles ofte inn i melanom (føflekkreft) og non-melanom hudkreft. Kutant plateepitelkarsinom (cSCC) er en av krefttypene under non-melanom hudkreft, og utgår fra basalcellelaget i epidermis, altså det ytterste hudlaget. cSCC er den nest vanligste formen for non-melanom hudkreft etter basalcellekarsinom, og utgjør om lag 20 % av alle tilfeller av denne sykdomsgruppen (2). Kutane plateepitelsvulster kan sitte hvor som helst på kroppen, men er vanligvis lokalisert på steder som er utsatt for sol: hode, nakke, legger og underarmer (3). Lys hudtype og kumulert eksponering for sol er risikofaktorer for utvikling av plateepitelkarsinom i hud (4). En gruppe som har økt risiko for utvikling av cSCC er pasienter som har mottatt organtransplantasjon. Mekanismen bak dette er ikke fullstendig klarlagt, men det er en generell aksept om at immundempende medisiner som brukes for toleranse av det transplanterte organet spiller en stor rolle (5). Forekomsten øker med økende alder, og tall fra Kreftregisteret viser at non-melanom hudkreft (eksklusive basalcellekarsinom) har den høyeste medianalderen ved diagnosetidspunktet – 79 år (6).

Prognose

Pasienter med cSCC har generelt gode prognoser, med en 5-års relativ overlevelse på rett over 90 % (6, 7). En liten andel av pasientpopulasjonen med cSCC har imidlertid aggressiv sykdom som har spredt seg til dypere hudlag eller omkringliggende strukturer (lokalavansert sykdom), eller har fjernmetastatisk sykdom som har spredt seg til lymfeknuter og/eller andre organer (lunge, lever, skjelett). Mange av disse pasientene er ikke aktuelle for kurativ behandling med kirurgi og/eller strålebehandling, og har således vesentlig dårligere prognose enn den øvrige pasientpopulasjonen (4).

For pasienter med metastatisk sykdom er prognosen over tid svært dårlig. Pasienter med metastaser til regionale lymfeknuter har en tiårsoverlevelsesrate på under 20 %. Ved fjernmetastaser er tiårsoverlevelsesraten på under 10 % (8). Non-melanom hudkreft forårsaket 49 dødsfall i Norge i 2017.

Pasientpopulasjon i Norge

Kreftregisterets rapport «Cancer in Norway» viser at det i 2018 var 2461 nye tilfeller av non-melanom hudkreft (eksklusive basalcellekarsinom) i Norge, hvorav cSCC utgjorde de fleste tilfellene. Siden Kreftregisterets forrige femårsperiode 2009-2013 har non-melanom hudkreft hatt økende forekomst hos både kvinner og menn, med en økt insidensrate på 20 % for begge kjønn (6).

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 15–25 nye pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC hvert år vil være aktuelle for behandling med cemiplimab i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling har generelt høy sykdomsbyrde, med blant annet behandlingskrevende smerter og tumorsår, og ernæringsvansker. Pasientene har i tillegg vesentlig redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. Nærmere redegjørelse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad for pasienter som i dag behandles med kjemoterapi tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

1.4 BEHANDLING AV KUTANT PLATEEPITELKARSINOM

1.4.1 Behandling med cemiplimab

- *Indikasjon*
Behandling (monoterapi) av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
- *Virkningsmekanisme*
Cemiplimab er et monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2 potenserer cemiplimab T-celleresponser, inkludert anti-tumoresponser.
- *Dosering*
Cemiplimab doseres med 350 mg hver 3. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene som er blitt observert ved behandling med cemiplimab er hypotyreose, pneumonitt, hudbivirkninger, hypertyreose og hepatitt.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med cemiplimab, henvises det til preparatomtalen (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer eller pakkeforløp for non-melanom-hudkreft.

Behandling av laSCC og mcSCC i pasienter som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling

Årsaker til at pasienter med la/mcSCC er uegnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandlingen er blant annet:

- Omfattende utbredelse av primær tumor, i den grad at radikal kirurgi ikke er teknisk mulig, og at et strålefelt i kurative doser vil bli for omfattende.
- Residiv (tilbakefall av tumor) i et tidligere operert og strålebehandlet område.
- Fjernmetastatisk sykdom.
- Høy alder eller komorbiditet, som vanskeliggjør gjennomføring av strålebehandling eller narkose i forbindelse med kirurgi.

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er kjemoterapi bestående av cisplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) et aktuelt behandlingsalternativ for yngre pasienter (<70–75 år) i god allmenntilstand. For pasienter som vurderes å ikke tåle denne behandlingen vurderes både ukedoser med metotreksat og behandling med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-hemmeren cetuximab som

en aktuelle behandlingsmuligheter. Cetuximab vurderes også for pasienter som er organtransplanterte eller som har progrediert under behandling etter behandling med metotreksat.

1.4.3 Komparator

Til denne metodevurderingen har Sanofi levert en helseøkonomisk analyse med mulighet til å velge mellom to ulike komparatorer: kjemoterapi bestående av cisplatin/5-FU og BSC.

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator i en metodevurdering som hovedregel være det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis legemidlet som vurderes tas i bruk (9). Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter, herunder cisplatin/5-FU, metotreksat og cetuximab. I klinisk praksis vil valg av behandling for den enkelte pasient avhenge av flere faktorer, inkludert pasientens alder, allmenntilstand, komorbiditeter og transplantasjonsstatus.

Legemiddelverket mener det ikke er entydig hvilket av aktuelle aktive behandlingsalternativene som er mest benyttet i klinisk praksis. Legemiddelverket godtar kjemoterapibehandling med cisplatin/5-FU som komparator i denne metodevurderingen. Det er behandlingsalternativet som i hovedsak vil fortrenge dersom cemiplimab innføres i norsk klinisk praksis.

1.4.4 Behandling med cisplatin

- *Indikasjon*
Indisert ved behandling av en rekke maligniteter og sykdomsstadier, inkludert avansert eller metastatisk skvamøst cellekarsinom i hode og nakke.
- *Virkningsmekanisme*
Platinaholdig cytostatikum. Hemmer DNA-syntesen i celler ved å danne krysskoblinger innad i og mellom DNA, som fører til celledød.
- *Dosering*
Dosering avhenger av primærsykdom, forventet reaksjon og om cisplatin brukes som mono- eller kombinasjonsterapi. Generelt vil dosen variere fra 15–120 mg/m², avhengig av doseringshyppighet.
- *Bivirkninger*
De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med cisplatin inkluderer leukopeni, trombocytopeni, anemi, anoreksi, kvalme, brekninger, diaré, nedsatt hørsel, nyresvikt, nefrotoksisitet, hyperurikemi og feber. Alvorlige toksiske effekter på nyrer, benmarg og ører er rapportert hos opptil 1/3 av pasienter som fikk en enkeltdose cisplatin

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med cisplatin, henvises det til preparatomtalen (10).

1.4.5 Behandling med 5-fluorouracil (5-FU)

- *Indikasjon*

Indisert ved behandling av en rekke maligniteter og sykdomsstadier hos voksne, inkludert lokalt residiverende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals.

- *Virkningsmekanisme*

Cytostatikum, pyrimidinanalog. 5-FU virker som en antimetabolitt til uracil. Etter intracellulær konvertering forstyrrer det syntesen av DNA ved å blokkere konverteringen av deoksyuridylylsyre til tymidylylsyre vha. cellulær enzyntymidylatsyntetase.

- *Dosering*

Brukes fortrinnsvis i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin. 5-FU-dosen varierer mellom 600-1200 mg/m² kroppsoverflate pr. dag som kontinuerlig i.v. infusjon over flere dager og gjentas syklisk, avhengig av regimet.

- *Bivirkninger*

Svært vanlige bivirkninger ved behandling med 5-FU inkluderer benmargssuppresjon, nøyтроpeni, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose, anemi, pancytopeni, mukositt, anoreksi, diaré, kvalme, oppkast, iskemiske EKG-abnormaliteter, håravfall, infeksjoner m.m.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med 5-fluorouracil, henvises det til preparatomtalen (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Cemiplimab fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) 28. juni 2019 som monoterapi til behandling av voksne pasienter med la/mcSCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelsen for cemiplimab var den åpne, multisenter fase II-studien EMPOWER-CSCC-1 (12), med støtte i data fra fase I-studien R2810-ONC-1423. Ettersom EMPOWER-CSCC-1 (heretter omtalt som EMPOWER) er en énarmet studie har Sanofi derfor utført en indirekte sammenlikning (ITC) for å dokumentere relativ effekt (se kapittel 2.2). Sanofi har utført et systematisk litteratursøk for å identifisere studier som kan dokumentere effekten ved behandling med komparator (se Appendiks 1).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket anser den pågående studien EMPOWER (NCT02760498) som den mest relevante kliniske studien for denne metodevurderingen. Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
R2810-ONC-1540; NCT02760498 EMPOWER-CSCC 1 Åpen, multisenter fase II-studie (13)	(n=193) Pasienter med mcSCC eller lacSCC som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	Gruppe 1 (mcSCC): Cemiplimab 3 mg/kg i.v. over 30 minutter Q2W i opptil 96 uker (n=59). Gruppe 2 (lacSCC): Cemiplimab 3 mg/kg i.v. over 30 minutter Q2W i opptil 96 uker (n=78). Gruppe 3 (mcSCC): Cemiplimab 350 mg i.v. over 30 minutter Q3W i opptil 54 uker (n=56).	Ingen	ORR	ORR /R DoR PFS OS CR rate Sikkerhet og tolerabilitet PK Immunogenisitet, Livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30.
R2810-ONC-1423; NCT02383212 Åpen, multisenter fase I-studie (13).	N=26 Pasienter med solide tumorer. Inkluderer en expansion cohort med pasienter med: - mcSCC (n=16) - lacSCC (n=10) som ikke var aktuelle for kirurgi. Kombinert	Gruppe 1 (mcSCC): cemiplimab 3 mg/kg Q2W i opptil 48 uker. Gruppe 2 (lacSCC): cemiplimab 3 mg/kg Q2W i opptil 48 uker.	Ingen	Sikkerhet og tolerabilitet	DoR PFS OS Toksisitet

Forkortelser: mcSCC=metastatisk kutant plateepitelkarsinom; lacSCC=lokalavansert kutant plateepitelkarsinom; i.v.=intravenøst; Q2W=hver 2. uke; Q3W=hver 3. uke; ORR=overall response rate; DoR=duration of response; OS=overall survival; PFS=progression free survival; CR=complete response; PK=farmakokinetikk; EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Pågående studier

Sanofi opplyser om følgende pågående studier:

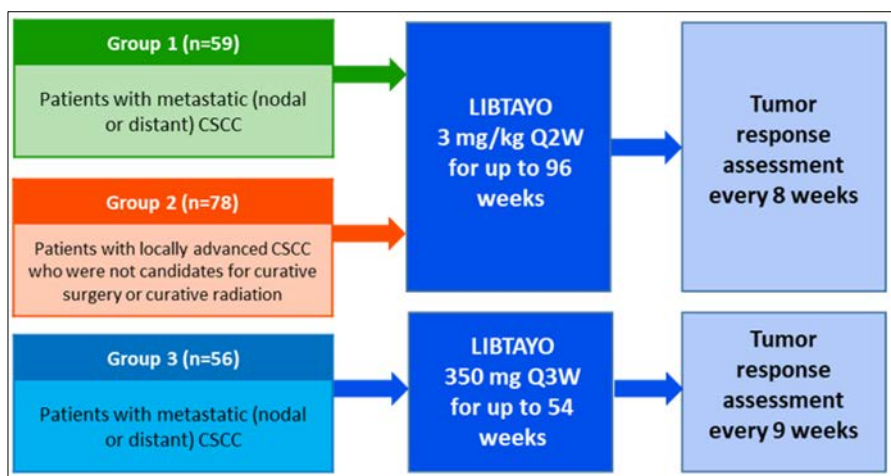
- NCT03889912: Fase I-studie uten komparator som undersøker sikkerhet og tolerabilitet for intrasjional injeksjon av cemiplimab hos pasienter med tilbakevendende cSCC
- NCT03969004: Placebokontrollert studie som undersøker sykdomsfri overlevelse blant pasienter med høyrisiko cSCC etter behandling med adjuvant cemiplimab etter kirurgi og stråleterapi.
- NCT03836105: Cemiplimab Survivorship Epidemiology (CASE), en observasjonsstudie som blant annet undersøker OS og livskvalitet hos pasienter som har startet, eller planlegger å starte, behandling med cemiplimab.
- NCT04050436: Randomisert, kontrollert, åpen fase II-studie som sammenlikner ORR ved cemiplimab som monoterapi mot cemiplimab i kombinasjon med legemidlet RP1 hos pasienter med avansert cSCC.
- NCT03916627: Fase 2-studie uten komparator som undersøker ORR for cemiplimab som gis i forkant av kirurgi hos pasienter med avansert, resektabelt cSCC på hode/hals.

Utover dette pågår fortsatt oppfølging av pasientene i fase II-studien EMPOWER.

Innsendt klinisk dokumentasjon

EMPOWER

Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på en ITC hvor effektdata fra EMPOWER danner grunnlaget for effektestimatene for cemiplimab. EMPOWER var en énarmet, åpen, ikke-randomisert, multisenter, fase II-studie som undersøkte effekten ved bruk av cemiplimab som monoterapi til behandling av pasienter med mcSCC og lacSCC. Studiepopulasjonen i EMPOWER var fordelt på tre ulike behandlingsgrupper, hvor gruppe 1 og 3 bestod av pasienter med mcSCC. Det ble rekruttert pasienter til gruppe 3 på et senere tidspunkt enn til de to andre gruppene, som medfører både at pasienter med mcSCC ikke ble randomisert mellom gruppe 1 og 3, samt at det er kortere oppfølgingstid for gruppe 3 sammenlignet med gruppe 1 og 2. Det ble benyttet ulike doseringsregimer og behandlingsslengder i de ulike gruppene i studien, hvor pasientene i gruppe 1 og 2 fikk administrert cemiplimab 3mg/kg kroppsvekt hver 2. uke i inntil 96 uker, mens pasientene i gruppe 3 fikk en flat dose på 350mg cemiplimab administrert hver 3. uke i inntil 54 uker. Studiedesignet i EMPOWER er oppsummert i figuren under.



Figur 1: Studiedesign i EMPOWER.

Samlede («pooled») data fra alle tre grupper i EMPOWER danner grunnlag for input av populasjonskarakteristika, behandlingslengde, effekt, sikkerhet og livskvalitet ved behandling med cemiplimab i den innsendte helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er krevende å bruke data fra EMPOWER-studien til å informere en helseøkonomisk analyse. EMPOWER inkluderte ingen komparatorarm og var dermed heller ikke randomisert, og vurdering av relativ effekt av behandling med cemiplimab sammenlignet med relevant komparator må derfor baseres på indirekte sammenligning. I seg selv medfører dette en grunnleggende grad av betydelig usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

EMPOWER inkluderte i alt tre grupper pasienter med mcSCC (gruppe 1 og 3) og lacSCC (gruppe 2). Pasientene i gruppe 1 og 3 fikk noe ulikt doseringsregime enn gruppe 3, både med hensyn til dosering, administrasjonshyppighet og maksimal behandlingslengde. Ettersom resultatene fra alle tre gruppene i studien brukes samlet, kan dette ha innvirkning på modellering av både effekt og intervensjon. Legemiddelverket vil også påpeke at oppfølgingstiden i studien er relativt kort, som igjen medfører at overlevelsedata fra studien fortsatt er umodne.

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC)

En indirekte sammenligning (ITC) av cemiplimab vs platinum-basert kjemoterapi eller BSC ble levert (se Appendiks 1 for detaljer). Ettersom Legemiddelverket har vurdert at platinum-basert kjemoterapi er relevant komparator i denne metodevurderingen (se kapittel 1.4.3), er det kun ITC mot denne komparatoren som beskrives og vurderes under.

Innsendt ITC inkluderer analyser utført med de populasjonsjusterte metodene *Simulated Treatment Comparison* (STC) og *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC), samt en naiv (ujustert) sammenligning mellom behandlingene. Resultatene fra innsendt ITC viste forbedret OS for cemiplimab sammenlignet med platinumbasert kjemoterapi. Det var også en positiv trend for cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi når det gjelder PFS, men denne var ikke statistisk signifikant. Cemiplimab ser ikke ut til å påvirke ORR. Fordelen med cemiplimab ser ut til å være større når pasientegenskapene er tilpasset komparatorens populasjon via STC og MAIC.

Legemiddelverkets vurdering av ITC

Sammenligning med platinum-basert kjemoterapi

Effektivitetsdataene for platinum-basert kjemoterapi ble hentet fra Jarkowski 2016, den eneste relevante studien som ble identifisert i det systematiske litteratursøket (SLR). Dette er en liten observasjonsstudie med 25 pasienter diagnostisert med cSCC fra januar 2001 til januar 2011 ved ett senter i USA. Dataene er både mye eldre enn i cemiplimab-studiene og mer modne med en median oppfølgingstid på 42,8

måneder mot cemiplimabs 15,7 måneder (fase II, DCO 11. okt 2019) og 31,7 måneder (fase I, DCO april 2019).

Alle de tre utfallsmålene ORR, PFS og OS ble rapportert i *Jarkowski et. al.* 2016. Definisjonen av respons var i Jarkowski-studien basert på WHO's kriterier for respons. I EMPOWER brukte de RECIST 1.1 for å definere respons. At det er to ulike definisjoner kan påvirke sammenligningen:

- Delvis respons (PR): WHO-kriteriene er strengere og krever > 50 % forsvinning av all kjent sykdom. RECIST krever > 30 %. Dette kan gi en skjevhet til fordel cemiplimab.
- Progrediert sykdom (PD): RECIST er strengere og PD defineres som minst 20 % økning i summen av diameter av alle mållesjoner. WHO definerer PD som > 25% økning i summen av lengste dimensjon av en eller flere lesjoner. Dette kan gi en skjevhet til fordel for kjemoterapi.

Både WHO og RECIST anser en oppdagelse av nye lesjoner som PD. Mangelen på en formell vurderingsplan i *Jarkowski et. al.* kan også være en kilde til overvurderinger av PFS.

Bare 18/25 pasienter i *Jarkowski et. al.* 2016 fikk platinum-basert kjemoterapi, og pasientegenskaper ble ikke rapportert separat for denne undergruppen. I stedet var populasjonsjusterte indirekte sammenligninger basert på pasientegenskaper fra hele kohorten (n=25). Dette er en viktig begrensning for STC og MAIC da disse metodene er avhengige av at alle viktige pasientkarakteristikker blir brukt i den statistiske modellen. I innsendt STC ble to ulike regresjonsmodeller tilpasset pasientdata fra cemiplimabstudiene: en primærmodell og en utvidet modell. Sanofi inkluderte bare to prognostiske faktorer som kovariater i primærmodellen: sykdomsstatus (IaSCC vs mSCC) og tumorlokalisering (hode og hals, overkropp, ekstremiteter). Resultatene fra den utvidede modellen med to ekstra variabler (kjønn og tidligere systematiske terapier) ble ikke brukt i kostnadseffektivitetsanalysen. Viktige prognostiske faktorer som immunstatus, tumorgrad, ECOG eller tidligere strålebehandling kunne ikke justeres for.

Sanofi valgte STC-resultater til sitt base case, da MAIC-resultatene ble drevet av et lite antall pasienter, se appendiks 1 for nærmere beskrivelse.

Oppsummering

Legemiddelverket mener at forskjellene i studiedesign og oppfølgingstid forhindrer en pålitelig sammenligning mellom cemiplimab og platinum-basert kjemoterapi, og vil påpeke følgende svakheter:

- sammenligning av eksperimentelle studier med observasjonsstudier anses generelt som *biased* da inkluderkriteriene i observasjonsstudier vanligvis er bredere og pasienter ikke følges så strengt og konsekvent som i eksperimentelle kliniske studier.
- ITC justerer ikke for forskjellene i studiedesign og oppfølgingstid og tar ikke hensyn til dårlig datakvalitet.
- ITC justerer for forskjeller i pasientegenskaper, men bare 2 av 8 viktige prognostiske faktorer ble brukt i primærmodellen. For å produsere et objektivt estimat av en relativ effekt, må alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer brukes i den statistiske modellen.

Legemiddelverket vil imidlertid bemerke at STC justerer fordelingen av IaSCC vs mSCC i EMPOWER til *Jarkowski et. al.* 2016, som er mer representativ for pasientene i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener imidlertid det er sannsynlig at det er en betydelig mereffekt ved behandling med cemiplimab sammenlignet med platinabasert kjemoterapi. Kvaliteten på innsendt ITC gjør at størrelsen på effektgevinsten ikke kan tallfestes. Legemiddelverket vurderer derfor at vi ikke kan beregne et hovedscenario basert på innsendt dokumentasjon. Vi har imidlertid beregnet en eksplorativ analyse med utgangspunkt i Sanofis STC for sammenligning av cemiplimab og kjemoterapi. Vi har tillagt denne analysen en scenarioanalyse basert på en naiv sammenligning mellom cemiplimab og kjemoterapi, se kapittel 4.2.3. Legemiddelverket understreker at begge disse scenarioene er svært usikre.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er egnet for kurativ behandling med kirurgi eller stråling ofte

- omfattende komorbiditet (eksempelvis alvorlig hjerte-/karsykdom eller demens) og/eller
- omfattende primær tumorutbredelse og/eller
- residiv i tidligere behandlet område.

Medianalderen på diagnosetidspunktet for cSCC er 79 år, og er den høyeste blant alle kreftformer i Norge. De fleste har cSCC i tidlig stadium (ikke lokalavansert eller metastatisk sykdom). I følge klinikerne er en del pasienter med lokalt avansert og metastatisk sykdom såpass gamle og syke at de ikke henvises til onkologisk avdeling, men pasientene som behandles i spesialisthelsetjenesten har likevel høy gjennomsnittsalder. Behandling med kjemoterapi er vanligvis kun aktuelt for den yngste delen av pasientpopulasjonen, hvor gjennomsnittsalderen ligger nærmere 70 år.

Ifølge klinikerne har den store majoriteten av pasientene lokalavansert sykdom, anslagsvis rundt 90 % av pasientpopulasjonen. Pasienter med fjernmetastatisk sykdom henvises relativt sjelden til onkologisk behandling i spesialisthelsetjenesten. Klinikerne utelukker ikke at andelen med fjernmetastatisk sykdom i realiteten er noe høyere, men at disse pasientene er så syke at de behandles palliativt i primærhelsetjenesten.

Innsendt klinisk dokumentasjon

EMPOWER inkluderte voksne pasienter med metastatisk cSCC (mcSCC) eller lokalavansert cSCC (lacSCC). Pasienter med lacSCC måtte i tillegg være uegnet for kirurgi og strålebehandling. Utover dette måtte pasientene i alle studiegrupper ha ECOG-status² 0–1, adekvat organfunksjon og tilstedeværelse av minst én målbar lesjon iht. RECIST versjon 1.1. Pasienter med pågående eller nylig autoimmun sykdom som har krevet behandling med systemiske immunsuppressiva, eller med tidligere transplantasjon av solide organer var ikke aktuelle for inklusjon i studien.

Studiepopulasjonen i EMPOWER var fordelt på tre ulike behandlingsgrupper, hvor gruppe 1 og 3 bestod av pasienter med mcSCC. Pasienter med nodale og/eller fjernmetastatiske metastaser var aktuelle for inklusjon i disse to gruppene. Pasientene i disse to gruppene mottok imidlertid ulike behandlingsregimer med cemiplimab (se kapittel 3.2). Pasienter ble rekruttert til disse to studiegruppene sekvensielt, dvs. at

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² Eastern Cooperative Oncology Group-status: Et mål på kreftpasienters funksjonsstatus. Angis på en skala fra 0 (asymptomatisk) til 5 (død).

pasienter med mcSCC ikke ble randomisert til enten gruppe 1 eller 3. Gruppe 2 bestod av pasienter med lacSCC. Baseline pasientkarateristika for pasientene i gruppe 1–3 i EMPOWER er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika i EMPOWER-studien.

	Group 1 mcSCC LIBTAYO®: 3 mg/kg Q2W	Group 2 lacSCC LIBTAYO®: 3 mg/kg Q2W	Group 3 mcSCC LIBTAYO®: 350 mg Q3W	Total
Patients, N	59	78	56	193
Mean age, years (standard deviation (SD))	70.4 (10.11)	72.5 (11.15)	69.7 (12.75)	71.1 (11.35)
Age ≥65 (years), n (%)	43 (72.9%)	59 (75.6%)	42 (75.0%)	144 (74.6%)
Male, n (%)	54 (91.5%)	59 (75.6%)	48 (85.7%)	161 (83.4%)
Race (Caucasian), n (%)	58 (98.3%)	75 (96.2%)	54 (96.4%)	187 (96.9%)
ECOG performance status, n (%)				
0	23 (39.0%)	38 (48.7%)	25 (44.6%)	86 (44.6%)
1	36 (61.0%)	40 (51.3%)	31 (55.4%)	107 (55.4%)
Prior cancer-related surgery, n (%)	58 (98.3%)	66 (84.6%)	50 (89.3%)	174 (90.2%)
Prior cancer-related systemic therapy, n (%)	33 (55.9%)	12 (15.4%)	20 (35.7%)	65 (33.7%)
Prior radiation therapy, n (%)	50 (84.7%)	43 (55.1%)	38 (67.9%)	131 (67.9%)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på samlede data fra alle tre grupper i EMPOWER. Modellen inneholder imidlertid muligheten til å også inkludere data fra mcSCC og lacSCC-kohorten fra fase I-studien R2810-ONC-1423 (totalt 26 pasienter). Alle variabler knyttet til pasientpopulasjonen som inngår i den helseøkonomiske modellen er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Pasientkarakteristika inkludert som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Pasientkarakteristika	
Alder ved baseline (år)	71,1
Andel menn (%)	83,1
Kroppsoverflate, menn (m ²)	2,0
Kroppsoverflate, kvinner (m ²)	1,7

Alle variablene i tabellen over er basert på gjennomsnittsverdiene fra gruppe 1–3 i EMPOWER. Alder ved baseline og kjønnsfordelingen er knyttet til modellering av dødelighet i henhold til bakgrunnsdødeligheten i den generelle befolkningen. Startalder er i tillegg knyttet til aldersjustering av nyttevekter. Kroppsoverflate for menn og kvinner benyttes til å beregne legemiddelkostnader ved kjemoterapi, justert etter kjønnsfordelingen.

Legemiddelverkets vurdering

Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med skiller pasientpopulasjonen i EMPOWER seg fra den aktuelle norske pasientpopulasjonen på flere punkter. Ulikheter mellom pasientpopulasjonen i EMPOWER og dagens pasienter som mottar behandling med kjemoterapi i klinisk praksis omfatter blant annet:

- Andelen menn i norsk klinisk praksis vil være noe lavere enn det som var inkludert i studien
- En lavere andel av pasientene i klinisk praksis vil ha mottatt tidligere systemisk tumorrettet behandling, og en høyere andel vil ha gjennomført tidligere strålebehandling.
- Flere av pasientene i norsk klinisk praksis har ECOG 2, mens slike pasienter var ekskludert fra inkludering i EMPOWER.
- Andelen pasienter med metastatisk sykdom i klinisk praksis er betydelig lavere enn i EMPOWER.

Flere av momentene nevnt over kan ha innvirkning på overførbarheten av de observerte resultatene fra EMPOWER til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Disse momentene diskuteres mer utfyllende under.

Tidligere systemisk tumorrettet behandling og tidligere strålebehandling

Klinikerne angir at en lavere andel av pasientene i klinisk praksis vil ha mottatt tidligere systemisk behandling, mens en høyere andel vil ha gjennomført tidligere strålebehandling. I subgruppeanalyser som Legemiddelverket har fått tilsendt fra Sanofi ble det observert at pasientene i EMPOWER som hadde mottatt tidligere systemisk tumorrettet behandling hadde kortere tid til både sykdomsprogresjon og død enn pasientene som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling. Dette kan medføre at de observerte resultatene i studien kan være noe underestimerte sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Det foreligger ikke noen subgruppeanalyse av resultatene fra EMPOWER fordelt på hvorvidt pasientene hadde mottatt tidligere strålebehandling eller ikke, og det er ikke kjent hvilken innvirkning dette vil ha på pasientenes prognose.

ECOG-funksjonsstatus

Kun pasienter med ECOG 0–1 var aktuelle for inklusjon i EMPOWER, men norske kliniske eksperter forteller at også pasienter med ECOG 2 er blant dagens pasientpopulasjon med cSCC som mottar kjemoterapi. Det er etter hvert en del klinisk erfaring i Norge med bruk av legemidler som hemmer PD-L1/PD-1, også hos sykere og eldre pasienter som ofte ikke inkluderes i kliniske studier. Ledende norske spesialister innenfor andre onkologiske spesialiteter som lungekreft og malignt melanom, hvor disse legemidlene har vært i bruk over en lengre periode hos til dels dårligere pasienter, erfarer at effekt og bivirkninger hos eldre pasienter kan sammenlignes med det man observerer hos yngre pasienter. Også hos pasienter med ECOG 2–3 kan det ses meningsfull effekt på OS, men denne kan være noe dårligere enn det som beskrives hos pasienter med ECOG 0–1 (14). Ved høy grad av bruk til pasienter med ECOG 2 i Norge, kan overførbarhet fra observert effekt i EMPOWER være overestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Andel pasienter med metastatisk sykdom

De norske kliniske ekspertene forteller at pasienter med metastatisk cSCC svært sjelden henvises til behandling i spesialisthelsetjenesten. Én av klinikerne anslår at andelen med metastatisk sykdom kun utgjør om lag 10 % av pasientene med cSCC som behandles ved onkologisk avdeling. Klinikerne forteller videre at andelen med metastatisk sykdom nok er høyere i pasientgruppen som helhet, men at mange av disse pasientene er gamle og syke, og er ikke kandidater for tumorrettet behandling.

I EMPOWER utgjorde pasientene i de to gruppene med metastatisk sykdom, dvs. gruppe 1 og 3, nesten 60 % av den totale populasjonen i studien. Ifølge dokumentasjon som Sanofi ettersendte på etterspørsel fra Legemiddelverket hadde imidlertid 22,6 % av pasientene i mcSCC-gruppene kun regionale metastaser, dvs. ikke fjernmetastatisk sykdom. Ifølge de norske klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med ville disse pasientene blitt klassifisert under lokalavansert sykdom i norsk klinisk praksis. I sum vil dette si at andelen pasienter som ville blitt klassifisert under metastatisk sykdom i klinisk praksis er ca. 46 %, som fortsatt er betydelig høyere enn estimert pasientandel med mcSCC i norsk klinisk praksis.

cSCC-pasienter med metastatisk sykdom har i hovedsak dårligere prognose enn pasienter med lacSCC, noe som også ble observert i effektestimatene fra EMPOWER (se kapittel 3.4.1). Overrepresentasjonen av pasienter med mcSCC i EMPOWER trekker derfor i retning av at samlet observert effekt i EMPOWER kan være noe underestimert sammenlignet med hva som kan forventes i klinisk praksis.

Oppsummering

Basert på en samlet vurdering av momentene som er diskutert over, mener Legemiddelverket det er flere relevante forskjeller mellom pasientpopulasjonen i EMPOWER og pasienter med la/mcSCC som behandles med kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Dette resulterer i utfordringer knyttet til vurderingen av i hvilken grad observert effekt i EMPOWER er overførbart til den aktuelle norske pasientpopulasjonen. En større andel pasienter i EMPOWER som har mottatt tidligere systemisk behandling og med metastatisk sykdom trekker i retning av at observert effekt kan være underestimert, mens studiepopulasjonens lavere alder og bedre funksjonsstatus kan trekke i motsatt retning. Legemiddelverket mener derfor at forskjellene mellom pasientpopulasjonen i EMPOWER og norsk klinisk praksis resulterer i en betydelig grad av usikkerhet knyttet til overførbart av observert effekt i EMPOWER til aktuell norsk pasientpopulasjon.

For beskrivelse og vurdering av hvordan ITC som benyttes i den helseøkonomiske modellen justerer pasientkarakteristika i intervensjonsarmen, se appendiks 1.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dose cemiplimab 350 mg hver 3. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Legemiddelverket forventer at bruk i norsk klinisk praksis vil følge godkjent indikasjon. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. Ingen dosereduksjon anbefales, men det kan være nødvendig midlertidig eller permanent avbryte behandlingen ved forekomst av enkelte bivirkninger som angitt i

preparatomtalen (12).

Ved behandling av andre avanserte kreftformer, inkludert melanom og lungekreft, angir norske behandlingsretningslinjer at behandling med PD1-hemmere bør ha en varighet på maksimalt to år (15, 16). Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil dette trolig også være tilfelle for behandling med cemiplimab i norsk klinisk praksis. Når det gjelder opphør av behandling ved sykdomsprogresjon forteller klinikerne at det kan være tilfeller der pasienter som opplever sykdomsprogresjon fortsetter behandlingen med cemiplimab. Ved multiple tumormanifestasjoner med blandet respons, der cemiplimab gir en meningsfull respons i noen lokalisasjoner, men ikke-truende progresjon i andre, kan det være aktuelt å fortsette behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EMPOWER-studien fikk pasientene i gruppe 1 og 2 cemiplimab 3 mg/kg kroppsvekt administrert hver 14. dag (Q2W). Behandlingen pågikk i opptil 96 uker, eller til uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon inntraff. Pasientene i gruppe 3 i EMPOWER fikk administrert cemiplimab 350 mg hver 3. uke (Q3W) i inntil 54 uker, eller til uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon inntraff. Pasientene i alle gruppene kunne imidlertid fortsette behandlingen etter første sykdomsprogresjon dersom utprøver mente pasienten ville ha klinisk nytte av videre behandling. Studieprotokollen åpnet også for at pasienter i gruppe 3 som hadde opplevd god respons kunne fortsette behandlingen forbi uke 54, dersom pasienten selv ønsket det og utprøver vurderte at dette ikke utgjorde noen uakseptabel sikkerhetsrisiko for pasienten.

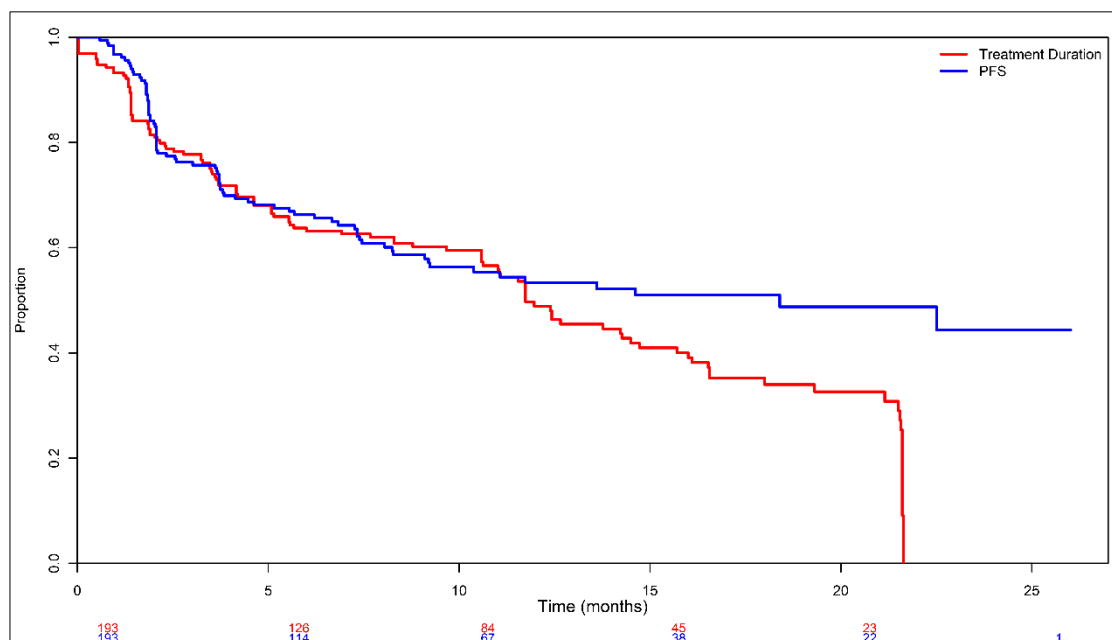
Pasientene i gruppe 1, 2 og 3 i EMPOWER hadde en median behandlingsslengde på henholdsvis 65, 49 og 48 uker. Samlet median behandlingsslengde for alle tre studiegrupper var 51 uker. I alt 13 pasienter (23,2 %) av pasientene i gruppe 3 fortsatte behandlingen forbi uke 54, og 7 av disse pasientene ble behandlet helt frem til og med uke 96.

I alt 42,5 % av pasientene i de tre studiegruppene hadde minst ett doseopphold i løpet av behandlingsperioden, i hovedsak som følge av bivirkninger. For alle gruppene samlet hadde 85,0 % en behandlingsetterlevelse³ på >80 %-<100 %, mens 5,2 % hadde etterlevelse <80 % og 9,3 % hadde 100 % etterlevelse. Etterlevelsen var generelt lik i alle tre grupper.

Innsendt helseøkonomisk modell

I sitt base case har Sanofi lagt til grunn at alle pasienter i intervensjonsarmen får administrert cemiplimab i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. 350 mg som intravenøs infusjon hver 3. uke. Modellen inneholder imidlertid også muligheten til å beregne legemiddelkostnader i henhold til doseringen fra gruppe 1 og 2 i EMPOWER, dvs. 3mg/kg kroppsvekt administrert Q2W. Sanofi har videre lagt til grunn at andel pasienter som til enhver tid får behandling med cemiplimab i modellen tilsvarer den samlede ITC-justerte PFS-kurven fra EMPOWER. Sanofi henviser til at behandlingsslengden og PFS generelt sammenfalt i EMPOWER, se Figur 2.

³ Behandlingsetterlevelse: antall administrerte doser / antall planlagt administrerte doser * 100.



Figur 2: Behandlingsvarighet og progresjonsfri overlevelse i EMPOWER for gruppe 1–3 samlet.

Sanofi lagt til grunn en maksimal behandlingslengde for alle pasienter på 22 måneder i sitt base case, tilsvarende maksimal behandlingslengde for gruppe 1 og 2 i EMPOWER.

Modellen tar ikke høyde for doseopphold under behandlingsperioden.

Legemiddelverkets vurdering

Maksimal behandlingslengde

Pasientene i EMPOWER fikk administrert cemiplimab i inntil enten 96 uker (gruppe 1 og 2) eller 54 uker (gruppe 3). Preparatomtalen angir imidlertid ingen slik maksimal behandlingsvarighet, kun at behandlingen kan pågå frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med forteller likevel at basert på klinisk erfaring fra andre terapiområder vil det i klinisk praksis være aktuelt med en maksimal behandlingslengde på ca. to år, som omtrent tilsvarer maksimal behandlingslengde i gruppe 1 og 2 i EMPOWER. Klinikerne forteller videre at det vil kunne være aktuelt å fortsette behandlingen forbi sykdomsprogresjon. Legemiddelverket vurderer således at måten cemiplimab ble benyttet til behandling av pasientene i EMPOWER, spesielt gruppe 1 og 2, i hovedsak gjenspeiler forventet bruk av cemiplimab i norsk klinisk praksis.

Det kan ikke utelukkes at forskjellen i maksimal behandlingslengde mellom spesielt gruppe 1 (96 uker) og 3 (54 uker), som begge omfattet pasienter med mcSCC, kan ha innvirkning på langtidsresultatene fra studien. Basert på foreliggende resultater fra studien synes imidlertid ikke dette å ha hatt vesentlig innvirkning på resultatene på nåværende tidspunkt. Ettersom det ikke er vesentlig forskjell i utfallene

mellom gruppe 1 og 3 mht. observert PFS og OS i dataene som brukes som effekt-input i den helseøkonomiske modellen, vurderer Legemiddelverket at den ulike maksimale behandlingstid mellom gruppene ikke vil ha innvirkning av betydning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. I sitt base case har Sanofi lagt til grunn en maksimal behandlingstid med cemiplimab på 22 måneder (ca. 96 uker), tilsvarende gruppe 1 og 2 i EMPOWER. Selv om forventet maksimal behandlingstid på to år (24 måneder) i klinisk praksis er noe lengre enn dette, er det ikke kjent hvilken innvirkning dette eventuelt vil ha på langtidseffekten av behandling. Legemiddelverket mener derfor det er hensiktsmessig at det legges til grunn samme maksimale behandlingstid som i gruppe 1 og 2 i EMPOWER, og godtar derfor den maksimale behandlingstid på 22 måneder som Sanofi har lagt til grunn i sitt base case. Legemiddelverket vil likevel utforske innvirkningen av å modellere lengre maksimal behandlingstid (24 måneder) i en scenarioanalyse.

Dosering og doseopphold

Det var ulike doseringsregimer mellom gruppene i EMPOWER, hvor pasientene i gruppe 1 og 2 fikk administrert cemiplimab 3 mg/kg kroppsvekt hver 14. dag, mens pasientene i gruppe 3 fikk cemiplimab 350 mg Q3W. Godkjent preparatomtale omtaler imidlertid kun doseringen som ble benyttet i gruppe 3, dvs. flat dosering Q3W. I den europeiske offentlige utredningsrapporten (EPAR) beskriver EMA at denne doseringen er godkjent på bakgrunn av at det ikke ble observert forskjeller i utfall av betydning mellom gruppe 1 og 3 i EMPOWER, samt farmakokinetiske data hadde demonstrert at de to ulike doseringsregimene ga sammenlignbar eksponering av cemiplimab (17). Selv om Legemiddelverket som hovedregel mener at modellering av legemiddelbehandlingen i en helseøkonomisk analyse bør være i henhold til det som ble benyttet i studien som danner grunnlaget for input av effektdata i analysen, godtar vi derfor forutsetningen mht. dosering i Sanofis base case, dvs. dosering i henhold til preparatomtalen.

I modellen tas det ikke høyde for doseopphold eller etterlevelse til behandlingen, og legger dermed indirekte til grunn at alle pasienter har 100 % etterlevelse til behandlingen (mottar samtlige planlagte doser), frem til og med behandlingen avsluttes etter 22 maks. måneder. Data fra EMPOWER viser imidlertid at 85 % av pasientene hadde en etterlevelse på >80%–<100 %. Ettersom det er en betydelig kostnad assosiert med hver eneste administrering av legemidlet mener Legemiddelverket at dette kan føre til at ressursbruken ved behandling med cemiplimab kan være noe overestimert i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vil derfor belyse innvirkningen av redusert etterlevelse på ressursbruken i intervensjonsarmen i en scenarioanalyse, basert på en forenklet tilnærming til problemstillingen.

Tid til avslutning av behandling

For å modellere tiden til avslutning av behandling (TTD) med cemiplimab, har Sanofi lagt til grunn at andelen pasienter som til enhver tid mottar behandling i modellen tilsvarer de STC-justerte PFS-kurvene for cemiplimab (inntil maks. 22 måneder – se over). Som vist i Figur 2 over, er kurvene for PFS og TTD generelt sammenfallende de første ~12 månedene av oppfølgingen, hvorpå TTD begynner å falle mens PFS flater noe ut. Differansen mellom kurven er deretter gradvis økende frem til 22 måneder, hvor alle pasientene i alle grupper som fortsatt stod på behandling avsluttet dette, i henhold til studieprotokollen.

Fallet i andelen pasienter som var under behandling med cemiplimab som skjer ved 12 måneder kommer som følge av at majoriteten av pasientene i gruppe 3 avsluttet behandlingen ved dette punktet.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at dersom pasientene i gruppe 3 hadde hatt samme maksimale behandlingsslengde som de øvrige grupper, ville TTD-kurven i Figur 2 ha holdt seg mer stabil i perioden fra måned 12 til 22. Legemiddelverket vil likevel påpeke at antagelsen om at TTD er lik PFS kan føre til en viss grad av over- eller underestimering av kostnadene i intervensjonsarmen.

Ettersom PFS var nokså stabilt i dette tidsrommet (se kapittel 3.4.1), mener Legemiddelverket det er lite sannsynlig at TTD-kurven vill ha oversteget PFS-kurven i noen grad av betydning i denne perioden.

Legemiddelverket mener derfor at metoden Sanofi benyttet for å modellere TTD i sitt base case sannsynligvis resulterer i et representativt forhold mellom PFS og TTD, og godtar denne tilnærmingen til modellering av TTD.

Oppsummering

Legemiddelverket godtar de ulike forutsetningene rundt modellering av behandling med cemiplimab som Sanofi har lagt til grunn i sitt base case. Legemiddelverket vil utforske innvirkningen av annen maksimal behandlingsslengde og doseopphold/etterlevelse i scenarioanalyser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det fins i dag ingen offentlige behandlingsretningslinjer for behandling av pasienter med Ia/mcSCC i Norge, og behandlingen må tilpasses hver enkelt pasient på bakgrunn av alder, allmenntilstand, komborbiditet, nyrefunksjon m.m.

Basert på opplysninger fra en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med er kjemoterapi (cisplatin og 5-FU) et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter som omfattes av denne metodevurderingen. Hos pasienter med dårlig nyrefunksjon, og dermed kontraindikasjon mot cisplatin, vurderes alternativt karboplatin/5-FU eller metotreksat.

Innsendt klinisk dokumentasjon

De innsendte cemiplimab-studiene (EMPOWER og R2810-ONC-1423) er enarmede studier, og mangler dermed komparator. For å muliggjøre en sammenligning av effekten ved behandling med cemiplimab mot behandling med cisplatin/5-FU har Sanofi utført en ITC ved bruk av simulert behandlingssammenligning (STC)-metoden.

Utfallene i komparatorarmen i den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på en publisert studie av Jarkowski et al. fra 2016 (18). Dette var en retrospektiv studie som undersøkte effekt og utfall hos pasienter med IaSCC eller mcSCC som mottok ulike former for systemisk terapi. Studien omfattet i alt 25 pasienter med cSCC, og i alt 18 (72 %) av disse mottok platinabasert kjemoterapi, og effekten i komparatorarmen i den helseøkonomiske analysen er basert på resultatene fra denne gruppen. De øvrige pasientene i studien mottok annen systemisk onkologisk behandling. Blant behandlingene som var

undersøkt i studien var det kun platinabasert kjemoterapi som var assosiert med statistisk signifikant forbedring i OS og PFS sammenlignet med de andre behandlingene.

For ytterligere beskrivelse og vurdering av studien til Jarkowski et al., se Appendiks 1.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske analysen er cisplatin/5-FU benyttet som komparator.

Behandlingslengden blant pasientene som mottok kjemoterapi i studien til Jarkowski er ikke rapportert.

Basert på innspill fra kliniske eksperter har Sanofi lagt til grunn en behandlingsslengde i komparatorarmen på 2,1 måneder, som tilsvarer 3 behandlingssykluser med cisplatin/5-FU.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har godtatt kjemoterapi bestående av cisplatin/5-FU som komparator i denne metodevurderingen (se kapittel 1.4.3).

Ettersom det ikke er gjennomført kliniske studier hvor cemiplimab sammenlignes direkte mot annen aktiv onkologisk behandling, er det kun mulig å sammenligne utfall ved behandling med cemiplimab med andre behandlingalternativer via indirekte metoder.

I sitt base case har Sanofi lagt til grunn at pasientene i komparatorarmen får behandling med cisplatin/5-FU i 2,1 måneder, tilsvarende 3 behandlingssykluser. Basert på sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført, har antallet sykluser med kjemoterapi i komparatorarmen beskjedent innvirkning på resultatet av analysen. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert dette inngående i denne metodevurderingen, og godtar forutsetningene knyttet til modellering av behandling med cisplatin/5-FU i Sanofi sitt base case.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Cemiplimab fikk innvilget betinget MT fra EMA i juni 2019. Innvilgelse av MT var basert på effektdata fra studien EMPOWER, med støttedata fra to kohorter med cSCC -pasienter fra en større fase 1-studie som inkluderte pasienter med ulike avanserte solide tumorer.

I den opprinnelig innsendte dokumentasjonen fra Sanofi var resultater fra EMPOWER basert på et datasett med cut-off-dato 10.10.2018. På etterspørsel fra Legemiddelverket leverte Sanofi oppdaterte studiedata med cut-off-dato 11.10.2019. Median oppfølgingstid for alle studiegruppene samlet på dette tidspunktet var 15,7 måneder. Kun studieresultater fra siste datakutt presenteres under.

Det primære utfallsmålet i EMPOWER-studien var ORR (objektiv responsrate). De viktigste sekundære utfallsmålene var følgende:

- PFS (definert som tid fra behandlingsstart til tidspunkt for første radiografisk påviste PD (sykdomsprogresjon) eller død uansett årsak.
- OS (definert som tid fra behandlingsstart til død uansett årsak)

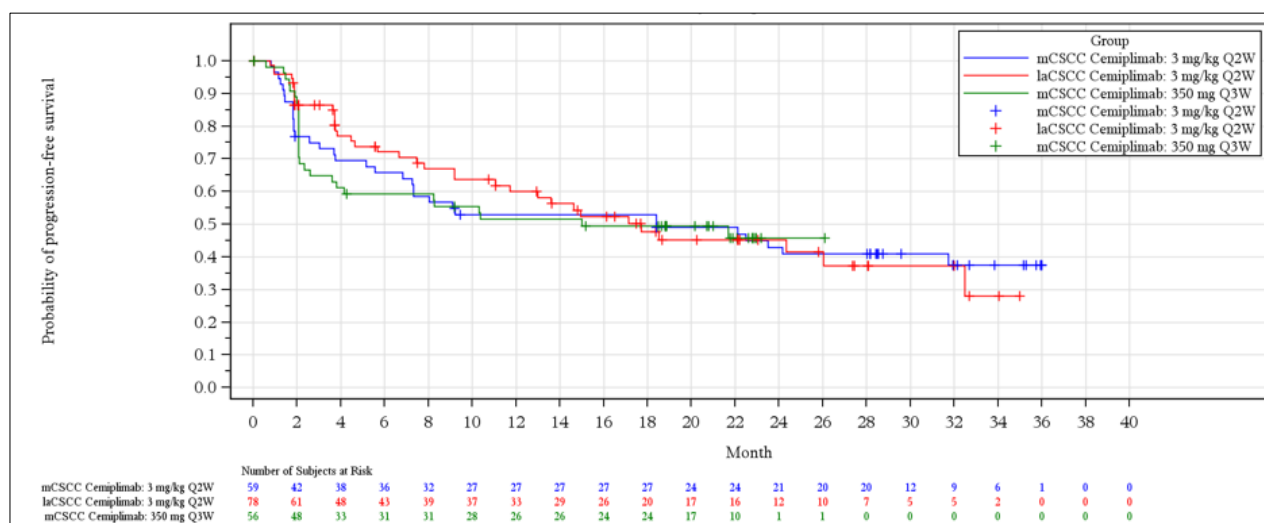
Resultater

Objektiv responsrate

Resultater fra EMPOWER demonstrerte en ORR (CR⁴ eller PR⁵) for alle tre studiegrupper samlet på 46,1 % (95 % KI: 38,9 %, 53,4 %). Brutt ned på studiegruppenivå var ORR for gruppe 1 på 50,8 % (95 % KI: 38,5 %, 64,1 %), for gruppe 2 på 44,9 % (95 % KI: 33,6 %, 56,6 %) og for gruppe 3 på 42,9 % (95 % KI: 29,7 %, 56,8 %).

Progresjonsfri overlevelse

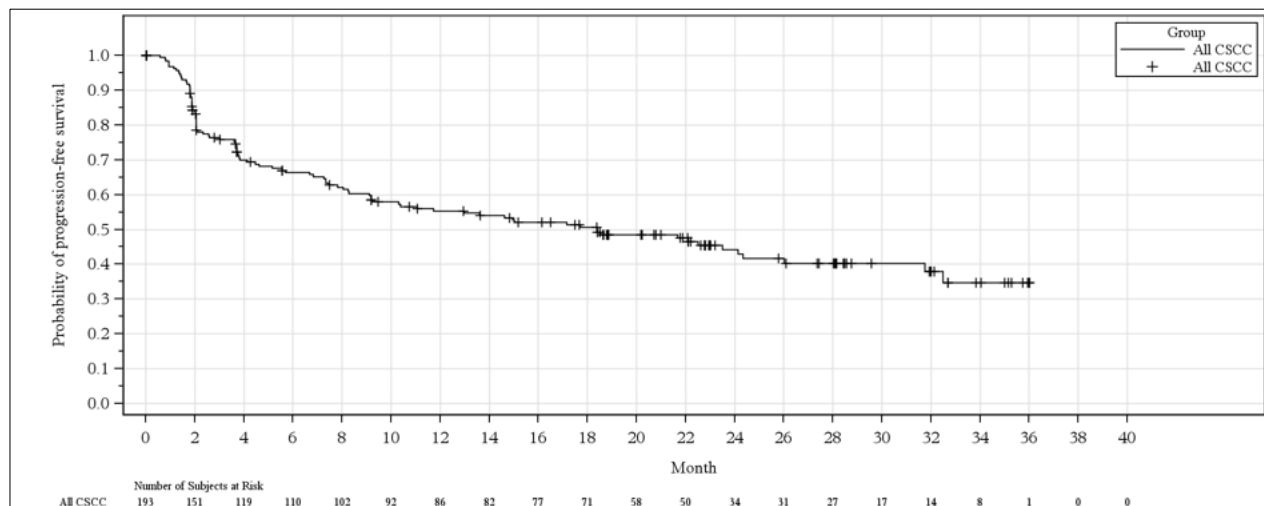
Ved siste datakutt hadde i alt 50,3 % av pasientene i studien opplevd sykdomsprogresjon eller død, og median progresjonsfri overlevelse (PFS) for de tre studiegruppene samlet var 18,4 måneder (95 % KI: 10,3, 24,3). Kaplan-Meier-kurver av PFS-resultatene er vist separat per studiegruppe i Figur 3 og for alle gruppene samlet i Figur 4.



Figur 3: Progresjonsfri overlevelse i EMPOWER som vurdert av uavhengig sentral komité, fordelt på studiegrupper (DCO oktober 2019).

⁴ Komplette respons

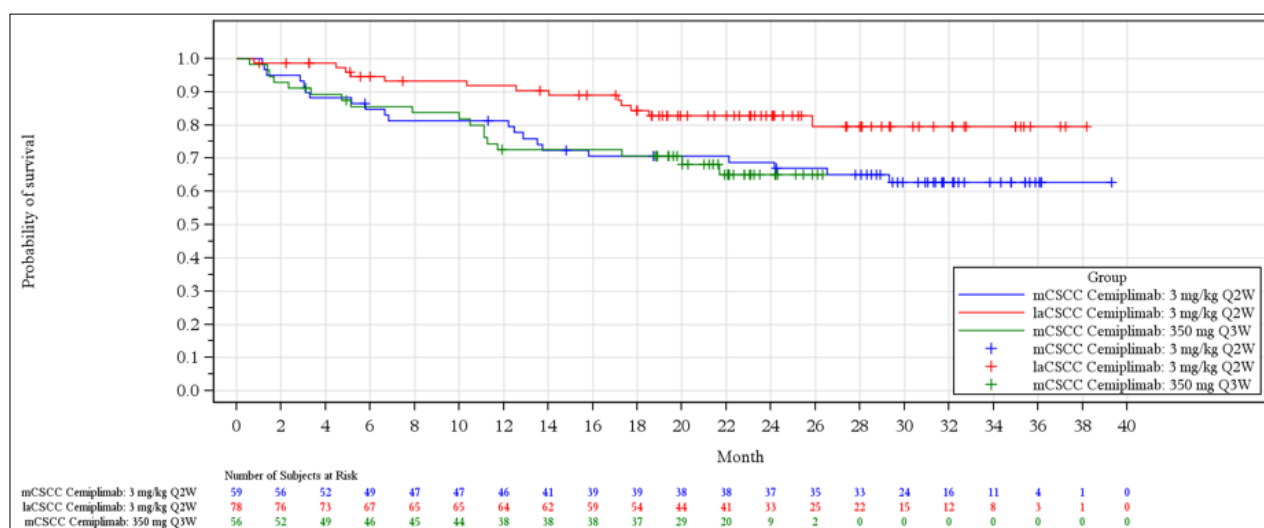
⁵ Delvis respons



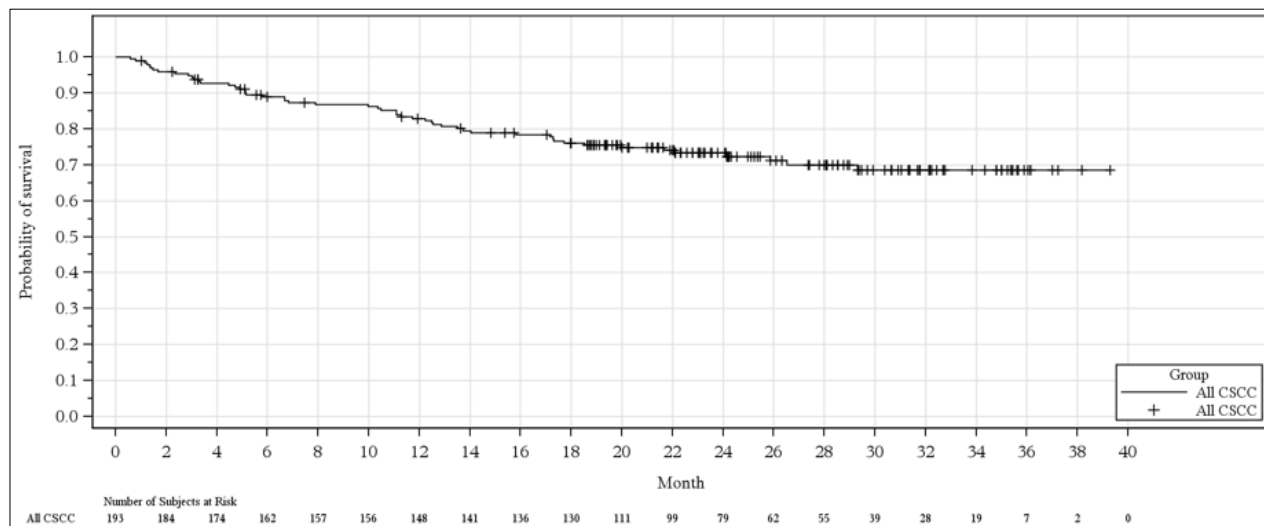
Figur 4: Progresjonsfri overlevelse i EMPOWER som vurdert av uavhengig sentral komité, alle studiegrupper samlet (DCO oktober 2019).

Totaloverlevelse

Ved siste datakutt var i alt [redacted] Median OS var ikke nådd i noen av gruppene. Estimert sannsynlighet for overlevelse etter 12 og 24 måneder for alle gruppene samlet var henholdsvis [redacted] og 73,3 % (95 % KI: 66,1, 79,2). Kaplan-Meier-kurver av OS-resultatene er vist separat per studiegruppe i Figur 5 og for alle gruppene samlet i Figur 6.



Figur 5: Totaloverlevelse i EMPOWER, fordelt på studiegrupper (DCO oktober 2019).



Figur 6: Totaloverlevelse i EMPOWER, alle studiegrupper samlet (DCO oktober 2019).

Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata for cemiplimab ble hentet fra ITT-populasjonen i den énarmet fase 2 EMPOWER-studien (DCO 11. oktober 2019). Sanofi undersøkte bruken av samlede data fra fase 2-studien EMPOWER og fase 1-studien R2810-ONC-1423 (se kapittel 2) i en sensitivitetsanalyse. For komparatorarmen ble dataene for platinum-basert kjemoterapi hentet fra Jarkowski *et. al.* 2016.

Sanofi tilpasset uavhengige parametriske funksjoner til hver arm i modellen da antagelsen om proporsjonal hasard ikke ble forventet å være gyldig på grunn av en annen virkningsmekanisme for cemiplimab.

Parametriseringen var basert på *Simulated Treatment Comparison* (STC)-justerte KM-kurver fra EMPOWER, men et alternativ for å bruke ujusterte (naive) KM-kurver var også tilgjengelig. Legemiddelverket har vurdert kvaliteten på den indirekte behandlingssammenligningen i kap. 2.2. Følgende diskusjon av parametrisering i den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på STC-justerte KM-data av cemiplimab fra EMPOWER tilpasset pasientpopulasjonen fra Jarkowski *et. al.* 2016.

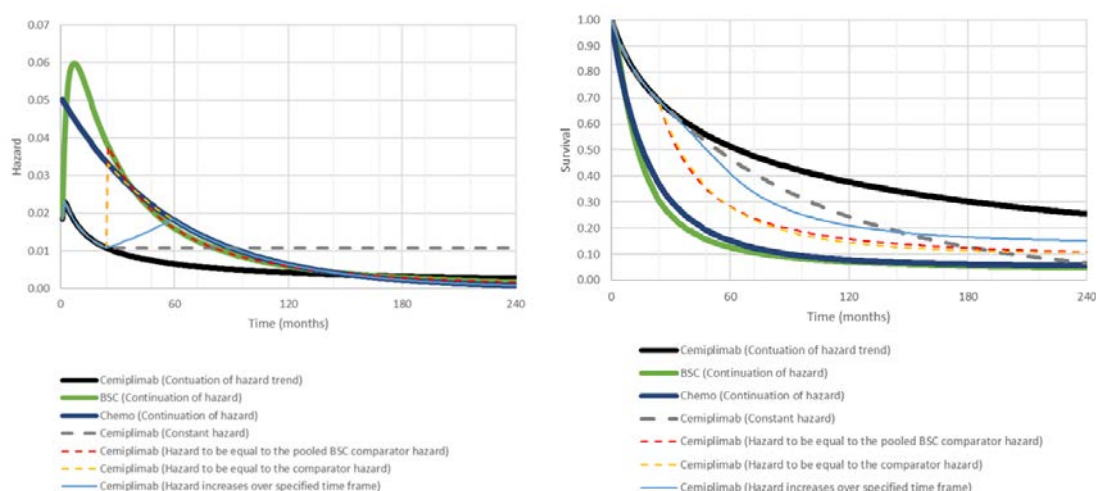
Proessen for å velge parametriske distribusjoner for PFS og OS for hver intervensjon involverte følgende trinn:

1. Hasardformen per arm (dvs. ikke-monotone, monotone eller konstante) ble først undersøkt via log-kumulativ hasard plott.
2. Fraksjonale polynomiske (FP) modeller av første og andre grad opphøyd i varierende tall (*power*, p) ble vurdert for PFS og OS; første grad Weibull ($p_1 = 0$) og Gompertz ($p_1 = 1$), og andregradsmodeller med $p_1 = 0$ eller 1 og $p_2 = -1, -0,5, 0, 0,5$ eller 1. Disse andregradsmodellene (FP) er utvidelser av Weibull og Gompertz, og tillater hasardfunksjoner i bueform eller badekarform. I tillegg ble lognormal og loglogistisk distribusjoner vurdert. Tilpasningen av de statistiske modellene til KM-dataene ble sammenlignet med DIC (*deviance information criteria*).

3. Ekstrapolering av PFS og OS utover studieoppfølging ble evaluert fra et klinisk og/eller epidemiologisk perspektiv.

For langtidsbehandlingseffektene var følgende alternativer tilgjengelige i modellen utover de observerte PFS- og OS-dataene (Figur 7):

- *Fortsettelse av hasardtrenden*: Hasardtrenden ekstrapoleres basert på observerte effekter i studiene for modellens heltidshorisont;
- *Hasard blir lik kjemoterapiarmen (cisplatin + 5-FU)*: Hasardtrenden ekstrapoleres basert på de observerte effektene av cemiplimab inntil et brukerdefinert tidspunkt, på hvilket tidspunkt hasarden antas å være lik hasarden for kjemoterapi;
- *Hasard blir gradvis lik kjemoterapiarmen (cisplatin + 5-FU)*: Hasardtrenden ekstrapoleres basert på de observerte effektene av cemiplimab inntil et brukerdefinert tidspunkt, på hvilket tidspunkt hasarden antas å øke på lineær måte over en brukerdefinert tidsperiode til den er lik hasarden for kjemoterapi;
- *Konstant hasard*: Hasardtrenden ekstrapoleres basert på de observerte effektene i studiene fram til et brukerdefinert tidspunkt, på hvilket tidspunkt det antas en konstant hasard over den gjenværende tidsrammen.



Figur 7 Eksempel på ekstrapolert hasard (venstre) og overlevelse (høyre) for alternative scenarier.

For base case-analyse valgte Sanofi å justere hasarden for cemiplimab slik at denne er lik hasarden i kjemoterapiarmen etter 50 måneder. En slik tilnærming eliminerer behandlingseffekten for cemiplimab 12 måneder etter oppfølgingstiden. Ifølge Sanofi er denne tilnærmingen konservativ gitt at eksperter de hadde vært i kontakt med antydte at innen 5 år var forventet at alle pasienter som var i live ville være 'overlevende', noe som betydde at hasarden ville samsvare med den generelle dødeligheten gitt pasientenes alder.

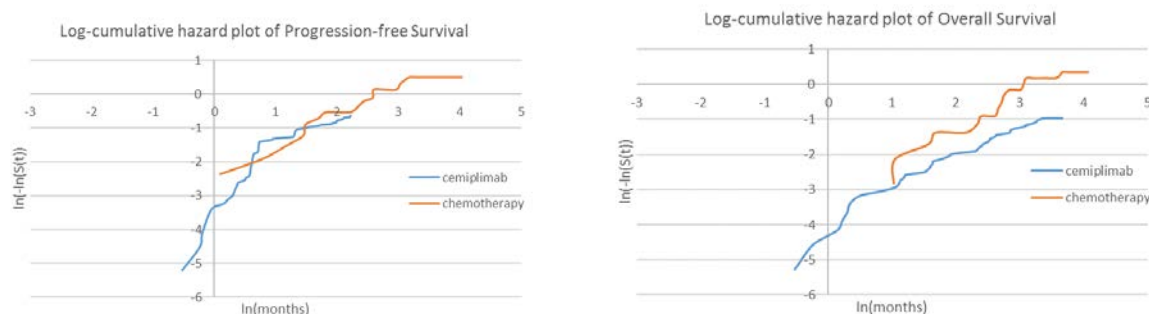
PFS ble begrenset av OS (dvs. $PFS \leq OS$). Derfor var det viktig å sikre at de parametriske fordelingene som ble brukt for PFS var klinisk plausible i forhold til OS-resultatene. I tillegg ble plausibilitet av langsiktige OS-

estimerer evaluert mot aldersjustert dødelighet for den generelle befolkningen, og OS i modellen ble begrenset av den generelle dødeligheten i Norge.

Ekstrapolering av PFS og OS i cemiplimab-armen

KM-kurver fra EMPOWER tilpasset pasientpopulasjonen i Jarkowski *et. al.* 2016 ble brukt til ekstrapolering.

Log-kumulativ hasard plott for PFS og OS viser et ikke-monotont hasardmønster (Figur 8).



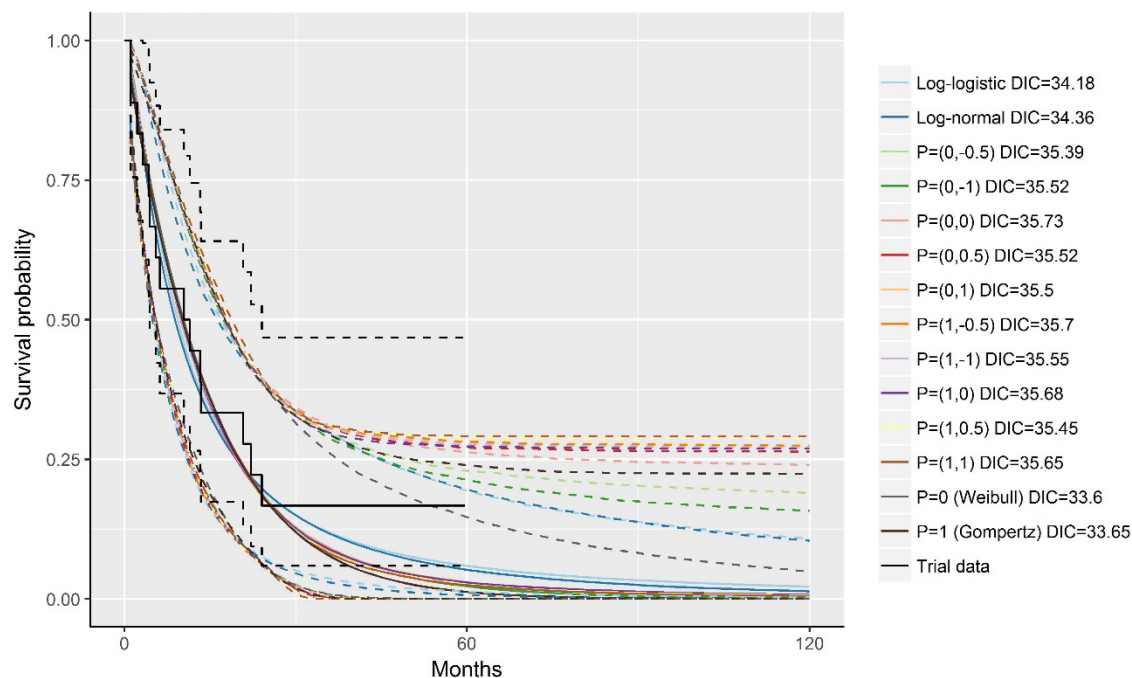
Figur 8 Log-kumulativ hasard plott for PFS og OS for cemiplimab (hentet fra EMPOWER, DCO oktober 2019) og kjemoterapi (Jarkowski 2016).

Gitt den begrensede oppfølgingstiden i EMPOWER var forskjeller i OS svært avhengig av modellvalget. Ifølge Sanofi hadde FP-modellene den beste matematiske passformen til KM-data, men hevder disse ikke er klinisk sannsynlige da de når et platå ved 3-4 år. Lognormal ble valgt som den best tilpassede ikke-monotoniske hasardmodellen.

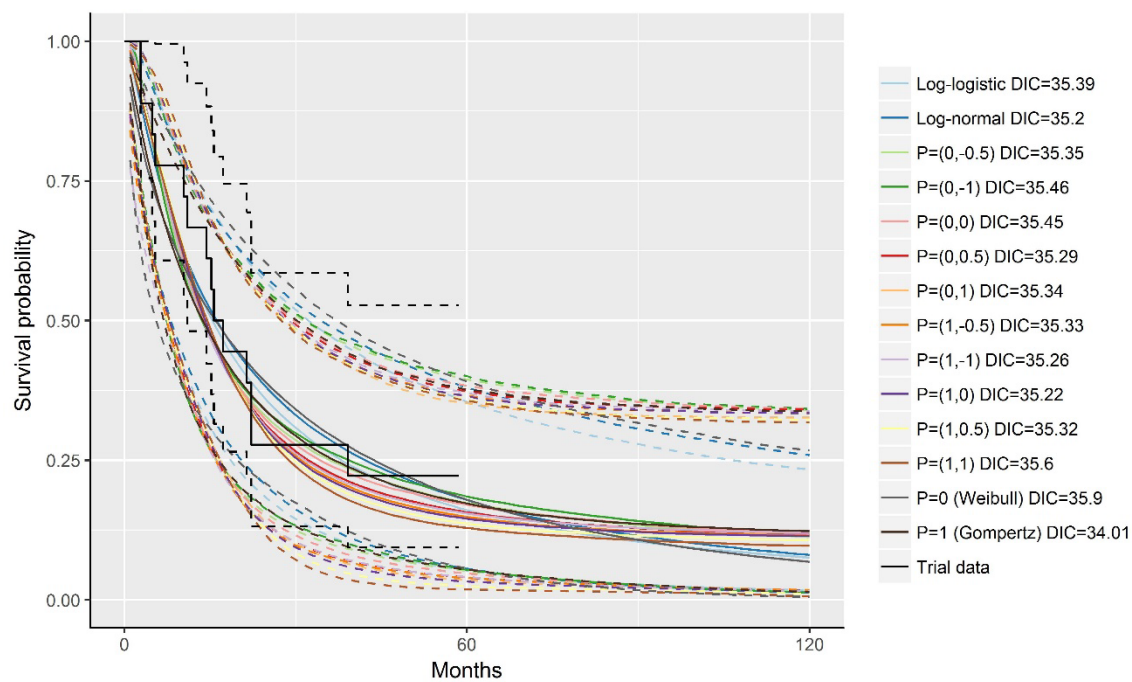
Ifølge Sanofi er det andregrads-modellene ($p_1=0$ og $p_2=-1$ / $p_2=-0,5$) som gir best statistisk passform til KM-dataene for PFS. Disse kurvene når imidlertid det samme platået og krysser OS-kurven. Hvis PFS avskjærer OS, er ikke pasientens sykdom i stand til å utvikle seg i modellen. Dette antyder at pasienter er blitt kurert, da de bare kan gå over til modellstadiet «død» eller forbli progresjonsfri. Siden alle pasienter i modellen er diagnostisert med avansert cSCC, er dette klinisk usannsynlig. Ifølge Sanofi representerte derfor lognormal både den beste statistiske passformen i form av en lavere DIC og den mest klinisk sannsynlige ekstrapolasjonen av PFS.

Ekstrapolering av PFS og OS i kjemoterapiarmen (cisplatin + 5-FU)

KM-kurver for kjemoterapi ble rekonstruert fra aggregerte data fra Jarkowski *et. al.* 2016. Base case ble valgt basert på den beste passende og mest plausible modellen. Dette var Weibull-modellen for PFS og Gompertz-modellen for OS.

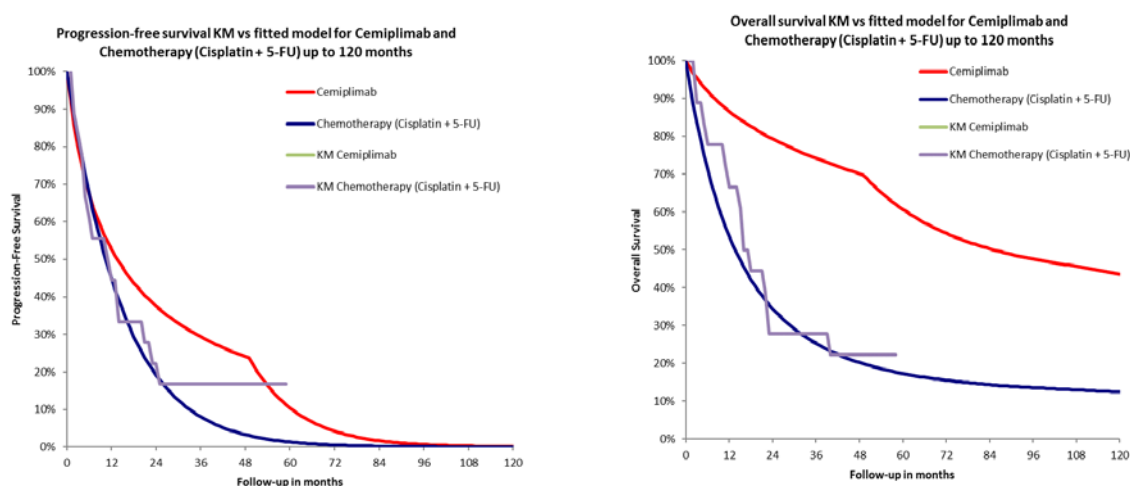


Figur 9 Progresjonsfri overlevelse for kjemoterapi (cisplatin + 5-FU) estimert ved bruk av alternative parametriske modeller basert på analyse av pasienter som fikk platinum-basert kjemoterapi i Jarkowski et. al. 2016



Figur 10 Total overlevelse for kjemoterapi (cisplatin + 5-FU) estimert ved bruk av alternative parametriske modeller basert på analyse av pasienter som fikk platinum-basert kjemoterapi i Jarkowski et. al. 2016

Sanofis foretrukne parametriske funksjoner er presentert i Figur 11. Lognormal ble valgt for ekstrapolering av PFS og OS for cemiplimab. Etter 50 måneder settes hasarden for cemiplimab lik hasarden for kjemoterapiarmen, der PFS ble ekstrapolert med Weibull, og OS med Gompertz.



Figur 11 Sanofis base case, ekstrapolering av PFS og OS

Legemiddelverket vurdering

Ekstrapolering av PFS og OS i cemiplimab-armen

OS-data fra EMPOWER er umodne. Median oppfølgingstid er kort (median 15,7 måneder), median OS er ikke nådd og sensurering ved halen er høy. Flere pasienter har progrediert, men er fortsatt i live. Det er usikkert hvordan behandling med cemiplimab påvirker aggressiviteten av sykdommen etter at pasientene har progrediert. Legemiddelverket mener det ikke er plausibelt at hasardtrenden ekstrapoleres utelukkende basert på observerte effekter i studiene for modellens heltidshorisont. For å redusere usikkerheten rundt den langsiktige ekstrapoleringen av cemiplimabarmen, har Sanofi valgt å justere hasarden for progresjon og død til hasarden i komparatorarmen etter 50 måneder. Legemiddelverket anerkjenner at dette gir et konservativt estimat, men mener Sanofi har valgt en pragmatisk metode for å justere for usikkerheten ved langtidseffekten. Legemiddelverket godtar dette og har i scenarioanalyser testet virkningen av en gradvis tilpasning av cemiplimab-armens hasardrate til kjemoterapi-armens hasardrate (fra 50 til 70 måneder). Dette reduserer IKER betydelig (se kapittel 4.2.3).

I følge Sanofi var FP-modeller best tilpasset KM-kurven, men viste også et platå i OS etter 3-4 år. Dette vurderte Sanofi som lite plausibelt. Legemiddelverket deler denne vurdering. Klinikere kontaktet av Legemiddelverket uttalte at langvarig overlevelse er sjeldent for pasienter med inoperable avansert cSCC. Selv med langvarig overlevelse, antar klinikere fortsatt at disse pasientene ville ha en økt dødelighet på grunnlag av:

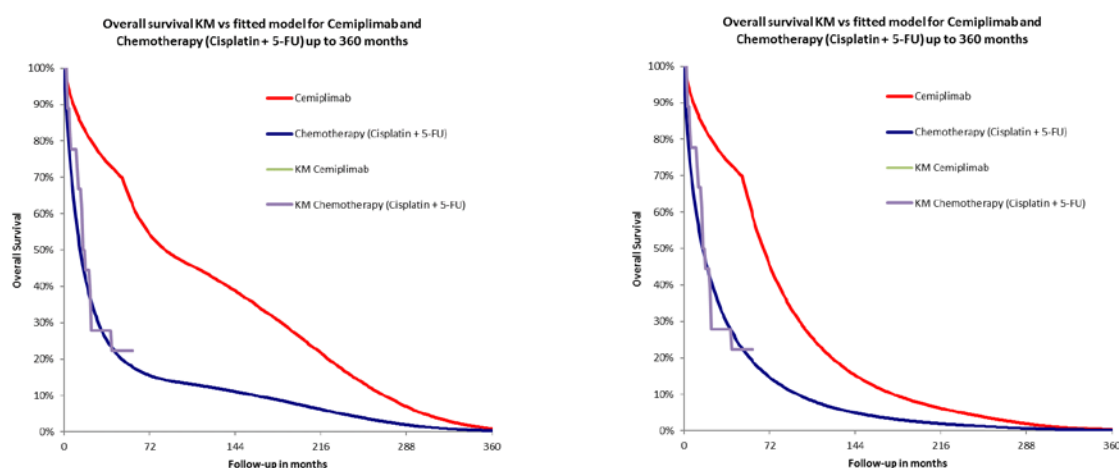
- fortsatt residivfare (dvs. at ikke alle er reelt kurert)
- behandlingsrelatert overdødelighet (dette vil typisk være tungt behandlede pasienter eksponert for omfattende kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi, alt med risiko for senkomplikasjoner)

Lognormal funksjon ble valgt for ekstrapolering av OS og PFS for cemiplimab i Sanofis base case. Lognormal passet dårlig til KM-dataene, men er mer klinisk sannsynlig. Lognormal er også indikert for ikke-monotoniske hasarder (Figur 8). Legemiddelverket godtar valget av lognormal for ekstrapolering av OS og PFS for cemiplimab.

Ekstrapolering av PFS og OS i kjemoterapiarmen

Log-kumulativ hasard plott for kjemoterapi gir ikke en klar informasjon om den kumulative hasardformen på grunn av sparsomme data (Figur 8). Derfor kunne den ikke brukes til å informere valget av en parametriske funksjon.

Den matematiske passformen var lik på tvers av de parametriske funksjonene. Den visuelle tilpasningen av standard parametriske funksjoner til KM-data var dårlig, mens anvendelsen av FP-modeller resulterte i et usannsynlig platå. Valget av Weibull for PFS-ekstrapolering støttes, men valget av Gompertz for OS støttes ikke ettersom det resulterer i en overoptimistisk hale. Ifølge klinikere Legemiddelverket var i kontakt med, er det fremvoksende platået ikke plausibelt for platinum-basert kjemoterapi. Valg av funksjon for OS-ekstrapolering i kjemoterapiarmen er kritisk, da det påvirker cemiplimabs langsiktige OS-estimer. Ved å velge Gompertz øker behandlingseffekten av cemiplimab over tid, noe som ikke er plausibelt (Figur 12, venstre). Når Weibull brukes til OS, reduseres overlevelsen i kjemoterapiarmen og den relative behandlingseffekten av cemiplimab avtar over tid. Legemiddelverket velger Weibull for OS i kjemoterapiarmen på grunn av et rimelig mønster i begge armer og konsistens med PFS (Figur 12, høyre).



Figur 12 Ekstrapolering av kjemoterapi OS KM-kurver med Gompertz (Sanofis base case, til venstre) og Weibull (Legemiddelverkets base case, høyre). Hasarden for død er lik med hasarden i kjemoterapiarmen etter 50 måneder.

Oppsummering

Cemiplimab representerer en ny behandlingsmåte for dette terapiområdet, og de langsiktige virkningene av legemidlet er ennå ikke observert. De langsiktige overlevelsesestimaterne er derfor vanskelig å validere.

Legemiddelverket er enig i valget av lognormal for PFS og OS-ekstrapolering i cemiplimab-armen. For kjemoterapi endrer Legemiddelverket fra Gompertz til Weibull for OS. Valget av Weibull for PFS i kjemoterapiarmen støttes.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Cemiplimab:

Dokumentasjon for forekomst av bivirkninger ved behandling med cemiplimab er hentet fra fase 2-studien EMPOWER. I løpet av studieperioden i EMPOWER opplevde 99,0 % av pasientene minst én bivirkning i forbindelse med behandling (treatment emergent adverse events), og 44,6 % opplevde minst én alvorlig bivirkning i forbindelse med behandling. 7,3 % av pasientene avsluttet behandlingen med cemiplimab på grunn av bivirkninger.

Kjemoterapi

I studien til Jarkowski *et al.* var det ikke rapportert bivirkninger. Dette gjaldt også andre studier som undersøkte platinumbasert kjemoterapi i pasienter med cSCC. Bivirkningsrater for behandling med cisplatin/5-FU er derfor hentet fra kontrollarmen i en studie av Vermorken *et al.* 2013, der studiepopulasjonen var pasienter med tilbakefallende eller metastatisk hode-halskreft (19). Studien ble identifisert gjennom et målrettet litteratursøk, og ble ansett som best egnet grunnet likhet i alvorlighet med cSCC.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger inngår i den helseøkonomiske modellen som kilde til kostnader og nyttetap.

Nyttetap grunnet bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen i pre-progresjonsstadiet. Bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlige bivirkninger) som inntraff hos minst 5 % av pasientene i en av studiegruppene er inkludert i modellen.

Et målrettet litteratursøk ble gjort for å finne kilder til bivirkningsrelatert nyttetap. Det ble ikke funnet kilder for å dokumentere varighet av bivirkningene. Varigheten av hver bivirkning antas å vare i én syklus (30.4 dager). Nyttetap i QALYs per bivirkning er beregnet som produktet av nyttetapet og varigheten. Nyttetap per bivirkning inngår sammen med bivirkningens insidensrate per behandlingsarm. Påfølgende nyttetap brukes i første syklus av hver behandlingsarm, med mulighet til å beregne nyttetap på årsbasis.

Inkluderte bivirkninger (punktestimater) for intervensjon og komparator er vist i tabellen under:

Tabell 4: Bivirkninger med tilhørende frekvenser som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Adverse event (measured as occurrence)	Cemiplimab		Chemotherapy	
	Results from cemiplimab EMPOWER- CSCC-1 study*	Input value used in the model **	Vermorken et al 2013	Input value used in the model
Anemia	4,20%	4.17%	14.50%	14.50%
Fatigue	2,60%	2,60%	NR	0%
Febrile neutropeni	NR	0%	5,20%	5.20%
Hypercalcaemia	1,60%	0%	NR	0%
Hypokalemia	1%	1,04%	7.10%	7.10%
Neutropenia	NR	0%	32.60%	32.60%
Skin infection	1,60%	0%	NR	0%
Stomatitis or oral mucositis	NR	0%	8.60%	8.60%
Thrombocytopenia	NR	0%	7.70%	7.70%

*Rates of grade 3 and 4 AEs

** The AEs considered in the model included Grade ≥ 3 AEs, which occurred in at least 5% of patients in any treatment arm.

Legemiddelverkets vurdering

I MT-utredningen av cemiplimab ble det påpekt at det ikke ble identifisert ny sikkerhetsrisiko ved behandling med legemiddelet, og at sikkerhetsprofilen korresponderer med det som forventes med PD-1-hemmere. De vanligste bivirkningene var utslett, fatigue, diaré og kløe. Av immunrelaterte bivirkninger var de vanligste hypotyreidisme, pneumonitt, immunrelaterte bivirkninger i hud, hypertyroidisme og hepatitt. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata (17).

Legemiddelverket mener det virker rimelig at det generelt er en høyere bivirkningsbyrde ved behandling med kjemoterapi sammenlignet med PD-1-hemmer. Legemiddelverket vil likevel påpeke at det er en svakhet i den helseøkonomiske analysen at datasettet som benyttes til modellering av bivirkninger i komparatorarmen er basert på en annen studie enn den som ligger til grunn for effektestimatene i komparatorarmen, og som i tillegg omfatter et annet terapiområde enn det som er omfattet av denne metodevurderingen. Variasjoner i bivirkningsfrekvensene i modellen har imidlertid svært liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket godtar derfor modelleringen av bivirkninger i Sanofis base case, men vil påpeke at dette ikke er vurdert inngående i denne vurderingen og kan ikke uten videre legges til grunn som valide i andre metodevurderinger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I fase 2-studien EMPOWER er livskvalitetsdata innhentet med det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30. Av de 193 pasientene i EMPOWER ble data innhentet fra 152 respondenter. Pasientene i de to gruppene som mottok dosering av cemiplimab basert på vekt (gruppe 1 og 2) fikk utdelt spørreskjema for livskvalitet og tumorvurdering hver åttende uke og de pasientene som mottok flat dosering (gruppe 3) mottok spørreskjema for livskvalitet og tumorvurdering hver niende uke. Spørreskjema for livskvalitet ble

fullført ved baseline og første dag i hver behandlingssyklus. Det ble observert noen forskjeller i de tre gruppene, blant annet at det var færre respondenter som fullførte spørreskjema i gruppen med flat dose.

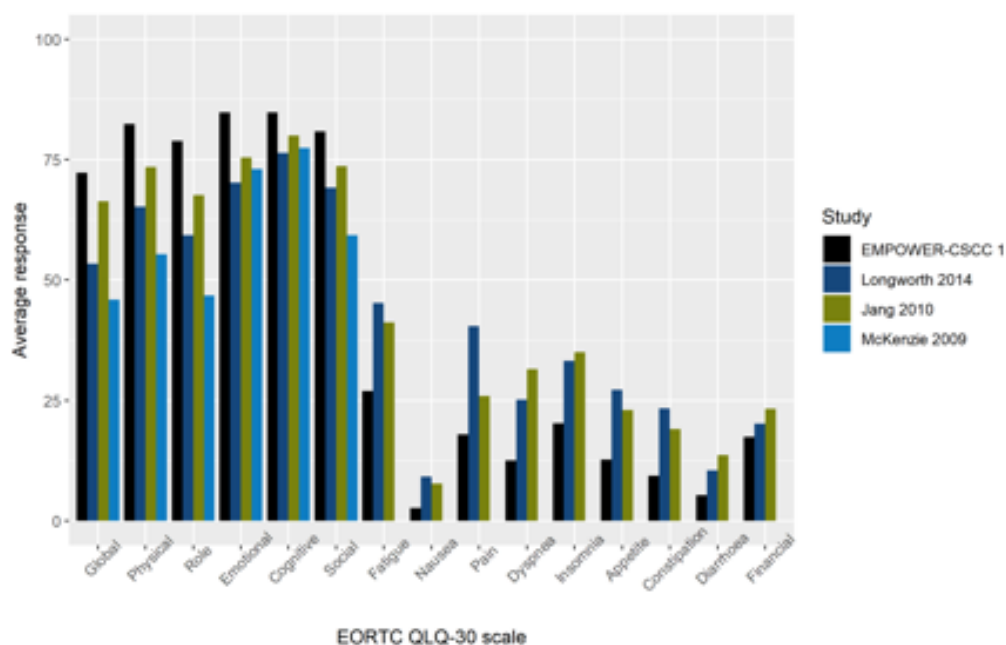
Det var 146 respondenter i baseline og 137 respondenter hadde fullført minst ett spørreskjema ved oppfølging og ble inkludert i datasettet. ECOG verdiene i baseline for de ulike pasientene var ca. 50/50 for ECOG 0 og ECOG 1. 14 pasienter døde under studien (9 etter progresjon, 2 etter bivirkninger og 3 av andre grunner). En oversikt over utfylt spørreskjema som var tilgjengelig med tilfredsstillende data er vist i tabellen under.

Tabell 5: Spørreskjemaer for EORTC QLQ-C30

Time of Questionnaire	Number of questionnaires with sufficient data for	
	Longworth; McKenzie and van der Pol algorithms	Jang algorithm
Baseline	146	149
Cycle 2	131	136
Cycle 3	115	120
Cycle 4	100	103
Cycle 5	97	98
Cycle 6	80	82
Cycle 7	66	67
Cycle 8	50	51
Cycle 9	41	43
Cycle 10	36	37
Cycle 11	23	24
Cycle 12	22	22
End of treatment	27	44

Inndeling i sykdomsstadier var tilgjengelig for 96 respondenter etter baseline, hvorav 13 av respondentene hadde progrediert. Sanofi har sammenlignet fordelingen av verdiene fra EORTC QLQ-C30 i EMPOWER studien med generelle EORTC QLQ-C30 verdier for kreft og disse viser ganske like resultater.

Sanofi innhentet ikke livskvalitetsdata ved EQ-5D direkte i EMPOWER-studien. Data på livskvalitet ble samlet inn ved det kreftspesifikke instrumentet EORTC-QLQ-C30. Dette ble deretter mappet til EQ-5D. I figuren under er de rapporterte data på EORTC sammenlignet med andre innsamlede data fra studier på andre krefttyper. Disse er benyttet til mappingen. EORTC er delt i måling på funksjonelle dimensjoner (til venstre i diagrammet) og symptomdimensjoner. For funksjonelle dimensjoner viser en høyere score bedre livskvalitet og funksjon. For symptomdimensjoner viser en høyere score *lavere* livskvalitet (20).



Note: McKenzie reported values only for the global and functional scales, and not symptom scales. Abbreviations: EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Figur 13: Rapporterte data på EORTC QLQ-30 sammenlignet med andre innsamlede data fra studier på andre krefttyper

Mapping ble gjennomført ved hjelp av individdata fra EMPOWER studien, og litteratursøk etter algoritmer som kunne benyttes for å konvertere EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. I litteratursøket som ble gjennomført i 2016 og 2017 ble det funnet 12 relevante studier og 4 metodevurderingsrapporter fra NICE som mapper fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L.

Baseline livskvalitetsdata ble konvertert fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L ved hjelp av algoritmen benyttet i Longworth et al. som inkluderer populasjon med ulike krefttyper (21). Det er benyttet UK tariffer. Det ble benyttet algoritmer fra McKenzie and van der Pool for sensitivitetsanalyse (22). I mappingen ble det valgt den statistiske modellen som passet nest best siden den var enklere å implementere, men det var lite forskjell på de to statistiske modellene som passet best.

En oversikt over resultatene fordelt på de tre pasientgruppene er vist i Tabell 6.

Tabell 6: EQ-5D verdier etter mapping med algoritmen til Longworth et al.

Population	Modeled EQ-5D Mean (SE)	Modeled EQ-5D Metastatic patients (3mg/kg) Mean (SE)	Modeled EQ-5D Locally advanced patients Mean (SE)	Modeled EQ-5D Metastatic patients (350mg) Mean (SE)
All patients; Baseline	0.715 (0.017)	0.733 (0.029)	0.742 (0.024)	0.648 (0.031)
Progressors	0.735 (0.021)	0.754 (0.032)	0.763 (0.027)	0.669 (0.033)
All progression-free patients	0.769 (0.013)	0.795 (0.023)	0.789 (0.018)	0.708 (0.025)
Progression-free responders	0.789 (0.018)	0.808 (0.028)	0.817 (0.025)	0.723 (0.031)
Progression-free non-responders	0.728 (0.017)	0.745 (0.029)	0.754 (0.024)	0.660 (0.031)

Abbreviations: EQ-5D, EuroQol-5D; SE, standard error.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det benyttet nyttevekter listet opp i Tabell 7. Disse nyttevektene er funnet ved å mappe livskvalitetsdataene fra de tre ulike behandlingsgruppene i fase 2 studien. Det benyttes samme nyttevekter for progresjonsfri og progrediert helsetilstand for cemiplimab og kjemoterapi. Sanofi har kommentert at dette er en konservativ antagelse siden man antar at cemiplimab har positive effekter på livskvaliteten utenom å forsinke progrediert helsetilstand.

Tabell 7: Nyttvekter brukt i den helseøkonomiske modellen

Health State	Mean	SE
Longworth et al (2004) algorithm (60), UK tariff		
Pre-progression	0,769	0,013
Post-progression	0,735	0,021
McKenzie algorithm (61), UK tariff		
Pre-progression	0,785	0,015
Post-progression	0,750	0,024

Abbreviations: SE, standard error

Det er inkludert nyttetap av bivirkninger av grad 3 eller høyere i progresjonsfri helsetilstand for å ta hensyn til en lavere livskvalitet når bivirkningene inntreffer. Sanofi har antatt at alle bivirkningene inntreffer og varer i en syklus (30,4 dager), se også forklaring i kapittel 3.4.2. Nyttetap ved bivirkninger er samlet inn fra eksterne kilder.

Tabell 8: Nyttetap ved bivirkninger av grad 3 eller høyere

Adverse event	Mean	SE	Source	Rationale
Base case				
Skin infection	0.120	0.005	Cellulitis, Amgen 2014 utility study for advanced melanoma (79)	Assumed to be the same as cellulitis, in NICE TA410 (79)
Hypercalcaemia	0.090	0.015	Neutropenia, Nafees 2008 (72)	Assumed to be the same as hyponatremia in NICE TA517(80)
Fatigue	0.073	0.018	Fatigue, Nafees 2008 (72)	Assumed to be same as fatigue, in NICE TA490(75)
Infection	0.120	0.012	Neutropenia, Nafees 2008 (72)	Assumed to be same as infection in NICE TA378(81)
Infusion related reactions	0.090	0.016	Febrile Neutropenia, Nafees 2008 nafees (72)	Assumed to be same as febrile neutropenia in, NICE TA517(80)
Rash, acne	0.032	0.012	Rash, Nafees 2008 (72)	Assumed to be same as rash, in NICE TA192(82)
Tumor bleeding	0.120	0.005	Cellulitis, Amgen 2014 utility study for advanced melanoma(79)	Assumed to be the same as skin infection
Hypokalaemia	0.090	0.015	Neutropenia, Nafees 2008 (72)	Assumed to be the same as hypercalcaemia
Stomatitis or oral mucositis	0.151	0.036	Stomatitis, Lloyd 2006 (73)	AE event and AE utility decrement are aligned
Neutropenia	0.090	0.015	Cellulitis, Amgen 2014 utility study for advanced melanoma (79)	AE event and AE utility decrement are aligned
Anaemia	0.073	0.018	Fatigue, Nafees 2008 (72)	Assumed to be the same as anaemia in NICE TA517 (80)
Thrombocytopenia	0.108	0.010	Thrombocytopenia, Tolley 2013 (74)	AE event and AE utility decrement are aligned
Febrile neutropenia	0.090	0.016	Febrile Neutropenia, Nafees 2008 (72)	AE event and AE utility decrement are aligned
Failure to thrive	0.073	0.018	Fatigue, Nafees 2008(72)	Assumed to be same as fatigue

Abbreviations: NICE, National Institute of Health and Care Excellence; TA, Technology Appraisal; SE, standard error

Utviklingen av livskvalitetsvektene er aldersjustert basert på Sun et al. 2012 (23) og Burström et al. 2001 (24). For aldersjusteringen er det benyttet startalder på 71 år, som er gjennomsnittsalderen for de som har deltatt i EMPOWER. Det er benyttet multiplikativ metoden hvor det er benyttet en justeringsindeks på 0,961 for progresjonsfri helsetilstand (0,769/0,80) og 0,919 for progrediert helsetilstand (0,735/0,80).

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at det er benyttet livskvalitetsvekter som er hentet fra EMPOWER studien. En del av spørreskjemaene var ikke tilfredsstillende utfyllt og inngår ikke i datasettet etter hver syklus, noe som fører til usikkerhet om livskvalitetsvektene er representative når det er en del data som mangler. Sanofi har imidlertid sammenlignet fordelingen av verdier i EORTC QLQ-C30 fra EMPOWER studien med verdier generelt for kreft og de er ganske like. Legemiddelverket mener dette styrker påliteligheten til dataene som er hentet inn. NICE henviser i sin metodevurdering av cemiplimab til at EORTC QLQ-C30 er et spørreskjema hvor resultatene er pålitelig og gyldig for ikke-melanom hudkreft (NMSC), men at det ikke er så sensitivt for spesifikke NMSC aspekter(25).

Livskvalitetsvektene er innhentet fra en åpen enarmet studie og konvertert fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L, noe som øker usikkerhet ytterligere siden en åpen studie kan føre til at pasientenes egne

forventninger til nytten av behandlingen kan spille inn i større grad og slik at estimatene kan bli for høye. Sanofi har ikke nyttevekter for pasienter som får kjemoterapi og antar at nyttevektene for disse pasientene er lik som for cemiplimab.

EMPOWER var en relativt liten studie. Svarprosenten på spørreskjemaene ble lavere utover i studien. Dette resulterer i at nyttevektene som er beregnet blir veldig følsomme for besvarelsene til enkeltpasienter. Overførbarheten av resultatet til «gjennomsnittspasienten» blir derfor usikkert. Legemiddelverket fikk oversendt oppdaterte data fra EMPOWER med datakutt i oktober 2019. Sanofi har gjennomført en oppdatering av mappingen fra siste datakutt, og det har ført til noe justering av nyttevektene. De oppdaterte nyttevektene er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Oppdaterte nyttevekter

Population	Modeled EQ-5D, All patients Mean (SE)	Modeled EQ-5D Locally advanced patients Mean (SE)	Modeled EQ-5D Metastatic patients Mean (SE)
All patients; Baseline	0.715 (0.017)	0.736 (0.025)	0.697 (0.023)
Progressed disease	0.707 (0.021)	0.729 (0.029)	0.690 (0.026)
All progression-free patients	0.768 (0.013)	0.784 (0.019)	0.758 (0.018)
Progression-free responders	0.789 (0.018)	0.812 (0.027)	0.773 (0.022)
Progression-free non- responders	0.725 (0.018)	0.746 (0.025)	0.707 (0.023)

Abbreviations: EQ-5D, EuroQol-5D; SE, standard error.

Livskvalitetsdata ved EORTC-QLQ-C30 viser at målt livskvalitet til populasjonen i EMPOWER-studien er bedre enn i sammenlignende studier på andre kreftformer. Dette vises også i de mappede livskvalitetsvektene i baseline som både før og etter progresjon ligger nærme livskvalitetsvekter generelt for befolkningen basert på Stavem et al. 2018 som er 0,808 for en 71 år gammel person (9). Legemiddelverket har konferert med klinikere om symptomene for pasienter med denne sykdommen. Klinikere uttaler at symptomene varierer, men kan være svært stort med skjemmende og vonde sår i utsatte områder på kroppen. Ved progressiv sykdom rammes pasientene ofte av smerter som er vanskelige å behandle, behandlingskrevende og skjemmende tumorsår, ernæringsvansker m.m. som har klar negativ innvirkning på pasientens livskvalitet. I EORTC-QLQ-C30 fra EMPOWER har smerte særlig lav score. Dette kan tyde på at pasientgruppen i EMPOWER har en høyere livskvalitet enn norsk populasjon.

Klinikere uttaler at det er sannsynlig at den norske populasjonen vil ha høyere ECOG enn det som er inkludert i EMPOWER studien, noe som kan forklare hvorfor nyttevektene fra EMPOWER er såpass høye i forhold til hvordan symptomene er for pasientene i norsk klinisk praksis. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, har avansert cSCC et sykdomsbilde som kan ligne avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC). På bakgrunn av dette vil Legemiddelverket også gjøre en scenarioanalyse hvor nyttevektene i postprogresjonsstadiet erstattes av tilsvarende nyttevekter fra metodevurderingen av pembrolizumab til førstelinjebehandling av plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne ((26)).

Det er inkludert helsetap ved bivirkninger av grad 3 og 4, men endring i parameterne påvirker i liten grad modelleringen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av helsetap for hver enkelt bivirkning.

Det er en styrke at Sanofi har gjennomført et litteratursøk ved valg av mapping algoritme for å konvertere fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Det er diskutert grundig likheter og ulikheter for populasjonskarakteristikker i EMPOWER studien og den valgte studien Longworth *et al.* (21) I Longworth *et al.* studien var det ikke noen i populasjonen som hadde lokalavansert eller metastatisk cSCC. Det var også flere menn og høyere ECOG i EMPOWER studien. Sammenligningen ble noe begrenset siden det var mangelfull informasjon om populasjonene i studiene. Sanofi har også henvist til Doble & Lorgelly *et al.*, 2016 og Arnold *et al.*, 2015 som har identifisert Longworth *et al.* som en av de algoritmen som treffer best ved konvertering fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Det er benyttet britiske tariffer i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Aldersjusteringen som er gjennomført er gjennomført riktig, men etter innsending av dokumentasjonspakken har Legemiddelverket oppdatert sine retningslinjer med nye tall for generelle livskvalitetsvekter basert på oppdaterte SSB tall og norske normtall. Legemiddelverket endrer til de nye livskvalitetsvektene og justeringsindeksen for progresjonsfri helsetilstand blir 0,950 (0,768/0,808) og 0,875 for progrediert helsetilstand (0,707/0,808).

Oppsummert mener Legemiddelverket at dataene på livskvalitet fra EMPOWER-studien kan være overestimert, fordi:

- EMPOWER er en åpen og enarmet studie. Dette kan føre til at pasientenes egne forventninger til nytten av behandlingen kan spille inn i større grad slik at estimatene kan bli for høye.
- i norsk klinisk praksis vil pasienter med en høyere ECOG og dårligere allmenntilstand enn det som er inkludert i EMPOWER studien behandles.
- Kliniske eksperter forklarer at pasienter kan ha en del følgeplager og symptomer som er forbundet med smerter. Imidlertid viser livskvalitetsdataene fra EMPOWER lavere score og bedre tilstand for disse pasientene enn det man generelt ser for andre kreftformer. Livskvaliteten som er estimert fra EMPOWER er høy og omtrent som generell livskvalitet for befolkningen.

Legemiddelverket godtar de oppdaterte nyttevektene i Sanofis base case, men endrer aldersjustering for nyttevektene i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes cemiplimab med kjemoterapi (Cisplatin + 5-FU) for behandling av metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom i en kostnad per QALY-analyse.

Sanofi har levert en helseøkonomisk modell hvor nytte og kostnader er estimert per helsetilstand (progresjonsfri, progrediert og død).

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.

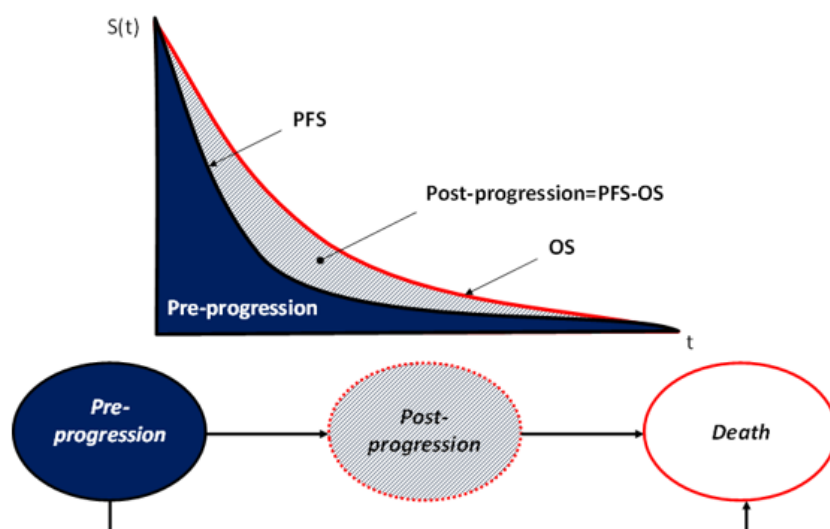
Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.

På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet. Ved vurdering av tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, må det tas hensyn til at lavere krav til dokumentasjon kan aksepteres.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Sanofi har levert en areal under kurven-modell (partitioned survival model) i Excel, med progresjonsfri, progrediert og død som mulige helsetilstander. Andelen som befinner seg i de ulike stadiene beregnes basert på de kumulative sannsynlighetene for å være progresjonsfri eller i live gjennom modellens tidsforløp. Disse sannsynlighetene er basert på effektdata (PFS og OS) fra EMPOWER-studien. Modellstrukturen er vist under.



Figur 14: Modellstruktur for innsendt helseøkonomisk analyse.

Alle pasientene begynner i den progresjonsfrie helsetilstanden hvor de mottar enten cemiplimab eller komparator (kjemoterapi). Over tid beveger pasienter seg over til sykdomsprogresjon (hvor pasienten mottar best supportive care og oppfølging frem til død) eller direkte til død.

Andelen pasienter som befinner seg i den progresjonsfrie helsetilstanden reduseres over tid med den behandlingsspesifikke hasardraten fra PFS. Andelen pasienter som dør øker over tid basert på sannsynligheten for død over tid basert på OS. Andelen pasienter som befinner seg i progresjon er differansen mellom PFS og OS.

Bivirkninger av behandling innenfor grad 3 og 4 er inkludert for de pasientene som mottar aktiv behandling før progresjon. Det er i baseline antatt at bivirkningene bare vil inntreffe en gang, og de er modellert i den første syklusen i modellen. Det benyttes månedlige sykluser i modellen på 30,4 dager (365/12). For hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet med den andelen av pasientene som befinner seg i de tre ulike stadiene og behandlingen de mottar. Det er gjort halvsykluskorrigerings i analysen. Det er antatt at pasientene mottar behandling med cemiplimab til sykdomsprogresjon inntil maks. 22 måneder (se kapittel 3.2). For komparatorarmen mottar pasient behandling med kjemoterapi til i 3 sykluser, som tilsvarer 2,1 måneder.

Sanofi oppgir at de har teknisk validert modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen som er sendt inn er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for slik type behandling av kreft. Modelltypen er godt kjent for Legemiddelverket da den er brukt i en

rekke metodevurderinger tidligere. Det er enkelt å endre vesentlige forutsetninger og parametere i modellen og den er transparent. Strukturen i modellen er enkel å forstå og satt opp på en ryddig måte.

Legemiddelverket har gjennomgått modellen ved å endre parametere og sjekke formler og dataflyt. Det ble avdekket en feil i modellen med aldersjustering av nyttevekter som er rettet opp.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen

4.1.1 Analyseperspektiv

Levetiden/analyseperioden er satt til 30 år, som skal reflektere hele perioden hvor legemiddelet kan ha en effekt. Gjennomsnittsalderen for pasientene er satt til 71,1 år i modellen, og det er antatt at ingen pasienter er i live etter 30 år etter analyseperiodens start. Diskontering av nytte og kostnader over tid er satt til 4 %. Det er benyttet 2019 kroner i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Det er satt en lang analyseperiode for å fange opp alle relevante effekter i tidsperioden. Legemiddelverket mener dette er rimelig. En nedjustering av analyseperioden til 20 år har lite å si for resultatet.

Diskontering på 4 % følger retningslinjene, og det er dokumentert prisjustering til 2019 kroner for relevante parametere.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Kostnadene som er benyttet i den helseøkonomiske modellen er delt inn i før og etter progresjon.

Kostnadene som er inkludert er:

- Legemiddelkostnader før progresjon
- Administrasjonskostnader for legemidlene
- Påfølgende behandling – etter sykdomsprogresjon
- Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Kostnader i livets slutfase

Kostnadene som er inkludert ved progresjonsfri helsetilstand er kostnader for legemiddelet, oppfølgingskostnader og kostnader ved bivirkninger (en syklus). Når et individ har gått over til progrediert helsetilstand er det inkludert kostnader for palliativ behandling og oppfølgingskostnader i tilknytning til dette. En del av kostnadene som Sanofi har benyttet har Sanofi fått validert av en kliniker de har vært i kontakt med.

Det er sett bort i fra transportkostnader til og fra behandling siden det er antatt at disse kostnadene i forhold til andre kostnader er ubetydelig og at forskjellen mellom de ulike legemidlene ikke påvirker reising til og fra behandling i vesentlig grad.

Innsendt dokumentasjon

En oversikt over hvilke kostnader som er inkludert i modellen er listet opp i Tabell 10.

Tabell 10: Kostnader inkludert i modellen

Drug Acquisition Unit Costs	
Intervention/Comparator	Cost per monthly cycle (NOK)
Cemiplimab	78 319,88
Cisplatin and 5-FU	1 587,41
Drug Administration Costs	
Resource	Unit cost (NOK)
Deliver Simple Parenteral Chemotherapy at First Attendance	1 451,07
Deliver more Complex Parenteral Chemotherapy at First Attendance	1 451,07
Deliver Complex Chemotherapy, including Prolonged Infusional Treatment, at First Attendance	1 451,07
Deliver Subsequent Elements of a Chemotherapy Cycle	1 451,07
Disease management costs	
Resource Item	Unit Cost (NOK)
Palliative surgery	7 948,41
Oncologist visit	1 339,62
GP visit	320
Blood test	120
Nurse wound management (community nurse)	277,72
Wound dressings	362
District nurse	277,72
Clinical nurse specialist	305,28
Palliative RT (A fraction of treatment on a MV machine: 20 Gray in 5 fractions)	1 518,24
Complex palliative RT (A fraction of complex treatment on a MV machine: 20 Gray in 5 fractions)	1 518,24
Terminal Care costs	
Terminal care in home/hospital/hospice	53 196,39
Adverse Event Cost	
Adverse Event	Unit Cost
Skin Infection	37 330,74
Hypercalcaemia	32 552,77
Fatigue	702
Infection	37 330,74
Hypokalaemia	32 552,77
Stomatitis or oral mucositis	40 501,18
Neutropenia	39 116,90
Anaemia	45 323,81
Thrombocytopenia	46 663,43
Febrile neutropenia	52 736,31

Legemiddelkostnader før progresjon

For cemiplimab er det lagt til grunn en pris per hetteglass, med dosering 350 mg, basert på IRP (international reference pricing). Det er forutsatt at en pasient mottar behandling hver tredje uke med en flat dose på 350 mg inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet oppstår eller behandlingsstopp etter 22 måneder.

Kostnaden for kjemoterapi er en kombinasjon av cisplatin og 5-FU. Kostnadene er hentet fra den doseringen med lavest AUP (uten mva.) og multiplisert med gjennomsnittlig kroppsvekt for respondenter fra EMPOWER studien. Cisplatin gis hver tredje uke og 5-FU gis dag 1-4 i en tre ukers syklus. Det er forutsatt at kjemoterapi gis i opptil 3 sykluser.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene som ligger til grunn for cemiplimab er basert på IRP. Alle resultater i metodevurderingen skal være basert på legemiddelpriser når AUP eks mva. legges til grunn. Maks AUP eks mva. for cemiplimab er 54 490 kr pr pakke (maks AUP inkl mva. 68 112,50 kr /1,25), noe som tilsvarer 155,69 kr per mg. Omregnet til månedlige kostnader blir prisen for cemiplimab 78 926,18 kroner ($54\,490/21 \cdot (365/12)$).

Kostnadene som er forutsatt for kjemoterapi har lite å si for analysen. Det er gjort mange forutsetninger for å komme frem til en månedlig kostnad. Forutsetningene som er gjort er godt dokumentert og forklart og Legemiddelverket går ikke videre i å kvalitetssikre dette.

Legemiddelverket endrer kostnaden for cemiplimab

Administrasjonskostnader for legemidlene

Det er forutsatt en kostnad for infusjon per gang de ulike legemidlene blir administrert. Prisen er lik for cemiplimab og kjemoterapi, men 5-FU gis over fire dager hver tredje uke, så den totale administrasjonskostnaden for kjemoterapi per måned blir høyere enn for cemiplimab. Sanofi har benyttet en rapport fra FHI fra 2015 hvor det er benyttet en sats som er 7 % av DRG kode 809H (27).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket foretrekker at siste tilgjengelig DRG vekter benyttes og mener det er mer riktig å benytte hele DRG vekter.

Vi bruker Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase der kostnad for infusjon er estimert til 3039 kr (28).

Legemiddelverket endrer kostnaden for infusjon.

Legemiddelkostnader etter progresjon

I sitt base case har Sanofi lagt til grunn at ingen pasienter i noen av modellarmene mottar aktiv behandling etter sykdomsprogresjon, men kun mottar BSC. Videre er det antatt at det ikke er noen kostnader assosiert med BSC, som medfører at det ikke er noen kostnader knyttet til legemiddelbehandling av pasienter etter sykdomsprogresjon i noen av armene i modellen i Sanofis base

case. Den helseøkonomiske modellen inneholder muligheten til å inkludere kostnader knyttet til behandling etter sykdomsprogresjon.

Legemiddelverkets vurdering

På etterspørsel fra Legemiddelverket leverte Sanofi data på den påfølgende behandlingen pasientene i EMPOWER mottok etter sykdomsprogresjon. I alt 25 % av pasientene som avsluttet behandling med cemiplimab på grunn av sykdomsprogresjon ble behandlet med andre legemidler etter progresjon. Dette gjaldt 6 pasienter (31,6 %) i gruppe 1, 3 pasienter (17,6 %) i gruppe 2 og 4 pasienter (26,7 %) i gruppe 3.

Legemidlene som ble brukt av pasienter som avsluttet behandling grunnet sykdomsprogresjon i EMPOWER (n = 13) var monoklonale antistoffer (7/13), pyrimidinanaloger (4/13), platinaforbindelser (3/13), taxaner (3/13), folsyreanaloger (1/13) og interferoner (1/13).

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at pasienter som har mottatt behandling med kjemoterapi ofte får flere behandlingslinjer etter sykdomsprogresjon. Pasientene i de kliniske studiene har fått etterfølgende behandling og dette er dermed en del av den observerte effekten i studiene som ligger til grunn for effektestimatet. Legemiddelverket mener kostnader forbundet med behandling etter sykdomsprogresjon burde være inkludert i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket inkluderer kostnader til etterfølgende behandling.

For å modellere påfølgende legemiddelkostnader i intervensjonsarmen vil Legemiddelverket legge til grunn data fra EMPOWER, som gjengitt over. Andelene som får de ulike behandlingene er modifisert noe, for å være bedre tilpasset alternativene i den helseøkonomiske modellen. Ettersom det ikke er rapportert hvilken senere behandling pasientene i studien til Jarkowski *et. al.* mottok, vil Legemiddelverket basere dette på innspill fra kliniske eksperter. Andelene som får de ulike behandlingsregimene etter sykdomsprogresjon i Legemiddelverkets beregninger er vist i tabellen under.

Tabell 11: Behandling etter sykdomsprogresjon i Legemiddelverkets beregninger.

Behandlingsregime etter sykdomsprogresjon	Cemiplimab-arm	Kjemoterapiarm
Cetuximab	12,5 %	25,0 %
Platina/5-FU	7,5 %	0,0 %
Platina/paclitaxel	5,0 %	0,0 %
Metotreksat	0,0 %	50,0 %
Ingen påfølgende behandling	75,0 %	25,0 %

Som vist i tabellen over er andelen som får behandling etter sykdomsprogresjon betydelig høyere i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen. Dette kan nok til en viss grad tilskrives den relativt korte oppfølgingstiden i EMPOWER, og at med lengre oppfølgingstid kan det tenkes at andelen som mottar behandling i intervensjonsarmen ville økt noe. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter imidlertid at det er mulig at andelen som får behandling etter sykdomsprogresjon kan være noe

høyere i kjemoterapiarmen enn i cemiplimab-armen. Legemiddelverket vil poengtere at dette er en forenklet tilnærming til problemstillingen, men vurderer likevel at dette vil gi et mer representativt bilde av kostnadene forbundet med de respektive behandling enn å ikke inkludere dette overhodet, slik som i Sanofis base case. Legemiddelverket har oppdatert kostnadene for legemidlene basert på maks AUP eks. mva.

Legemiddelverket vil også gjøre en scenarioanalyse hvor fordelingen av behandlingsalternativer etter sykdomsprogresjon i intervensjonsarmen er basert på hvordan de kliniske ekspertene anslår at dette kan fortone seg i klinisk praksis. Andelene pasienter som får de ulike behandlingene etter sykdomsprogresjon er vist i tabellen under. Behandling etter sykdomsprogresjon i komparatorarmen holdes likt som i Tabell 11.

Tabell 12: Behandling etter sykdomsprogresjon i intervensjonsarmen i scenarioanalyse.

Behandlingsregime etter sykdomsprogresjon	Cemiplimab-arm
Cetuximab	30 %
Platina/5-FU	20 %
Metotreksat	15 %
Ingen påfølgende behandling	35 %

Legemiddelverket endrer kostnaden og andelene for påfølgende behandling i sin beregninger.

Oppfølgingskostnader før og etter progresjon

Oppfølgingskostnadene som er lagt til grunn for helsetilstandene før og etter progresjon er basert på kliniker sine estimater for hvor mye oppfølging det er behov for.

Før progresjon er det antatt at det er behov for at pasienten drar til kreftlegen 3 ganger i måneden for observering av behandlingen, mulige bivirkninger og fornyelse av resepter. Det er antatt at det blir tatt en blodprøve ved legebesøket. På grunn av potensielt store opphevede sår på synlige steder er det antatt at pasient må til spesialsykepleier regelmessig for sårstell og bytting av sårbandasje.

Når pasienten når sykdomsprogresjon er det antatt at pasienten har mindre behov for å dra til kreftlegen, men at man vil ha behov for mer besøk av hjemmesykepleier for behandling av sår.

Oppfølgingskostnadene er noe forskjellig mellom cemiplimab og kjemoterapi i progresjonsfri helsetilstand, og er ca. 500 kr høyere per måned i cemiplimab-armen. Ved sykdomsprogresjon er kostnadene like mellom armene og på 11 243 kr per måned.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har undersøkt de månedlige oppfølgingskostnadene før sykdomsprogresjon. I modellen er disse lagt til grunn frem til død. I en del tilfeller vil de forholdsvis høye kostnadene per måned vedvare i flere år etter behandling som følge av at noen pasienter lever lenge uten sykdomsprogresjon. En kliniker legemiddelverket har vært i kontakt med forklarer at selv med komplett eller svært god partiell radiologisk tumorrespons, kan det være store gjenstående vevsdefekter i områdene der tidligere tumor har destruert normalvev. Tilhelning av denne vevsdefekten i form av huddekket arrvev er langsom og ikke komplett. Noen pasienter kan få avtagende behov for sårstell etter lang tid, men det virker rimelig at mange vil kreve relativt intens oppfølging av sår i lang tid tross behandlingsrespons. Dersom behandlingen kan initieres tidlig i sykdomsforløpet og før vevsdestruksjonen har blitt for omfattende, vil det i så fall gjøre sannsynligheten høyere for fullstendig tilhelning (lukking) av tumorsårene ved respons på behandling.

Legemiddelverket mener det er rimelig å legge til grunn Sanofis estimat om behandlingskostnader til oppfølging av pasientene for progresjonsfrie pasienter. For pasienter som lever progresjonsfrie i svært lang tid vil det være avtakende behov for sårstell. Legemiddelverket har derfor antatt at pasienter som er progresjonsfrie etter år 5 ikke har behov for omfattende månedlig behandling. Dette er en forenklet analyse av avtakende behov.

Det er en del pasienter i modellen som lever lenge, selv etter sykdomsprogresjon. Sanofi har antatt at disse har jevnlig høye månedskostnader frem til sin død. Legemiddelverkets kliniker bekrefter at pasienter med hudresidiv etter progresjon vil være pleietrengende. Legemiddelverket godtar derfor Sanofis antakelse om stort behov for månedlig pleie etter progresjon, selv om pasientene kan leve forholdsvis lenge etter progresjon.

Det er antatt en lav timekostnad per time for sykepleier og spesialsykepleier, og Legemiddelverket mener det er riktig å legge til grunn en høyere timespris basert på enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket. Kostnad per time for sykepleier endres til 466 kr og spesialsykepleier 499 kr (28).

Legemiddelverket endrer modelleringen av oppfølgingskostnader for pasienter som lever mer enn 5 år uten sykdomsprogresjon. Legemiddelverket endrer kostnaden for sykepleier og spesialsykepleier i våre beregninger.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som er rapportert fra mer enn 5 % av pasientene i minst en av behandlingsarmene, EMPOWER og litteratursøk. For komparatorarmen er det inkludert kostnader ved bivirkning basert på frekvenser fra et målrettet litteratursøk. For en oversikt over bivirkninger som er inkludert se kapittel 3.4.2. Kostnadene ved bivirkninger er hentet fra DRG vektor og kostnader ved å besøke lege osv. De totale kostnadene for bivirkninger inngår bare en gang i modellen og er vist i tabellen under.

Tabell 13: Totale kostnader for bivirkninger

Bivirkninger	Totale kostnader
Cemiplimab	2 247
Kjemoterapi	31 454

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader ved behandling av bivirkninger har lite å si for analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av kostnadene for hver enkelt bivirkning, men det er vurdert at frekvensen for bivirkningene virker rimelig.

Legemiddelverket godtar modellering av bivirkninger

Kostnader i livets slutfase

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når et individ er døende. Sanofi har tatt utgangspunkt i en tidligere metodevurdering av pembrolizumab til behandling av avansert melanom og prisjustert enhetskostnaden til 2019 kroner, tilsvarende 53 196,39 kr (29).

Legemiddelverkets vurdering

Det ligger ikke noe begrunnelse for hvorfor disse kostnadene ved livets slutfase er inkludert i analysen. Kostnaden i livets slutfase har lite å si for analysen og Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av antagelsene som ligger til grunn. Basert på enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket legger vi til grunn en kostnad ved livets slutfase som representerer 14 dager med palliativ behandling, basert på DRG vekten DRG 959W (palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter). Kostnaden ved livets slutfase endres til 57 844 kr (2019 kroner) (28).

Legemiddelverket endrer kostnaden for livets slutfase.

Legemiddelverkets totalvurdering

Det er rimelig å anta at transportkostnadene er ubetydelige i denne analysen. De direkte kostnadene er så langt Legemiddelverket kan vurdere modellert på en rimelig måte i den helseøkonomiske modellen. Det er noen forutsetninger og satser som benyttes i modellen som Legemiddelverket mener bør endres. En oversikt over hvilke parameter det gjelder og en vurdering av hvordan det påvirker analysen er listet opp i Tabell 15.

Indirekte kostnader**Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Fravær av indirekte kostnader er i tråd med prioriteringsmeldingen og Legemiddelverket sine retningslinjer.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene i Tabell 14 er hentet fra den oppdaterte modellen som Sanofi sendte inn med datakutt fra oktober 2019. Det er benyttet legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks. mva.

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Cemiplimab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	2 016 658	455 313	1 561 345
Totale QALYs	5,17	2,02	3,15
Totale leveår	7,43	2,85	4,59
Merkostnad per vunnet QALY	495 589		
Merkostnad per vunnet leveår	340 416		

4.2.2 Legemiddelverkets beregninger

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen i Sanofi sitt base case har Legemiddelverket endret noen forutsetninger og parametere og kommet frem til det vi benevner som eksplorativ analyse, jf. vår diskusjon om indirekte sammenligning i kap 2.2. Hvordan endringene påvirker inkrementell kostnad per QALY (IKER) er vist i Tabell 15.

Tabell 15: Endringer i forutsetninger i Legemiddelverkets beregninger

Forutsetninger	Sanofi – Base case	Legemiddelverket – eksplorativ analyse	Begrunnelse	Endring i IKER
OS-ekstrapolering	Gompertz funksjon i kjemoterapiarmen	Weibull funksjon i kjemoterapiarmen	Kapittel 3.4.1	Høyere IKER + 140 000
Aldersjustering	Sun et al 2012 and Burstrøm et al 2001	Oppdaterte SSB tall og normtallene til Stavem et al	Kapittel 3.4.3	Lavere IKER - 3000
Cemiplimab, sykluskostnad	IRP 78 319,88 per syklus	Maks AUP eks. mva. 78 926,18 per syklus	Kapittel 4.1.2	Høyere IKER + 2 400
Administrasjon – infusjon	1 451,07 kr pr infusjon	3039 kroner pr infusjon	Kapittel 4.1.2	Høyere IKER + 2 200
Påfølgende behandling, etter sykdomsprogresjon	0 %	Andel pasienter mottar påfølgende behandling	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 10 000

Oppfølgingskostnader, før sykdomsprogresjon	Oppfølging helt til død før sykdomsprogresjon	Avtagende behov, modelleres med stopp etter 5 år	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 3000
Sykepleier	277,72	466	Kapittel 4.1.2	Høyere IKER + 41 000
Spesialsykepleier	305,28	499	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 250
Livets slutfase	53 196,39	57 844	Kapittel 4.1.2	

Beregninger i Legemiddelverkets eksplorative analyse er presentert i Tabell 16. Legemiddelpriser er basert på maks AUP, uten mva.

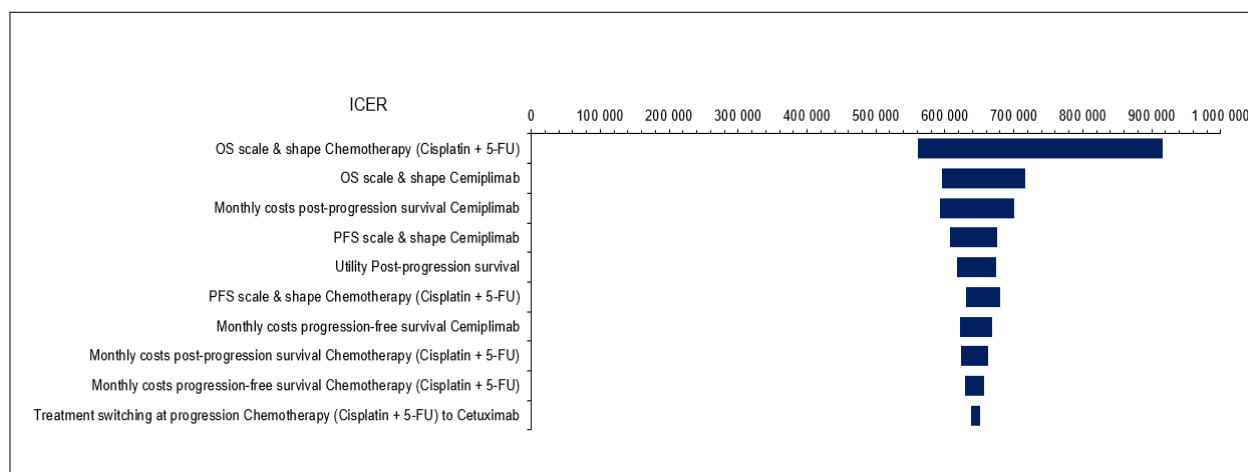
Tabell 16: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Cemiplimab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 993 387	595 098	1 398 289
Totale QALYs	4,01	1,84	2,17
Totale leveår	5,58	2,53	3,05
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	644 039		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	458 651		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Figur 15: Parametere som påvirker IKER – Legemiddelverkets beregninger



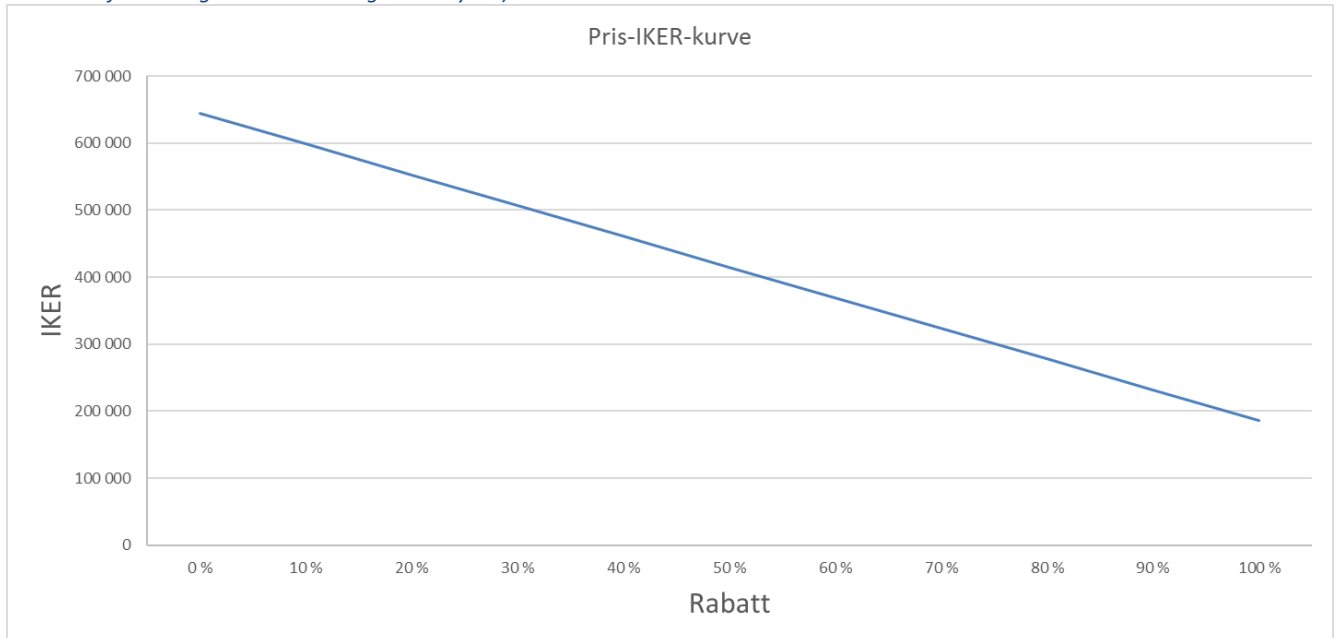
Som vist i figuren over er variasjon i form- og skalaparametre for OS-estimatene i kjemoterapiarmen den enkeltvariabelen som har størst innvirkning på IKER med en IKER fra om lag 550 000 til over 900 000 NOK/QALY. Dersom OS for kjemoterapi tilsvarer det ytterste scenarioet tilsvarer det at over 30 % av pasientene i kjemoterapiarmen fortsatt i live etter 10 år. Legemiddelverket mener at er lite plausibelt, da dette er et resultat av urealistisk høye OS-estimer for kjemoterapiarmen.

Sensitivitetsanalysene viser at variasjon i livskvalitetsvektene etter progresjon har stor påvirkning på IKER. Sensitivitetsanalysen viser variasjon i de subjektive responsene fra EMPOWER. Som beskrevet i kapittel 3.4.3 mener Legemiddelverket at livskvalitetsvektene er svært usikre og trolig overestimert.

Legemiddelverket har gjort en scenarioanalyse hvor lavere nyttevekter legges til grunn i postprogresjonsstadiet i modellen, se under.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 16: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på cemiplimab fra Legemiddelverkets beregninger (basert på maks AUP uten mva for alle legemidler som inngår i analysen).



Scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført en rekke scenarioanalyser for å utforske usikkerheten knyttet til våre beregninger. Disse er presentert i Tabell 17: Scenarioanalyser.

Tabell 17: Scenarioanalyser.

	Legemiddelverkets scenarioer	Legemiddelverkets eksplorative analyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra eksplorativ analyse)
	Eksplorativ analyse	Se [4.2.2] for alle endringer i eksplorativ analyse	-	644 039
1	Cemiplimab: maksimal behandlinglengde	22 måneder	24 måneder	671 399 (+ 27 360)
2	Cemiplimab: doseringsregime	Ingen doseopphold	Doseopphold én gang: 44,8 %	632 814 (-11 225)
3	Nyttevekter etter sykdomsprogresjon	Nyttevekt: 0,707 basert på konverterte nytte-vekter fra EMPOWER	Nyttevekt: 0,670 basert på metodevurdering av pembrolizumab til 1L-behandling av HNSCC ((26))	669 873 (+ 25 834)
4	Oppfølgingstid etter progresjon	Oppfølging helt til død	Oppfølging etter progresjon stopper etter 5 år	547 018 (- 97 021)
5	Cemiplimab: Påfølgende behandling, etter sykdomsprogresjon	Fordeling i henhold til Tabell 11.	Fordeling i henhold til Tabell 12.	672 599 (+ 28 560)
6	Langsiktige hasardforutsetninger for PFS og OS i cemiplimab-armen	Hasard blir lik kjemoterapiarmen ved 50 måneder	Hasard blir gradvis lik kjemoterapiarmen (økning mellom 50 og 70 måneder)	586 744 (- 57 295)
7	Kilde av cemiplimabs effektdata	Fase 2 (EMPOWER)	Fase 1 og 2	631 846 (- 12 193)
8	Justering av cemiplimabs effektdata	STC-justerte KM-data av cemiplimab fra EMPOWER tilpasset pasientpopulasjonen fra Jarkowski <i>et. al.</i> 2016	Ujusterte (naive) KM-data	768 605 (+124 566)

1. **Behandlingslengde:** I EMPOWER-studien var den maksimale behandlingslengden 22 måneder. Innspill fra klinikere angir at 24 måneder vil være en sannsynlig behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis, se kap. 3.2.
2. **Doseopphold:** Doseopphold forekom ofte i EMPOWER-studien. Noen pasienter hadde flere enn ett opphold. Legemiddelverket har beregnet at doseopphold forekom en gang hos 44,8 %, og dette trekkes fra som engangssum av totalkostnaden i intervensjonsarmen, se kap. 3.2.
3. **Nyttevekter etter progresjon:** Legemiddelverket mener nyttevektene i postprogresjonsstadiet i vår eksplorativ analyse kan virke noe høye gitt symptomtrykket og følgeplager ved cSCC, da de er nesten på nivå med nyttevektene for den generelle befolkningen ved denne alderen. Legemiddelverket har benyttet nyttevekter fra postprogresjonsstadiet i metodevurderingen av pembrolizumab til førstelinjebehandling av HNSCC, ettersom denne kreftformen har et sykdomsbilde/symptomtrykk som kan minne om cSCC, se kap 3.4.3.
4. **Oppfølgingstid etter progresjon:** I Legemiddelverkets beregninger antas det at pasienter som progredierer må ha oppfølging frem til de dør. Cemiplimabarmen har vist langvarig overlevelse hos flere pasienter, selv etter progresjon, og kostandene ved oppfølging er konstante. Legemiddelverket vil belyse et scenario der pasienter som har progrediert får en gradvis nedtrapping av oppfølging. Ved en forenkling er dette beregnet ved å stoppe oppfølging når pasienten har vært i progresjonsstadiet i 5 år, se kap. 4.1.2
5. **Påfølgende behandling, etter sykdomsprogresjon:** Pasientfordelingen i intervensjonsarmen blant ulike behandlingsalternativer etter progresjon er basert på data fra EMPOWER. I dette scenarioet er denne fordelingen basert på innspill fra kliniske eksperter, se kap. 4.1.2
6. **Justering av hasard:** For å redusere usikkerheten rundt den langsiktige ekstrapolasjonen av cemiplimabarmen, har Sanofi valgt å justere hasarden for progresjon og død til hasarden i komparatorarmen etter 50 måneder. Legemiddelverket har testet virkningen av en gradvis tilpasning av cemiplimabs hasardrate til kjemoterapis hasardrate (f.eks. fra 50 til 70 måneder). Se kap. 3.4.1.
7. **Kilde til effektdata:** Sanofi har brukt cemiplimabs data fra EMPOWER i deres hovedanalyse. På grunn av den lignende designen av fase 1 og 2, testet Legemiddelverket virkningen av samlede studieresultater. Se kap 3.4.1.
8. **Justering:** KM-kurver fra EMPOWER tilpasset pasientpopulasjonen i Jarkowski *et. al.* 2016 ble brukt til ekstrapolering i vår eksplorative analyse. Siden justeringen bare var basert på to variabler og ikke resulterte i objektive estimater av cemiplimabs behandlingseffekt, har Legemiddelverket testet virkningen av en naiv sammenligning. Se kap. 2.2.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er oppfølgingstid etter progresjon, langsiktige hasardforutsetninger for PFS og OS i cemiplimab-armen og justering av cemiplimabs effektdata. For eksempel, bruk av ujusterte (naive) KM-data i stedet for STC-justerte KM-data av cemiplimab øker IKER med 124 566 NOK. I motsetning reduserer anvendelsen av kortere oppfølgingstid etter progresjon IKER med 97 021 NOK.

4.2.3 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Legemiddelverket vurderer at vi ikke kan beregne et hovedscenario basert på innsendt dokumentasjon. Vi har imidlertid beregnet en eksplorativ analyse med utgangspunkt i Sanofis STC for sammenligning av cemiplimab og kjemoterapi. Legemiddelverket understreker at denne analysen er svært usikker.

I vår analyse er merkostnad for cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi 644 039 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.) 458 651 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen, bortsett fra behandlingstid for cemiplimab. Det er lagt til grunn 24 måneder maksimal behandlingstid for cemiplimab for å reflektere norsk klinisk praksis, i stedet for 22 måneder som ligger til grunn i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har lagt til grunn de samme estimatene for antall pasienter som Sanofi har lagt til grunn. Sanofi la til grunn 44 pasienter i år 1 og en økning på 9 % per år basert på tall fra Kreftregisteret. Sanofi la til grunn at litt over halvparten var aktuell for Libtayo (cemiplimab), og at de resterende pasientene mottok kjemoterapi eller BSC. Basert på klinikerne Legemiddelverket har snakket med vil det være rundt 15 - 25 pasienter per år som vil være aktuell for behandling med Libtayo (cemiplimab). Legemiddelverket har godtatt forutsetningene for pasientestimer i Sanofis budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med cemiplimab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 42,3 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og basert på maks AUP (inkl. mva) for både cemiplimab og komparator.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Ved å inkludere andre relevante behandlingskostnader blir den totale budsjettøkningen er 48,8 millioner kroner. Dvs. at budsjettkonsekvensene øker med ca. 15 %, 6,5 millioner. Dette skyldes at pasientene i cemiplimab-armen lever lengre, og mottar oppfølging og overvåking (f. eks. sårstell) i lengre tid enn pasientene i kjemoterapiarmen.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Cemiplimab er en PD-1-hemmer til behandling av voksne med metastatisk eller lokalavansert cSCC, som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. representerer et nytt behandlingsprinsipp for en pasientpopulasjon som i dag mangler tilgang på effektive behandlingsalternativer. Klinikere anslår at om lag 15–25 pasienter kan være aktuelle for behandling med cemiplimab hvert år i Norge.

Effekt

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av cemiplimab til behandling av cSCC kommer fra den énarmete, åpne, multisenter fase II-studien EMPOWER. Studien omfattet tre grupper pasienter med mcSCC eller lacSCC, som fikk to ulike doseringsregimer og behandlingsslengder av cemiplimab. Ved siste tilgjengelige datakutt (median oppfølgingstid på 15,7 måneder) var median PFS for de tre studiegruppene samlet 18,4 måneder (95 % KI: 10,3, 24,3). OS-resultatene fra studien er fortsatt umodne, og median OS var på tidspunktet for siste datakutt ikke nådd.

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom cemiplimab og andre aktuelle behandlingsalternativer ved avansert cSCC, og det er lite sannsynlig at en slik studie vil gjennomføres i overskuelig fremtid. Relativ effekt av cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi bestående av cisplatin/5-FU i den innsendte helseøkonomiske analysen er derfor basert på en justert ITC. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at behandling med cemiplimab gir vesentlig lengre tid til sykdomsprogresjon og død enn behandling med kjemoterapi for denne pasientpopulasjonen. Dette støttes også av kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med. I studien som ligger til grunn for effekten i komparatorarmen var toårsoverlevelsen blant pasienter som mottok platinabasert kjemoterapi ca. 30 % ved 2 år. Ifølge de kliniske ekspertene er OS-estimatene fra denne studien noe høyere enn det som observeres blant pasienter som mottar platinabasert kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Til sammenligning var toårsoverlevelsen blant alle gruppene i EMPOWER samlet 73,3 % (95 % KI: 66,1, 79,2). Dette var i tillegg med en betydelig overrepresentasjon av pasienter med metastatisk sykdom sammenlignet med både studien til Jarkowski *et. al.* og det som er tilfelle i klinisk praksis. I den justerte ITCen tilpasses pasientpopulasjonen i EMPOWER til pasientene i studien til Jarkowski *et. al.* som fører til at effektestimaterne i intervensjonsarmen øker noe (toårsoverlevelse 80 % ved 2 år). ITCen kunne imidlertid ikke ta høyde for alle relevante forskjeller i prognostiske faktorer mellom pasientpopulasjonene, og Legemiddelverket poengterer at det ikke er kjent om ITC-en over- eller underestimerer den relative effektforskjellen mellom behandlingene. Legemiddelverket har også gjort en scenarioanalyse hvor behandlingseffekten er basert på naiv (ujustert) sammenligning mellom behandlingene. Dette resulterer i en betydelig økning i IKER (+125 000 NOK/QALY). Likevel, sensitivitetsanalyse av justert ITC viser overlevelse i kjemoterapiarmen opp mot 30% etter 10 år, og med en IKER på 900 000 NOK/QALY. Dette mener vi er en urealistisk høy overlevelse i kjemoterapiarmen, og lite plausibelt resultat.

Effektdata fra EMPOWER er fortsatt umodne. Det er derfor ikke kjent hvor lenge behandlingseffekten av behandlingen vil vedvare. Effektvarighet er basert på en relativt konservativ antagelse om at behandlingseffekten brått forsvinner etter 50 måneder. I en scenarioanalyse har Legemiddelverket lagt til grunn at effekten gradvis avtar over tid (fra 50–70 måneder). Dette gir en betydelig reduksjon i IKER (-

57 000 NOK/QALY). Ytterligere oppfølgingsdata fra EMPOWER behøves for å bekrefte eller avkrefte hvorvidt behandlingseffekten av cemiplimab vedvarer ut over det som er lagt til grunn i vår eksplorative analyse.

Ressursbruk

Det er en betydelig kostnadsforskjell mellom behandling med cemiplimab og kjemoterapi – estimert til omtrent 1,4 millioner NOK (diskontert). Omtrent 1 million NOK av denne kostnadsforskjellen kan tilskrives økte legemiddelkostnader forbundet med behandling med cemiplimab. Den resterende økningen i kostnader kommer som følge av økt ressursbruk knyttet til oppfølging av pasientene, spesielt knyttet til jevnlig sårstell utført av helsepersonell i postprogresjonsstadiet. Ettersom behandling med cemiplimab forventes å gi en ikke ubetydelig overlevelsesgevinst sammenlignet med kjemoterapi, resulterer dette i en vesentlig økning i kostnader knyttet til dette. Legemiddelverket har beregnet at å behandle aktuelle pasienter med cemiplimab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 42 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret etter en eventuell innføring.

Usikkerhet

Legemiddelverket vurderer at det er svært stor grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Den mest vesentlige usikkerheten i analysen kommer som følge av mangelen på direkte sammenlignende studiedata mellom cemiplimab og kjemoterapi. Vi kan ikke tallfeste hvor mye større effektgevinsten er av behandling med cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi. Det er ikke kjent hvorvidt den reelle effektforskjellen mellom behandlingene er større eller mindre enn det som estimeres i innsendt ITC. Andre viktige usikkerhetsmomenter inkluderer varighet av behandlingseffekten til cemiplimab og behov for sårstell blant potensielle langtidsoverlevende. Sensitivitets- og scenarioanalyser viser at liten variasjon i flere parametere har stor påvirkning på resultatene. Dette gjelder særlig oppfølgingstid etter progresjon, langsiktige hasardforutsetninger for PFS og OS i cemiplimab-armen og justering av cemiplimabs effektdata. For eksempel vil bruk av ujusterte (naive) KM-data i stedet for STC-justerte KM-data for cemiplimab øke IKER med 125 000 NOK/QALY. Det er ikke kjent om potensielle langtidsoverlevende vil ha samme behov for oppfølging i forbindelse med sårstell. I Legemiddelverkets scenarioanalyse hvor kostnader knyttet til dette opphører etter 5 år er IKER redusert med 97 000 NOK/QALY. Dersom behandlingseffekten av cemiplimab vedvarer ut over 50 måneder (se over) vil dette også bidra til redusert IKER (-57 000 NOK/QALY). Scenarioanalysene viser at det ikke er entydig hvilken retning IKER beveger seg i, og antyder at IKER beregnet i Legemiddelverkets eksplorative analyse kan være både over- og underestimert.

Alvorlighet

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk cSCC som ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling har generelt høy sykdomsbyrde, med blant annet behandlingskrevende smerter og tumorsår, og ernæringsvansker. Pasientene har i tillegg vesentlig redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen, som følge av blant annet behandlingsrelatert overdødelighet og fortsatt residivfare. Legemiddelverket har beregnet APT for pasienter som i dag behandles med kjemoterapi til omtrent 10 QALYs.

Statens legemiddelverk, 06-11-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Marthe Sunde
Malene Nerland
Ania Urbaniak
Morten Søndenå
Einar Andreassen
Saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Libtayo 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf].
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Plateepitelkarsinom. 2019.
3. Helsebiblioteket. Hudkreft (plateepitelkreft/spinocellulær kreft). 2018.
4. Oncolex - onkologisk oppslagsverk. Non-melanom hudkreft [Available from: <http://oncolex.no/Hud>].
5. Stasko T, Hanlon A. Epidemiology and risk factors for skin cancer in solid organ transplant recipients: UpToDate; 2019 [03.01.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-skin-cancer-in-solid-organ-transplant-recipients?search=squamous%20cell%20carcinoma&topicRef=5337&source=see_link#H7860561.
6. Cancer Registry of Norway (Kreftregisteret). Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo2019 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018_and_special_issue.pdf].
7. NORDCAN. Kreftstatistikk faktaark: Norge – Hud, andre krefttyper. 2019.
8. BMJ Best Practice. Squamous cell carcinoma of the skin. 2018.
9. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2020.
10. SPC Cisplatin. Preparatomtale [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6418.pdf].
11. SPC Fluorouracil. Preparatomtale [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/12-9364.pdf].
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf ES.
13. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(4):341-51.
14. Onkologer i LIS spesialistgruppe onkologi. Personlig meddelelse,. 2020.
15. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20maligne%20melanomer.pdf/_attachement/inline/5d73abbb-5cbb-4394-9dad-94f43fdc28d2:fb5a379d3d229755f2d40ee6b7b0f3bdcbbac06b/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20maligne%20melanomer.pdf].
16. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2020 [Available from:

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/attachment/inline/450508a9-68f7-41b4-82a0-144671df907d:e53212ee751e4e77e55d1d09f30023275e1af6fd/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf>.

17. Agency; EM. Public Assessment Report - Libtayo 2019 [Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

18. Jarkowski A, 3rd, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, 3rd, May KS, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):545-8.

19. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):697-710.

20. <https://qol.eortc.org/>. 2020.

21. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. 2014.

22. McKenzie L, Van Der Pol MJViH. Mapping the EORTC QLQ C - 30 onto the EQ - 5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. 2009;12(1):167-71.

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

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

25. NICE. Single Technology Appraisal. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [ID1367] Committee Papers. 2019.

26. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 . 2020.

27. Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal IvM, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, et al. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2015.

28. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from:

<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.

29. Statens legemiddelverk. Pembrolizumab til behandling av avansert melanom. 2015.

30. Sun L, Chin RI, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, et al. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):442-7.
31. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.
32. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC) MED PLATINUM-BASERT KJEMOTERAPI ELLER BSC

Det finnes ikke effekt- og sikkerhetsdata fra direkte sammenlignende studier mellom cemiplimab og komparatorerne. Dokumentasjon av relativ effekt baserer seg derfor på en indirekte sammenligning (ITC) mellom studier.

En systematisk litteraturgjennomgang (SLR) ble utført for å identifisere effekt og sikkerhetsdata for intervensjoner som er studert for avansert cSCC. SLR identifiserte totalt 35 henvisninger som representerte 27 studier i målpopulasjonen. Tretten av studiene var kliniske studier, og de resterende 14 var observasjonsstudier. Ingen av de kliniske studiene var randomisert eller blindet.

To studier med en relevant komparator og rapporterte KM-kurver ble identifisert:

- Jarkowski 2016 (18) - en retrospektiv observasjonsstudie av 25 pasienter med inoperabel lacSCC eller mcSCC behandlet med systemisk terapi som inkluderte ett av følgende: platinum, taxaner, cetuximab eller capecitabin (eller en kombinasjon derav). De viktigste eksklusjonskriteriene var primære ikke-hud-plateepitelkarsinom (SCC) lesjoner, hode og hals SCC og ufullstendige oppfølgingsdata. Sentrale utfall i den totale populasjonen (n=25):
 - Total respons: 44%
 - Median PFS, måneder (95% KI): 5,5 (2,3-12,2)
 - Median OS, måneder (95% KI): 10,9 (5,3-21,3)

KM-kurver for den platinum-basert kjemoterapi subgruppen (n=18) ble publisert.

- Sun 2019 (30) - en retrospektiv studie av 20 pasienter med inoperabel HNCSCC behandlet med BSC, som for det meste var palliativ strålebehandling eller hospiceomsorg uten videre behandling. Sentrale utfall:
 - Median OS etter tilbakefall av sykdom for immunkompetente pasienter som ikke er egnet for «salvage»-kirurgi, n = 20: 5,0 måneder (95% CI 2,6-14,4 måneder).

Jarkowski 2016 har rapportert resultatene for ORR, OS og PFS, og definisjonen av resultatene var lik cemiplimabs studier med unntak av responskriteriene (Tabell 18). Sun 2019, derimot, rapporterte bare OS og definisjonen var annerledes enn i cemiplimabs studier.

Tabell 18 Utfallsdefinisjoner av studier inkluderte i ITC

Trial ID	Interventions	OS definition	PFS definition	DoDC definition	DoR definition	Response criteria
EMPOWER-Phase 2 cemiplimab trial (R2810-ONC-1540)	Cemiplimab	Time from the start of treatment until death due to any cause	Time from the start of treatment until the first date of PD (radiographic), or death due to any cause.	NR	Measured from the time measurement criteria were first met for CR or PR (whichever was first recorded) until the first date of PD (radiographic), or death due to any cause.	RECIST v1.1

Trial ID	Interventions	OS definition	PFS definition	DoDC definition	DoR definition	Response criteria
Phase 1 cemiplimab trial (R2810-ONC-1423)	Cemiplimab	Time from the start of treatment until death due to any cause	Time from the start of treatment until the date of first recurrent or PD (radiographic), or until the date of death due to any cause	Time from the start of treatment until the first date of recurrent or progressive disease (radiographic), or death due to any cause	Time from the date of the first documented confirmed response (CR or PR) until the date of the first documented radiographic progressive disease (PD) or death due to any cause, whichever occurred first	RECIST v1.1
Jarkowski 2016	Mixed ^a	Time (in months) from chemotherapy treatment to death	Time in months from chemotherapy treatment to death or progression	NR	NR	WHO
Sun 2019	Best supportive care	Time from the date of local, regional, or distant recurrence, whichever occurred first until death.	NR	NR	NR	NR

Notes: a) Included any one of platinum, taxane, cetuximab, or capecitabine (or a combination thereof). Abbreviations: CR, complete response; DoDC, duration of disease control; DoR, duration of response; DSOS, disease-specific overall survival; NR, outcome not reported; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO, World Health Organization.

Sammenligning av pasientegenskaper

Rapporteringen av pasientkarakteristika var begrenset i Jarkowski 2016 da publikasjonen ikke rapporterte ECOG, AJCC T-stadium, tumorgrad eller tidligere strålebehandling. Beskrivelsen av pasientegenskaper var mer detaljert i Sun 2019. Sammenlignet med cemiplimabs studier var pasienter i Jarkowski 2016 yngre, andelen menn var lavere (Tabell 19). Det var også langt høyere andel lacSCC-pasienter enn mcSCC-pasienter. Pasienter i Sun 2019 var i lignende alder, andelen menn var lik, og som hos EMPOWER var pasienter i Sun 2019 immunkompetente. Det ser imidlertid ut til at pasienter i Sun 2019 var mer alvorlig syke, da en høyere andel av pasientene hadde AJCC T-trinn på T3 / T4, 100 % hadde ECOG 1 eller 2 og 100 % hadde tidligere strålebehandling. I tillegg hadde alle pasientene svulst i hode og hals. Det er viktig at bare 20/30 pasienter i Sun 2019 hadde ikke-resektable lesjoner (dvs. målpopulasjonen), men pasientegenskaper ble ikke rapportert for denne undergruppen.

Tabell 19 Baseline pasientegenskaper i inkluderte studier

Study		EMPOWER- Phase 2 cemiplimab trial (R2810- ONC-1540)	Phase 1 cemiplimab trial (R2810- ONC-1423)	Pooled Phase 1 and Phase 2	Jarkowski 2016	Sun 2019
Intervention		Cemiplimab	Cemiplimab	Cemiplimab	Chemo-therapy	BSC
N		193	26	219	25	32
Age, median (range)		72 (38-96)	72.5 (52-88)	72 (38-96)	66.4 (2.8) ^b	73 (43-89)
Male		161 (83.4)	21 (80.8)	182 (83.1)	18 (72)	26 (81.3)
ECOG 0		86 (44.6)	10 (38.5)	96 (43.8)	--	0(0) ^a
ECOG 1		107 (55.4)	16 (61.5)	123 (56.2)	--	32 (100) ^a
ECOG 2		0 (0)	0 (0)	0 (0)	--	
ECOG 3		0 (0)	0 (0)	0 (0)	--	0 (0) ^a
Locally advanced		78 (40.4)	10 (38.5)	88 (40.2)	19 (76)	16 (50)
Metastatic		115 (59.6)	16 (61.5)	131 (59.8)	6 (24)	16 (50)
Site of tumor	HN	128 (66.3)	19 (73)	147 (67.1)	11 (44) ^c	32 (100)
	Trunk	25 (13)	2 (7.7)	27 (12.3)	7 (28) ^c	0 (0)
	Limb	40 (20.7)	5 (19.2)	45 (20.5)	3 (12) ^c	0 (0)
Detailed AJCC T stage		T0: 1 (0.5) Tis: 0 (0) Tx: 70 (36.3) T1/T2: 89 (46.1) T3/T4: 33 (17.1) Unknown: 0 (0)	T0: 0 (0) Tis: 1 (3.8) Tx: 4 (15.4) T1/T2: 13 (50.0) T3/T4: 5 (19.2) Unknown: 3 (11.5)	T0: 1 (0.5) Tis: 1 (0.5) Tx: 74 (33.8) T1/T2: 102 (46.6) T3/T4: 38 (17.4) Unknown: 3 (1.4)	--	T0: 0 (0) Tis: 0 (0) Tx: 8 (25.0) T1/T2: 11 (34.4) T3/T4: 13 (40.6) Unknown: 0 (0)
Perineural invasion		--	--	--	--	--
Tumor diameter/size		--	--	--	--	--
Tumor depth		--	--	--	--	--
Tumor grade		G1: 41 (21.2) G2: 63 (32.6) G3: 65 (33.7) G4: 1 (0.5) Unknown: 23 (11.9)	G1: 2 (8) G2: 6 (23) G3: 11 (42) G4: 0 (0) Unknown: 7 (27)	G1: 43 (19.6) G2: 69 (31.5) G3: 76 (34.7) G4: 1 (0.5) Unknown: 30 (13.7)	--	--
Immuno-suppression		0 (0)	0 (0)	0 (0)	--	0 (0)
Prior systemic therapy		65 (33.7)	15 (58)	80 (36.5)	≤8 (32) ^d	--
Prior radiation therapy		131 (67.9)	21 (80.8) ^e	152 (69.4)	--	32 (100)

Identifisering av prognostiske faktorer

Justerte indirekte sammenligninger er avhengige av at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer er kjent og samlet i studiene.

Relevante prognostiske faktorer ble identifisert i litteratursøket og validert av klinikere med erfaring med behandling av avanserte cSCC-pasienter. De vanligste prognostiske faktorene for OS var tumorfaktorer relatert til tumor/node/metastase (TNM) stadiuminndeling, immunstatus (kompetent kontra kompromittert), tumordifferensieringsgrad og alder. Den vanligste prognostiske faktoren for PFS var

immunsuppresjon. Selv om kjønn ble undersøkt i noen få studier, ble det ikke funnet å være et statistisk signifikant prognostisk element for OS eller PFS. Bruken av tidligere systemiske terapier, tidligere strålebehandlinger eller ECOG/Karnofsky funksjonsstatus ble ikke undersøkt som prognostiske faktorer for OS eller PFS i litteraturen, men Sanofi anså dem som klinisk relevante.

De prognostiske faktorene ble også undersøkt i cemiplimabs studier. Undergrupper som viste bedre prognostiske egenskaper var ECOG 0 vs 1, lacSCC vs mcSCC, nodalmetastaser vs fjernemetastaser, M stadium 0 vs 1, lokalitet i hode og nakke vs ekstremiteter, ingen tidligere stråling vs 1L + av stråling. På den annen side så det ut til at menn hadde en noe lavere prognose enn kvinner, og overraskende nok hadde pasienter med T1 / 2 dårligere prognose enn pasienter med T3 / 4, og pasienter uten tidligere systemisk terapi hadde lavere prognose enn de med 1L + systemisk terapi. Dette kan muligens tilskrives tilstedeværelsen av konfunderende faktorer som metastatisk sykdom, dvs. pasienter som har mottatt tidligere tumorrettet systemisk behandling kan ha hatt en lavere andel tilfeller av M1 sammenlignet med dem som ikke har mottatt tidligere systemisk behandling.

Prognostiske faktorer inkludert i en primærmodell (se nedenfor) i sammenligningen med Jarkowski 2016 var sykdomsstatus (lacSCC vs mcSCC) og tumorlokalisering. I en utvidet modell ble to ekstra variabler, kjønn og tidligere systemiske terapier, lagt til. Immunstatus, tumorgrad, ECOG eller tidligere strålebehandling kunne ikke justeres for. Pasientegenskaper var basert på hele kohorten av 25 pasienter og var ikke tilgjengelig for den aktuelle platinumundergruppen (n = 18).

ITC-resultater

Tre ITC-tilnærminger ble brukt:

- En naiv sammenligning der ujusterte KM-kurver fra studiene brukes. Publiserte KM-kurver for komparatorene ble digitalisert (Digitizelt; <http://www.digitizeit.de/>). Algoritmen foreslått av Guyot et al., 2011 (31) ble deretter anvendt for å rekonstruere individuelle pasientnivådata (IPD)
- Populasjonsjustert indirekte sammenligning, der statistiske metoder blir brukt for å estimere utfall fra cemiplimabs studier der individuelle pasientdata er tilgjengelige (dvs. indekspopulasjonen) for en populasjon observert i en ekstern studie (dvs. målpopulasjonen). Disse metodene er i teorien objektive hvis alle prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er kjent og rapportert. Disse to metodene ble brukt:
 - *Simulated Treatment Comparison* (STC)
 - *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC)

STC er basert på en regresjonsmodell for indekspopulasjonen (dvs. de som ble behandlet med cemiplimab) hvor utfallet av interesse er modellert som en funksjon av relevante prognostiske faktorer. Regresjonskoeffisientene ble deretter brukt for å forutsi resultatene for den cemiplimab-behandlede populasjonen som ville blitt observert i populasjoner fra komparatorstudier (dvs. målpopulasjonen).

MAIC ble utført som en sensitivitetsanalyse. Metoden benytter seg av tilgjengelige IPD for cemiplimab og vektet disse pasientene for å "matche" populasjonen i komparatorbehandlingen basert på pasientegenskaper som er behandlingseffektmodifiserende eller viktige kliniske prognostiske faktorer.

Resultatene fra de naive og populasjonsjusterte metodene er vist nedenfor (Tabell 20 og figurer under). Cemiplimab forbedret OS sammenlignet med platinum-basert kjemoterapi eller BSC. Det er også en positiv trend for cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi når det gjelder PFS, men det var ikke statistisk signifikant. Cemiplimab ser ikke ut til å påvirke ORR. Fordelen med cemiplimab ser ut til å være større når pasientegenskapene er tilpasset komparatorens populasjon via MAIC og STC.

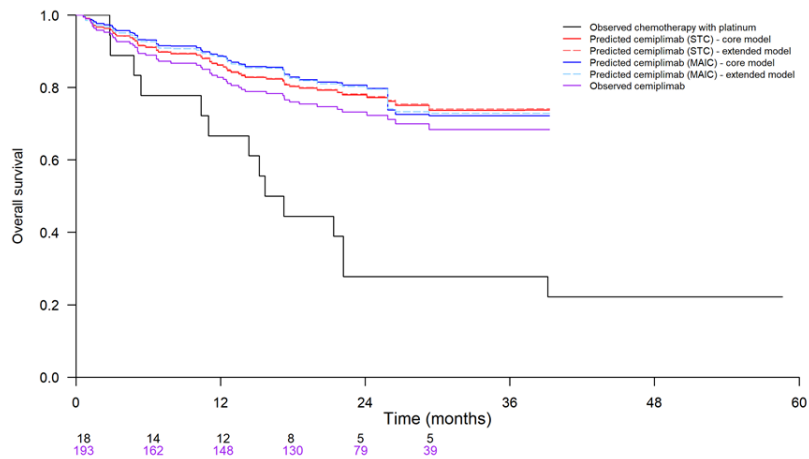
Sanofi har utviklet to modeller for STC og MAIC: en basert på mest innflytelsesrike variabler (primærmodell), og en basert på tilleggsvariabler (utvidet modell). Resultater fra modellen med best matematisk passform (basert på AIC, *Akaike information criterion*) ble brukt i kostnadseffektivitetsanalysen. Bruken av primærmodellen over den utvidede modellen påvirker ikke OS HR, men favoriserer cemiplimab når det gjelder PFS. Til sammenligningen med Sun 2019 ble en utvidet modell med syv variabler (alle variabler diskutert over) brukt.

Tabell 20 ITC-resultater, STC og MAIC resultater basert på primærmodellen for sammenligningen med Jarkowski et. al. 2016 og basert på primærmodellen for sammenligningen med Sun 2019.

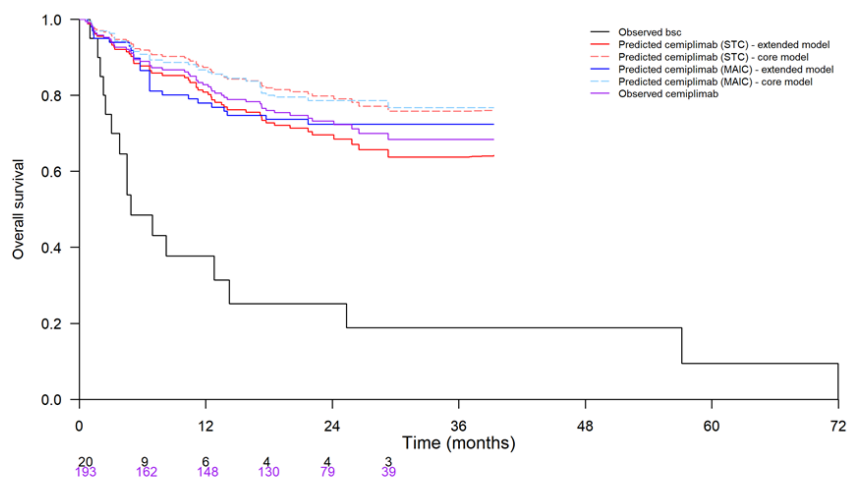
	Naïve comparison	STC	MAIC
Cemiplimab (EMPOWER- Phase 2 only) vs platinum chemotherapy (Jarkowski 2016)			
OS, HR(95%CI)*	0.33 (0.18; 0.61)	0.24 (0.13; 0.44)	0.25 (0.13; 0.46)
PFS, HR(95%CI)*	0.66 (0.38; 1.14)	0.73 (0.43; 1.25)	0.69 (0.40; 1.18)
ORR, OR (95%CI)**	1.00 (0.40; 2.57)	0.81 (0.33; 1.97)	0.87 (0.33; 2.38)
Cemiplimab (Phase 2 and Phase 1) vs platinum chemotherapy (Jarkowski 2016)			
OS, HR(95%CI)*	0.34 (0.19; 0.62)	0.26 (0.14; 0.46)	0.26 (0.14; 0.48)
PFS, HR(95%CI)*	0.66 (0.38; 1.14)	0.74 (0.44; 1.26)	0.68 (0.40; 1.18)
ORR, OR (95%CI)**	1.03 (0.41; 2.63)	0.80 (0.33; 1.95)	0.87 (0.33; 2.36)
Cemiplimab (EMPOWER- Phase 2 only) vs BSC (Sun 2019)			
OS, HR(95%CI)*	0.20 (0.11; 0.36)	0.23 (0.13; 0.41)	0.21 (0.12; 0.37)
Cemiplimab (Phase 2 and Phase 1) vs BSC (Sun 2019)			
OS, HR(95%CI)*	0.21 (0.12; 0.37)	0.23 (0.13; 0.41)	0.21 (0.12; 0.37)

*basert på 2019 DCO, ** basert på 2017/2018 DCO

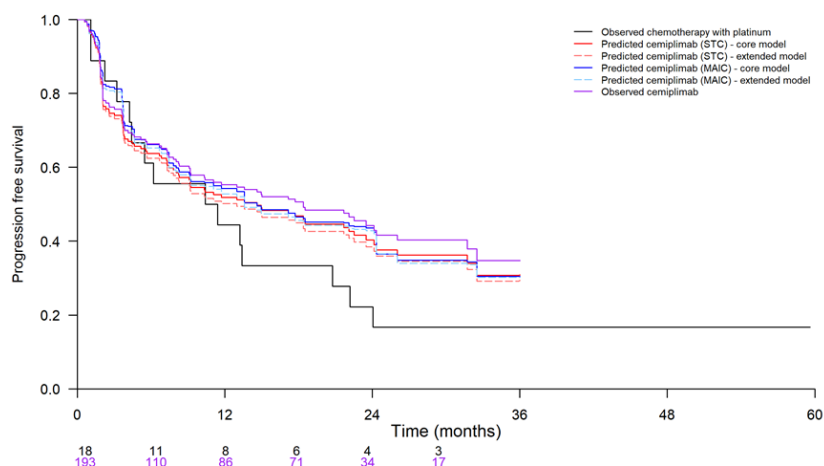
Egnetheten av å bruke en enkelt hasardratio som et estimat for en effekt er blitt vurdert ved å teste antakelsen om proporsjonalitet av hasarder. Sanofi har konkludert med at proporsjonal hasard holder for alle sammenligninger, men understreker at statistisk styrke i testene var lav. På grunn av en annen virkningsmekanisme av PD-1-hemmere sammenlignet med kjemoterapi valgte Sanofi å bruke faktiske effektdata per arm (justert eller ujustert) i modellen i stedet for en enkelt hasardratio.



Figur 17 Ujusterte (naive) og populasjonsjusterte OS KM-kurver av cemiplimab (fra EMPower) sammenlignet med observert kurve for platinum-basert kjemoterapi fra Jarkowski et al. 2016



Figur 18 Ujusterte (naive) og populasjonsjusterte OS KM-kurver av cemiplimab (fra EMPower) sammenlignet med observert kurve for BSC fra Sun 2019



Figur 19 Ujusterte (naive) og populasjonsjusterte PFS KM-kurver av cemiplimab (fra EMPOWER) sammenlignet med observert kurve for platinum-basert kjemoterapi fra Jarkowski et al 2016

Legemiddelverkets vurdering av ITC

Sammenligning med platinum-basert kjemoterapi

Effektdataene for platinum-basert kjemoterapi ble hentet fra Jarkowski 2016, den eneste relevante studien som ble identifisert i SLR. Jarkowski 2016 er en liten (N = 25) observasjonsstudie basert på ett senter i USA. Sammenligning av eksperimentelle studier med observasjonsstudier anses generelt som partisk da inkluderingskriteriene i observasjonsstudier vanligvis er bredere og pasienter ikke følges så strengt og konsekvent som i eksperimentelle kliniske studier.

Jarkowski 2016-studien var basert på pasienter diagnostisert med cSCC fra januar 2001 til januar 2011. Dataene var derfor mye eldre enn i cemiplimabs studier. I tillegg, med en median oppfølgingstid på 42,8 måneder, var dataene mye mer modne enn i cemiplimabs studier (median oppfølging av 15,7 måneder i fase II, DCO 11. okt 2019, og 31.7 måneder i fase I, DCO april 2019).

Alle de tre utfallsmålene ORR, PFS og OS ble rapportert i Jarkowski 2016. Definisjonen av respons var i Jarkowski-studien basert på WHOs kriterier for respons. I EMPOWER brukte de RECIST 1.1 for å definere respons. At det er to ulike definisjoner kan påvirke sammenligningen:

- Delvis respons (PR): WHO-kriteriene er strengere og krever > 50 % forsvinning av all kjent sykdom. RECIST krever > 30 %. Dette kan gi en skjevhet til fordel cemiplimab.
- Progrediert sykdom (PD): RECIST er strengere og PD defineres som minst 20 % økning i summen av diameter av alle mållesjoner. WHO definerer PD som > 25% økning i summen av lengste dimensjon av en eller flere lesjoner. Dette kan gi en skjevhet til fordel for kjemoterapi.

Både WHO og RECIST anser en oppdagelse av nye lesjoner som PD. Mangelen på en formell vurderingsplan i Jarkowski kan også være en kilde til overvurdering av PFS.

Bare 18/25 pasienter i Jarkowski 2016 fikk platinum-basert kjemoterapi, og pasientegenskaper ble ikke rapportert separat for denne undergruppen. I stedet var populasjonsjusterte indirekte sammenligninger basert på pasientegenskaper fra hele kohorten (n=25). Dette er en viktig begrensning for STC og MAIC da disse metodene er avhengige av at alle viktige pasientkarakteristikker blir brukt i den statistiske modellen. Bare 2 prognostiske faktorer ble inkludert som kovariater i primærmodellen: sykdomsstatus (IaSCC vs mSCC) og tumorlokalisering. Resultatene fra den utvidede modellen med to ekstra variabler (kjønn og tidligere systematiske terapier) ble ikke brukt i kostnadseffektivitetsanalysen. Viktige prognostiske faktorer som immunstatus, tumorgrad, ECOG eller tidligere strålebehandling kunne ikke justeres for.

Sanofi valgte STC-resultater for sitt base case, da MAIC-resultatene ble drevet av et lite antall pasienter. I MAIC vektet pasientbidraget til resultatene avhengig av pasientkarakteristika og hvor godt de samsvarer med Jarkowski 2016-studien. I denne analysen var resultatene drevet av 16 pasienter fra EMPOWER som fikk uforholdsmessig høye vektorer, og den effektive utvalgsstørrelsen (ESS) ble også redusert med 52,8 % til n = 91 (fra 193). Den viktigste driveren for reduksjon av prøvestørrelsen i MAIC-tilnærmingen er en ubalanse i sykdomsstadiet; i studier av cemiplimab hadde 40,2 % av pasientene IaSCC mot 76 % i Jarkowski 2016. De resterende egenskapene var like mellom studiene. I følge norske kliniske eksperter kontaktet av SLV, har flertallet av pasientene i Norge IaSCC. Derfor gjør justering av cemiplimabs pasientegenskaper til Jarkowski-studiepopulasjonen resultatene mer representative for norsk klinisk praksis.

Oppsummering

Oppsummert mener Legemiddelverket at forskjellene i studiedesign og oppfølgingstid forhindrer en pålitelig sammenligning mellom cemiplimab og platinum-basert kjemoterapi. De populasjonsjusterte sammenligningsmetodene justerer ikke for disse forskjellene og tar ikke hensyn til dårlig datakvalitet. Disse metodene justerer imidlertid for forskjeller i pasientegenskaper. For å produsere et objektivt estimat av en relativ effekt, må alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer brukes i den statistiske modellen. Dette er ikke tilfelle her. I Jarkowski 2016 var pasientkarakteristika i platinaundergruppen basert på en bredere populasjon, og bare 2 av 8 viktige prognostiske faktorer ble brukt i modellen. Det som imidlertid bemerkes er at STC justerer sykdomsstatusen i EMPOWER til Jarkowski 2016 som er mer representativ for norsk klinisk praksis.

ITC mot platinabasert kjemoterapi er av lav kvalitet, og vil kun gi svært usikre estimater av den sanne behandlingseffekten av cemiplimab sammenlignet med kjemoterapi. Ettersom denne ITC ikke justerte flere viktige prognostiske og effektmodifiserende faktorer, vil Legemiddelverket også vurdere en naiv (ujustert) indirekte sammenligning mellom cemiplimab og platinabasert kjemoterapi.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med kjemoterapi.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalderen benyttet i alvorlighetsberegningen er den gjennomsnittlige alderen for pasientene i EMPOWER studien (71,1 år), se også forklaring under 3.1. Kliniker har vurdert at en gjennomsnittsalder på 71,1 år er relevant for norsk klinisk praksis for de som mottar kjemoterapi.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁷. Tabell 22 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 21: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	71,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	12,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	10,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁸ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (32), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁸ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹¹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹³ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

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

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

Tabell 22: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene utover legemiddelkostnadene er såpass usikre og avhenger av annen behandling enn det som kan knyttet til selve legemiddelet og har derfor en kvalitativ beskrivelse av budsjettkonsekvenser utover legemiddelkostnadene.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen, bortsett fra behandlingstid for Libtayo (cemiplimab). Det er lagt til grunn 24 måneder maksimal behandlingstid for cemiplimab for å reflektere norsk klinisk praksis, i stedet for 22 måneder som ligger til grunn i EMPOWER studien.

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

Legemiddelverket har lagt til grunn de samme estimatene for antall pasienter som Sanofi har lagt til grunn. Sanofi la til grunn 44 pasienter i år 1 basert på tall fra kreftregisteret og en økning på 9 % per år. Sanofi la til grunn at litt over halvparten var aktuell for Libtayo (cemiplimab), og at de resterende pasientene mottok kjemoterapi eller BSC. Basert på klinikerne Legemiddelverket har snakket med vil det være rundt 15 - 25 pasienter per år som vil være aktuell for behandling med Libtayo (cemiplimab). Ikke-melanom hudkreft er en av kreftformene som har hatt størst økning i insidens i Norge de siste årene, så en økning på 9 % per år virker rimelig.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Libtayo (cemiplimab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 23. Dette gjelder for situasjonen der Libtayo (cemiplimab) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 24.

Tabell 23: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Libtayo (cemiplimab) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Libtayo (cemiplimab) tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libtayo (cemiplimab)	23	25	27	30	32
Kjemoterapi	8	9	9	10	11
BSC	13	14	16	17	19

Tabell 24: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Libtayo (cemiplimab) og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Libtayo (cemiplimab) IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libtayo (cemiplimab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi	26	29	31	34	37
BSC	18	19	21	23	25

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad

Legemiddelkostnad per år er beregnet på bakgrunn av den innsendte helseøkonomiske modellen, med endring i antall måneder behandling til 24 måneder, og presentert i tabellen under. Prisene er basert på maksimal AUP inkl. mva. uten diskontering. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient per år er for Libtayo (cemiplimab) på ca. 830 000 kroner i år én og 520 000 kroner i år to. Budsjettberegningene som ble levert av Sanofi var kun basert på behandlingskostnader i år én. Legemiddelverket viser budsjettberegninger for hele perioden en pasient i gjennomsnitt vil motta behandling. Det er maksimal behandlingslengde på 24 måneder, og utgifter per pasient representerer et vektet gjennomsnitt siden ikke alle fullfører maksimal behandlingslengde. Legemiddelutgiften per pasient per år for kjemoterapi er ca. 3 700 kroner i år én.

Tabell 25: Legemiddelutgifter per år – dersom Libtayo (cemiplimab) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	19 072 632	11 978 698	0	0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		20 789 168	13 056 781	0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			22 660 194	14 231 891	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				24 699 611	15 512 762
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					26 922 576
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	29 053	0	0	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		31 668	0	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			34 518	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				37 624	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					41 010

Tabell 26: Legemiddelutgifter per år – dersom Libtayo (cemiplimab), IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Libtayo (cemiplimab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	96 843	0	0	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		105 559	0	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			115 059	0	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				125 414	0
Kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					136 701

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 27.

Tabell 27: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libtayo (cemiplimab), får refusjon	19 101 684	32 799 534	35 751 492	38 969 126	42 476 348
Libtayo (cemiplimab), ikke refundert	96 843	105 559	115 059	125 414	136 701
Budsjettvirkning av anbefaling	19 004 842	32 693 976	35 636 433	38 843 712	42 339 647

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Libtayo (cemiplimab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 42,3 millioner NOK inkl. mva. basert på maks AUP Inkl. mva i det femte budsjettåret. Det vil ikke være noen legemiddelkostnader forbundet med de pasientene som behandles med BSC. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt.

Budsjettberegningene ved å inkludere andre relevante behandlingskostnader øker budsjettkonsekvensene med ca. 15 %, ca. 6,5 millioner. Dette skyldes at pasientene i cemiplimab-armen lever lengre, og mottar oppfølging og overvåking (f. eks. sårstell) i lengre tid enn pasientene i kjemoterapiarmen.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
