

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck Sharp & Dohme (MSD). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_011: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Merck Sharp & Dohme
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Pembrolizumab har nylig også blitt tilgjengelig som subkutan injeksjon. Det vises til preparatomtalen for detaljer rundt subkutan administrering.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom hos voksne i første linje	
Om sykdommen	Malignt pleuralt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform i lungene som rammer omtrent 70 – 100 pasienter årlig i Norge, og 30 – 40 prosent av disse inngår i ikke-epiteloid histologi. Prognosen er dårlig med median overlevelse på rundt 11 måneder.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår basert på litteratur og klinikerinnspill at 20 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med pembrolizumab ved aktuell indikasjon.
Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonalt Handlingsprogram anbefaler førstelinjebehandling med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi. Utredning innebærer CT av toraks med kontrast. Videre utføres aspirering for cytologi og pleural biopsi for å bestemme histologisk status.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom
Intervensjon	Pembrolizumab/pemetreksed/karboplatin
Komparator	Pemetreksed/karboplatin
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KEYNOTE-483, randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 10 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra MSD og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi	Pemetreksed og platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 556 915	679 608	878 686
Totale QALYs	1,35	0,90	0,45
Totale leveår	1,66	1,13	0,54
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 936 536
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 632 897

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom (MPM) hos voksne er dokumentert i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien KEYNOTE-483. Studiepopulasjonen i KEYNOTE-483 (n=440) inkluderer både pasienter med epiteloid- og ikke-epiteloid histologi. MT er innvilget kun for pasienter med ikke-epiteloid MPM (n=95). Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, har DMP konkludert med at pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er relevant komparator for denne pasientgruppen.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid i den kliniske studien var 16,2 måneder. Rapportert median totaloverlevelse (OS) var 12,3 måneder i intervensjonsarmen, og 8,2 måneder i komparatorarmen. Hasard ratio (HR) for OS var 0,57 (95 % KI: 0,36-0,89). Det ble registrert 37 (80 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 44 (90 %) dødsfall i komparatorarmen.

Andelen av deltagerne som opplevde sykdomsprogresjon eller død (progresjonsfri overlevelse (PFS)) var 78 % i både intervensjons- og komparatorarm. Median progresjonsfri overlevelse i intervensjonsarmen var 7,1 måneder mot 4,5 måneder i komparatorarmen. Det ga en hasard ratio på 0,47 (95 % KI: 0,29-0,77).

For OS og PFS var det en nokså konsistent relativ effekt av pembrolizumab sammenlignet med komparator i ulike subgrupper, men det lave antallet pasienter i studien gjør at analyser av subgrupper er beheftet med stor usikkerhet grunnet tilfeldig variasjon.

Pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble samlet inn i KEYNOTE-483 og ble benyttet for beregning av nyttevekter i grunnanalysen.

Basert på data for OS og PFS fra KEYNOTE-483 vurderer DMP at effekten av pembrolizumab er bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med pembrolizumab i gjennomsnitt får 0,45 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi. Pembrolizumab gjør at pasienter lever lengre, og det er den forlengede levetiden og utsettelsen av død som fører til helsegevinst.

Grunnet få pasienter og få hendelser i populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen har DMP lagt til grunn ITT-populasjonen fra KEYNOTE-483, som også inkluderer pasienter med epiteloid malignt pleuralt mesoteliom, ved vurdering av uønskede hendelser og nyttevekter. I populasjonen uten histologisk avgrensning får pasientene som mottar pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi jevnt over mer uønskede hendelser sammenlignet med pasientene som kun mottar pemetreksed og platinabasert kjemoterapi. Gitt usikkerhet og variasjoner i frekvensen av bivirkninger i de to populasjonene, har DMP i den helseøkonomiske modellen satt bivirkningsfrekvensen lik i intervensjonsarmen og komparatorarmen, dette kan underestimere bivirkningsfrekvensen i intervensjonsarmen noe.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for tre ukers behandling med pembrolizumab er om lag 61 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av legemidler (herunder transportkostnader og tap av fritid), etterfølgende behandling,

uønskede hendelser og ressursbruk som følge av helsetilstandene. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er ca. 1,6 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 900 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi sammenliknet med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,6 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at aktuell pasientpopulasjon med inoperabelt ikke-epiteloid MPM behandlet med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12,5 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av inoperabelt ikke-epiteloid MPM vil være om lag 20 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 20 pasienter vil behandles med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

KEYNOTE-483 er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes modne data for OS og PFS fra studien. Modne data reduserer usikkerheten i ekstrapoleringen av OS og PFS. Videre vurderer oppnevnte medisinske fagekspertene at pasientene i KEYNOTE-483 er representative for aktuelle norske pasienter. Populasjonen fra studien med inoperabelt ikke-epiteloid MPM består imidlertid av kun 95 pasienter. Det lave antallet pasienter gjør at den relative effekten er beheftet med usikkerhet grunnet tilfeldig variasjon.

Data for helserelatert livskvalitet er innsamlet i KEYNOTE-483, men det er få målepunkter av pasienter med progrediert sykdom. Resultatene er derfor lite troverdige, og DMP har lagt til grunn en tid-til-død tilnærming som har enkelte begrensninger diskutert i kapittel 3.6.3. En scenarioanalyse reduserer IKER marginalt, men nyttevekter kan trekke IKER både opp og ned avhengig av hvilken nyttevekt som brukes for progrediert helsetilstand.

Relativ effekt mellom pembrolizumab sammenlignet med dagens behandling i et livstidsperspektiv er fortsatt usikker, men valg av framskrivningskurve for OS og PFS har liten innvirkning på resultatet i modellen.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	8
Liste over tabeller	10
Liste over figurer	12
Logg	13
Forkortelser	15
1. Bakgrunn	16
1.1 Oversikt over oppdraget	16
1.1.1 Intervensjon	16
1.1.2 Oppdragsramme	16
1.2 Voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom	17
1.3 Behandling av inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom i norsk klinisk praksis	18
1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	18
2. Klinisk evidensgrunnlag	18
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	19
3. Analysemetode og PICO	20
3.1 Problemstilling	20
3.2 Helseøkonomisk modell	20
3.3 Pasientpopulasjon	22
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	22
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	23
3.3.3 Norsk klinisk praksis	23
3.3.4 DMPs vurdering	23
3.4 Intervensjon	24
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	24
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	25
3.4.3 DMPs vurdering	26
3.5 Komparator	27
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	27

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	28
3.5.3 DMPs vurdering	29
3.6 Kliniske utfallsmål.....	29
3.6.1 Relativ effekt	30
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	40
3.6.3 Livskvalitet.....	42
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	46
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	46
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	48
3.7.3 Administrasjonskostnader	50
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	51
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	53
3.7.6 Øvrige kostnader.....	55
4. Analyseresultater	57
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	57
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	57
4.1.2 DMPs hovedanalyse	57
4.1.3 Analyser av usikkerhet.....	59
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	60
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	61
5. Budsjettberegninger	62
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Keytruda (pembrolizumab) ved inoperabelt ikke-epitel MPM i Norge.....	62
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	62
5.3 Budsjettkonsekvenser	63
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	63
Referanser	64
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	65
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	74
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	87
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	88

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.	17
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.	19
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	21
Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	22
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	23
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: MSD og preparatomtale).	24
Tabell 8. Karakteristikker ved komparator (kilde: MSD og preparatomtale).	27
Tabell 9. Data for totaloverlevelse ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	30
Tabell 10. Data for totaloverlevelse ved en begrenset oppdatert analyse (datakutt 30.09.2023) (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	30
Tabell 11. Framskrivning av totaloverlevelse i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	32
Tabell 12. Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	34
Tabell 13. Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483. Datakutt 16.09.2022.	38
Tabell 14. Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483. Datakutt 16.09.2022.	39
Tabell 15. Andel pasienter med uønskede hendelser grad 3+ (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	40
Tabell 16. Andel pasienter i ITT-populasjonen fra KEYNOTE-483 med uønskede hendelser (6).	41
Tabell 17. Tid til død nyttevekter: MSDs grunnanalyse. Ikke-epiteloid histologi, PRO-FAS-populasjonen, Keynote-483.	43
Tabell 18. Ny regresjonsanalyse fra MSD. EQ-5D-5L med RI LMM for tid til død.	45
Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	47
Tabell 20. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon og legemiddelsok.no). Priser med maksimal AUP uten mva.	48
Tabell 21. Behandlingsregimer og totale kostnader for etterfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon).	49
Tabell 22. Enhetskostnad for legemiddeladministrasjon, (kilde: innsendt dokumentasjon, DMPs enhetskostnadsdatabase).	50
Tabell 23. Administrasjonskostnader benyttet i DMPs hovedanalyse.	51
Tabell 24. Enhetskostnader for behandling av uønskede hendelser, per hendelse (Kilde: innsendt dokumentasjon).	52
Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene.	52
Tabell 26. Kostnader for tidsbruk i forbindelse med transport og administrasjon av legemidler.	55
Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	57
Tabell 28. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	58
Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	59
Tabell 30. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	60

Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).....	61
Tabell 32. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	62
Tabell 33. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda og platinabasert kjemoterapi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	63
Tabell 34. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av inoperabelt ikke-epiteloid MPM (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	63
Tabell 35. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.	65
Tabell 36. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen (kilde: MSD).	67
Tabell 37. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for komparatorarmen (kilde: MSD).	69
Tabell 38. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for intervensjonsarmen (kilde: MSD).	71
Tabell 39. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for komparatorarmen (kilde: MSD).	73
Tabell 40. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.	74
Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	74
Tabell 42. EQ-5D-5L fullførte spørreskjemaer.....	74

Liste over figurer

Figur 1. Ulike helsestadier og overganger mellom helsestadiene i modellen.....	21
Figur 2. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pembrolizumab komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.	25
Figur 3. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: platinum komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.	26
Figur 4. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pemetreksed komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.	26
Figur 5. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: platinum komponent i platinum/pemetreksed.	28
Figur 6. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pemetreksed komponent i platinum/pemetreksed.	29
Figur 7. KM-kurver for OS ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483. ...	31
Figur 8. KM-kurver for OS ved oppdatert datakutt 30.09.2023 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	31
Figur 9. MSDs ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorgruppen.	33
Figur 10. KM-kurver for PFS ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.	35
Figur 11. MSD sin grunnanalyse basert på datakutt 16.09.2022. Knekken ved måned 50 er pga. begrensningen med OS-parametriseringen.	36
Figur 12. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott.	65
Figur 13. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse.	66
Figur 14. KM-kurve for OS i intervensjonsarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.	66
Figur 15. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD)..	67
Figur 16. KM-kurve for OS i komparatorarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.	68
Figur 17. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD)..	68
Figur 18. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott (kilde: MSD).	69
Figur 19. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen progresjonsfri overlevelse (kilde: MSD).	70
Figur 20. KM-kurve for PFS i intervensjonsarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.	70
Figur 21. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD)..	71
Figur 22. KM-kurve for PFS i komparatorarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.	72
Figur 23. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD)..	72

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	04-04-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	28-04-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	24-02-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-10-2025
Saken tildelt saksutredere	26-02-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	17-03-2026
Rapport ferdigstilt	02-07-2026
Total tid hos DMP ¹	128 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	47 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	81 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	2 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Øystein Fløtten	Haukeland universitetssykehus
Tesfaye Madebo	Stavanger universitetssykehus

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Alexander Tingulstad	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikrer	Enhetsleder
Ingrid Albert	Har godkjent endelig rapport	Seniorrådgiver

I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å forbedre tekst og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes.

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
CT	Computertomografi
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
GEE	Generalisert estimeringsligninger
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intensjon om behandling
IV	Intravenøs
KI	Konfidens intervall
KM	Kaplan-Meier
KN-483	KEYNOTE-483
MSD	Merck Sharp & Dohme
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert sykdom
PD-1	Programmert celledød-1
PF	Progresjonsfri
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RI LMM	Random intercept linear mixed model
TTD	Tid til død

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck Sharp & Dohme (MSD).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Pembrolizumab (Keytruda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab	Pembrolizumab er godkjent til en rekke ulike indikasjoner.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Ved administrering subkutan er anbefalte doser: 395 mg hver 3. uke administrert som en subkutan injeksjon over 1 minutt eller 790 mg hver 6. uke administrert som en subkutan injeksjon over 2 minutter. Kjemoterapi av cisplatin 75 mg/m ² i kombinasjon med pemetreksed 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser. Kjemoterapi av karboplatin AUC 5–6 mg/ml per minutt i kombinasjon med pemetreksed 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 04.04.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_011: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi om førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY analyse og budsjettanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi	3.4
Komparator	Pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Metodevurderingen er basert på en randomisert, kontrollert, fase 3 studie som sammenligner effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi med relevant komparator pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi.

1.2 Voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom

Malignt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform som starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjøt fart etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt (1).

De siste årene har insidensen i Norge vært omtrent 60-70 tilfeller for menn, og omtrent 15 tilfeller blant kvinner. Insidensen synes å gå noe ned, spesielt blant menn (1, 2). Kjønnsforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering.

Malignt pleuralt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 11 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis omtrent 40 % og 10-15 % (1).

MPM deles inn i tre histologiske subtyper bestemt av histologisk vekstmønster (3, 4):

- Eiteloid mesoteliom: Består av uniforme og tydelig definerte celler med prominente nuklei. Dette er den vanligste subtypen med best prognose.
- Sarkomatoid mesoteliom: diffuse og infiltrerende spindelceller eller mesenkymal-aktige celler. Dette er den sjeldneste subtypen og utgjør om lag 10 % av tilfellene.
- Bifasisk (blandet) mesoteliom: subtype som består av både epiteliske og sarkomatoide celler (minst 10 % av hver type). Utgjør mellom 20 % og 30 % av alle tilfeller.

I klinisk praksis differensieres det ikke mellom samtlige tre histologiske subtyper, i stedet diagnostiseres pasienter med epiteloid mesoteliom eller ikke-epiteloid mesoteliom. Sistnevnte type inkluderer dermed både sarkomatoid og bifasisk subtype.

Utredning av MPM innebærer CT av toraks med kontrast. Videre utføres aspirering for cytologi og pleural biopsi for å bestemme histologisk status (1).

1.3 Behandling av inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for medikamentell behandling av inoperabel ikke-epiteloid MPM, sist faglig oppdatert i 2026 (1). Handlingsprogrammet beskriver følgende førstelinjehandling, som er tilpasset pasientens ECOG-status, histologi, og lokalisert sykdom:

- «Pasienter i rimelig god allmenntilstand (ECOG 0-2) bør behandles med førstelinjes kombinasjonskjemoterapi 4-6 kurer karboplatin og pemetreksed ev. med tillegg av bevacizumab inntil progresjon eller uønsket toksisitet.»
- «Monoterapi med pemetreksed kan velges ved kontraindikasjon for platinum eller ved behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av karboplatin.»

Handlingsprogrammet anbefaler karboplatin, og ifølge medisinske fagekspertene benyttes cisplatin i langt mindre grad sammenlignet med karboplatin. I tillegg benyttes gjerne 4 kurer i stedet for 6 kurer med pemetreksed og karboplatin da pasientene med MPM gjerne er eldre og multimorbide. Tillegg av bevacizumab benyttes lite grunnet økt risiko for hypertensjon, tromboembolier og blødning, samt at mange pasienter ofte har komorbiditeter som gjør de uegnet til behandlingen med bevacizumab.

Behandling av ikke-epiteloid MPM skiller seg fra epiteloid MPM, og de medisinske fagekspertene forventer at det vil være uproblematisk å avgrense behandling med pembrolizumab til pasienter med ikke-epiteloid histologi ved en eventuell innføring av pembrolizumab til aktuell pasientpopulasjon.

1.4 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Hvis pembrolizumab innføres i norsk klinisk praksis til førstelinjehandling av inoperabel ikke-epiteloid MPM er det forventet at metoden vil legges til dagens behandling med pemetreksed og enten karboplatin eller cisplatin. En innføring av pembrolizumab vil ikke ha innvirkning på eventuelle senere behandlingslinjer.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er den mest relevante komparator for metodevurderingen som omhandler voksne pasienter med inoperabelt ikke-epiteloid MPM.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

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

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

KEYNOTE-483 (IND.227)	
Studie ID	NCT02784171
Design	Randomisert kontrollert, åpen fase 3 studie
Studielokasjon	Canada, Italia, Frankrike
Populasjon	<p>N=440 Subgruppe ikke-epiteloid MPM: N=95</p> <p>Randomisering ble stratifisert på: Histologi – epiteloid vs. ikke-epiteloid Studielokalisasjon</p> <p>Cisplatin ble benyttet som platinabasert kjemoterapi. Hvis cisplatin var kontraindisert hos enkeltpasienter ble karboplatin benyttet hvis mulig.</p> <p>Viktige inklusjonskriterier: Pasienter (≥ 18 år) med radiologisk dokumentert inoperabel ikke-epiteloid MPM ECOG-status 0 eller 1 Ikke behandlet med kjemoterapi for avansert/metastatisk sykdom</p> <p>Viktige eksklusjonskriterier: Aktiv autoimmun sykdom Kardiovaskulær sykdom Ikke-kurert kreftsykdom Interstitiell lungesykdom</p>
Intervensjon	<p>Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og enten cisplatin eller karboplatin.</p> <p>Pembrolizumab: 1 dose med 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon.</p> <p>Pemetreksed: 500 mg/m² hver 3. uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>Cisplatin: 75 mg/m² hver 3. uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>eller</p> <p>Karboplatin: AUC 5–6 mg/ml per min. hver 3 uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. 3 ukers syklus.</p>
Komparator	<p>Pemetreksed: 500 mg/m² hver 3. uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>Cisplatin: 75 mg/m² hver 3. uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>eller</p> <p>Karboplatin: AUC 5–6 mg/ml per min. hver 3. uke i opptil 6 sykluser.</p> <p>Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimalt antall sykluser som oppgitt. 3 ukers syklus.</p>
Primært endepunkt	Totaloverlevelse

Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (blinded independent committee review, BICR), objektiv responsrate
Observasjonstid	Pasienter ble evaluert ved hver syklus, 4 uker etter seponering, hver 12. uke frem til progresjon, og videre hver 24. uke frem til død. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 16,2 måneder.
Datakutt	16.09.2022 Oppdatert analyse for totaloverlevelse 30.09.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Det er ikke funnet noen relevante pågående studier.

DMPs vurdering

KEYNOTE-483 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra KEYNOTE-483 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

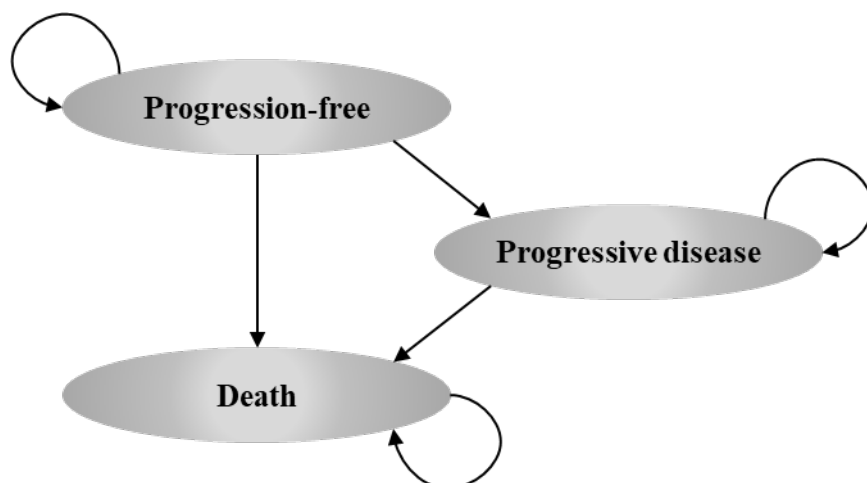
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi sammenlignes med pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi for behandling av pasienter med inoperabelt ikke-epiteloid MPM. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av inoperabelt ikke-epiteloid MPM.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen «partitioned survival model» (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved inoperabelt ikke-epiteloid MPM:

- Progresjonsfri (PF): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi eller pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. Alle pasienter er i dette stadiet ved oppstart av modellen.
- Progrediert sykdom (PD): I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen. Pasientene kan kun forbli i dette helsestadiet eller forflytte seg til død.
- Død: Et absorberende stadium.



Figur 1. Ulike helsestadier og overganger mellom helsestadiene i modellen.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	Ukentlig
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	10 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra KN-483. Behandlingsvarighet er modellert basert på pasientnivådata fra KN-483. De kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver individuelt til hver behandlingsarm for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PF og PD gjennom modellens tidshorisont.

Syv standard parametriske kurver er tilgjengelig i modellen. I tillegg har MSD inkludert semiparametriske forløpsdatakurver i form av spline hasard, spline normal og spline odds, alle med mulighet for en, to eller tre knuter. MSD har også lagt inn en mulighet for å bruke KM-data fram til uke 52, og parametriske forløpsdatakurver tilpasset data fra uke 52 og utover (piecewise metode). Det er de samme syv standard parametriske kurvene som kan tilpasses for data fra uke 52. I modellen er det kun uavhengig framskrivning av forløpsdata som er mulig.

MSD sin generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra KN-483, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

DMP vurderer at modellstrukturen i den innsendte helseøkonomiske modellen kan være egnet for å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet. Det er imidlertid problematisk å bruke noen av inputdataene i modellen for å belyse kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi for MPM. Vurderingene og endringene DMP utfører forklares i de neste kapitlene. DMP trekker særskilt fram at helsestadiene kun har betydning for ressursbruk og kostnader, i og med at nyttevektene er basert på en tid-til-død tilnærming.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorizonten er rimelig. MSD har i innsendelsen, og på forespørsel, levert tilstrekkelig med dokumentasjon til at DMP kan vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter. Modellen er også fleksibel nok til at DMP kan gjøre nødvendige endringer i kostnader.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP godtar den innsendte modellen, men gjør endringer i forutsetningene for analysen (videre beskrevet i kommende kapitler).

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

KEYNOTE-483 er en åpen fase 3, randomisert, kontrollert studie som undersøker effekt og sikkerhet av pembrolizumab. Studien inkluderte pasienter med inoperabelt MPM. KEYNOTE-483 er global og stratifisert etter histologi og i tillegg etter lokalisasjon av studiesenter, med pasienter fra Canada, Italia, og Frankrike. Imidlertid er pasienter med epiteloid histologi ikke omfattet av markedsføringstillatelsen, og dokumentasjonsgrunnlaget relevant for denne metodevurderingen er derfor pasienter med ikke-epiteloid histologi. Disse utgjør en undergruppe av total studiepopulasjon.

Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

Variabel	KEYNOTE-483	
	Pembrolizumab (N=46)	Komparator (N=49)
Median alder, år (min-maks)	73 (57-85)	68 (48-83)
Kjønn, n (%)		
Mann	38 (83)	41 (84)
Kvinne	8 (17)	8 (16)
Rase, n (%)		
Hvit	39 (85)	42 (86)
Ikke kjent	0 (0)	3 (6)
Ikke rapportert	7 (15)	4 (8)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	17 (37)	25 (51)
1	29 (63)	24 (49)
Utsatt for asbest, n (%)		
Nei	21 (46)	19 (39)
Ja	25 (54)	30 (61)
Histologisk undergruppe, n (%)		
Sarkomatoid	12 (26)	18 (37)
Bifasisk (blandet)	31 (67)	30 (61)

Ukjent	3 (7)	1 (2)
PDL1 \geq 1, n (%)		
Positiv	28 (61)	33 (67)
Negativ	8 (17)	10 (20)
Ikke kjent	4 (9)	3 (6)
Ikke testet	6 (13)	3 (6)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på pasientene med ikke-epiteloid histologi i KN-483. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	70 år	Median i KN-483
Andel kvinner (%)	17 %	Fordeling i KN-483
Kroppsvekt (kg)	73,5 kg	Gjennomsnitt i KN-483
Kroppsareal (m ²)	1,8	Gjennomsnitt i KN-483

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår at populasjonen i KEYNOTE-483 stort sett reflekterer populasjonen i norsk klinisk praksis. Imidlertid inkluderte ikke KEYNOTE-483 pasienter med ECOG-status 2, og det vil sannsynligvis være en andel av pasientene i norsk klinisk praksis med dette funksjonsnivået. Det er også en større andel av pasientene i norsk klinisk praksis enn i studien som har vært utsatt for asbest, men det er uvisst om dette er av betydning for overførbarhet av studien. De medisinske fagekspertene angir basert på KEYNOTE-483 og klinisk erfaring at man muligens kan forvente en noe høyere alder enn 70 år i norsk klinisk praksis for angitte pasientpopulasjon, mellom 70 og 75 år.

3.3.4 DMPs vurdering

I KEYNOTE-483, ikke-epiteloid populasjon, er det en større andel av pasientene i intervensjonsarmen med ECOG 1 sammenlignet med komparatorarmen. Den lavere funksjonsstatusen (ECOG 0 og 1) hos pasientene som får pembrolizumab kan ha sammenheng med at de også har en gjennomsnittlig høyere alder sammenlignet med komparatorarmen. Denne ubalansen mellom armene kan underestimere den kliniske effekten i intervensjonsarmen. Samtidig er det også ubalanse mellom armene blant andel med sarkomatoid mesoteliom, da en større andel i komparatorarmen har denne histologiske undergruppen. Pasienter med sarkomatoid mesoteliom har kortere median overlevelse sammenlignet med de andre histologiske undergruppene (2), noe som kan overestimere den relative effekten av pembrolizumab-armen. DMP undersøker ikke videre hvorvidt disse faktorene balanserer hverandre ut i hver sin retning. Den ujevne fordelingen etter randomiseringen gjenspeiler økte tilfeldigheter i studier med få deltagere, noe som gir økt usikkerhet for forskningsfunnene.

Median alder i studien er 73 år (intervensjon) og 68 år (komparator), og 70 år for hele populasjonen. I en norsk populasjonsstudie finner Brustugun og medforfattere en noe høyere alder (73 år for kvinner, 76 år for menn) hos MPM pasienter, men da uten noen histologisk begrensning i pasientgruppen (2). Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og for konsistens med tidligere metodevurdering (ID2020_112) med MPM-pasienter endrer DMP alder til 71 år.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD i sin grunnanalyse, men endrer følgende:

- alder endres fra 70 år til 71 år.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-483, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: MSD og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Pembrolizumab: 1 dose med 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs (IV) infusjon. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Pemetreksed 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser. Cisplatin 75 mg/m ² eller Karboplatin AUC 5–6 mg/ml per min hver 3 uke i opptil 6 sykluser.	Pembrolizumab: 1 dose 200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon. Observert ToT i studien, maksimalt 24 måneder. Pemetreksed: 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser. Cisplatin: 75 mg/m ² hver 3. uke eller Karboplatin: AUC 5–6 mg/ml per min hver 3 uke i opptil 6 sykluser.	Det antas at pembrolizumab vil doseres i henhold til preparatomtalen og KEYNOTE-483. Karboplatin prioriteres foran cisplatin.
Administrasjonsform	IV	IV	IV (subkutan formulering er innført, men implementering i klinisk praksis er uklar)
Behandlingsvarighet	Median behandlingsvarighet: 196,5 dager	Som observert i KN-483.	Pembrolizumab benyttes til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Maksimalt 24 mnd.
Relativ doseintensitet (%)	Pembrolizumab: 94,16 % Pemetreksed: 98,73 % Cisplatin: 98,73 % Karboplatin: 98,73 %	Pembrolizumab: 94,16 % Pemetreksed: 98,73 % Cisplatin: 98,73 % Karboplatin: 98,73 %	Ukjent

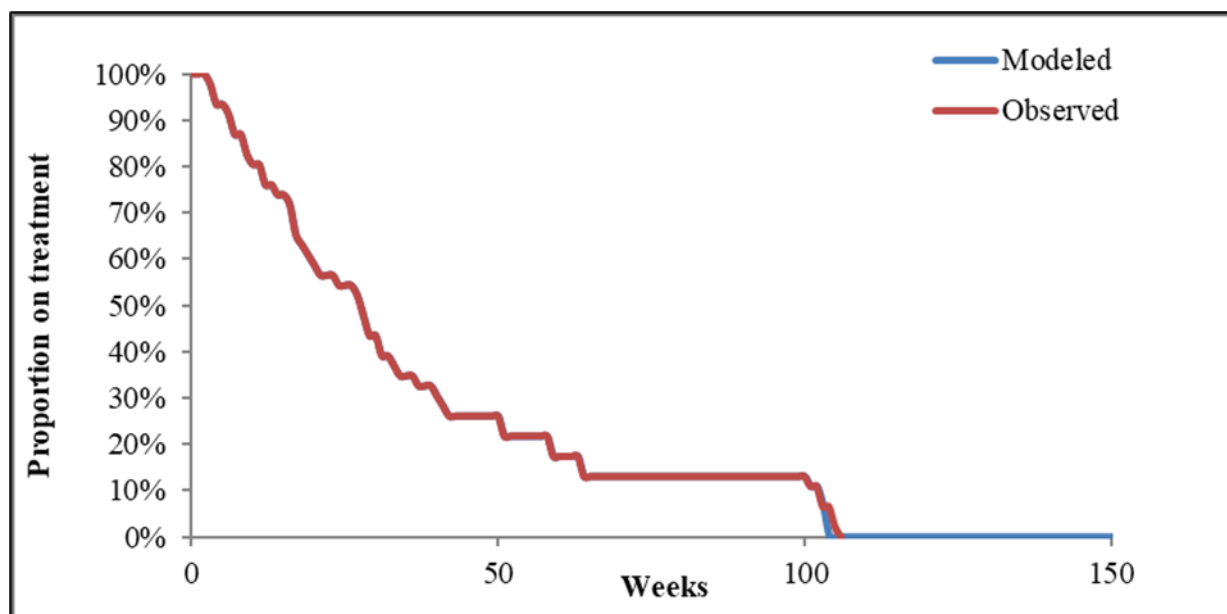
Premedisinerings og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke angitt	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinerings eller samtidig behandling.
Påfølgende behandling	Ingen: 46,40 % Karboplatin/pemetreksed: 23,12 % Gemcitabin: 15,03 % Pembrolizumab; 1,05 % Pemetreksed: 7,46 % Vinorelbin: 6,94 %	Ingen: 46,40 % Karboplatin/pemetreksed: 23,12 % Gemcitabin: 15,03 % Pembrolizumab; 1,05 % Pemetreksed: 7,46 % Vinorelbin: 6,94 %	Påfølgende behandling fra KEYNOTE-483 antas å være representativ.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

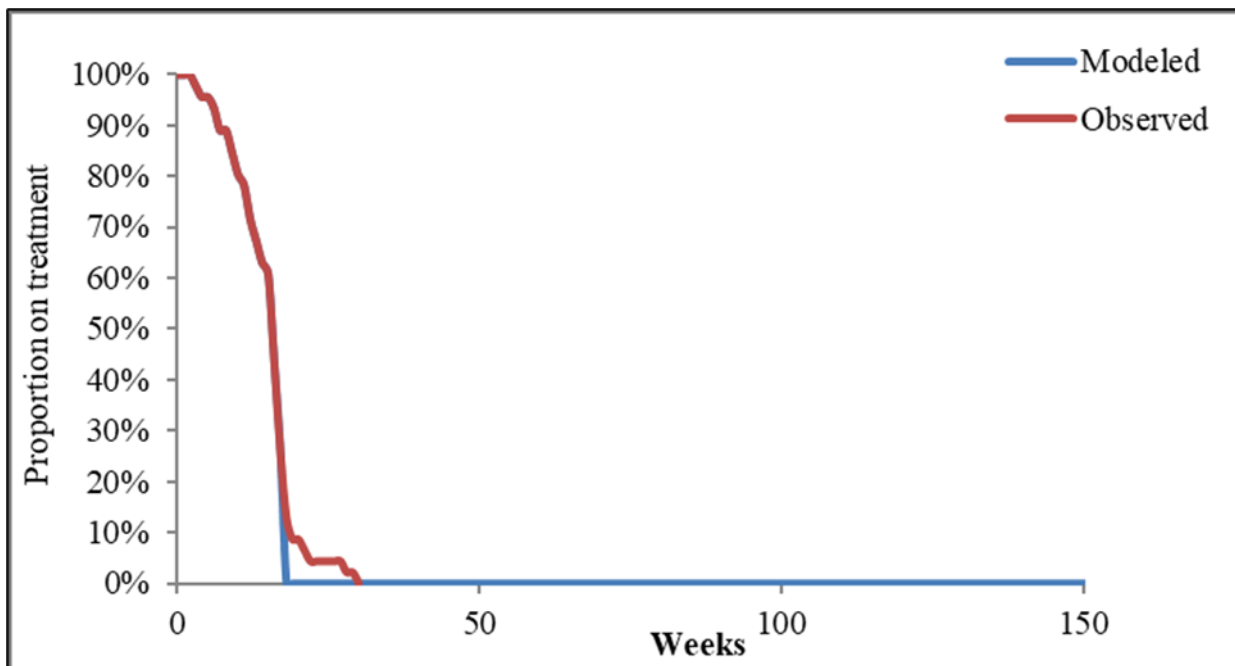
Ved datakutt 16-09-2022 hadde 65 % av pasientene progrediert, 13 % var døde, og 22 % var sensurert. Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi består av tre komponenter. MSD har beregnet behandlingsvarighet separat for de tre komponentene. Protokollen i KN-483 spesifiserte at maksimal behandlingsvarighet for pembrolizumab var 104 uker, pasientene avsluttet dermed behandling senest på dette tidspunktet. For pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi var maksimal behandlingsvarighet 18 uker etter oppstart av behandling. Figur 2, Figur 3 og

Figur 4 viser modellert behandlingsvarighet sammenlignet med observert behandlingsvarighet i KN-483 for de ulike komponentene.

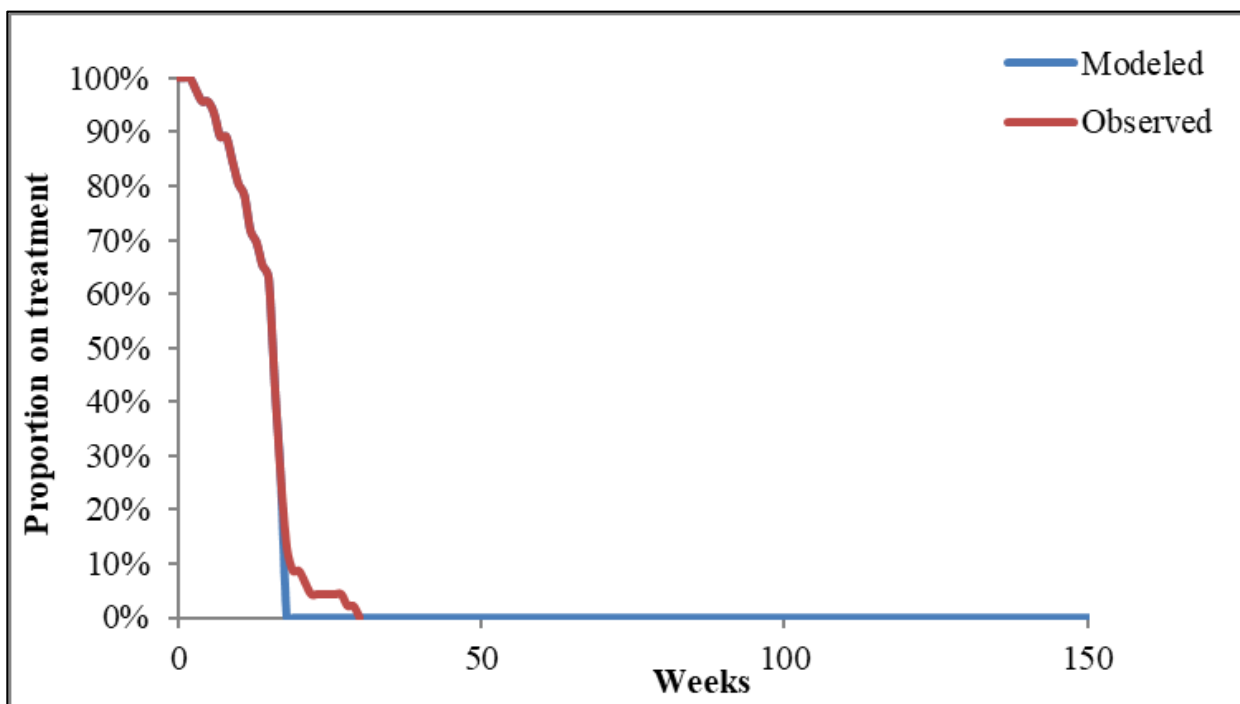
I tillegg til å benytte observert behandlingstid fra KN-483 har MSD inkludert mulighet for å modellere behandlingsvarighet basert på PFS.



Figur 2. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pembrolizumab komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.



Figur 3. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: platinum komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.



Figur 4. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pemetreksed komponent i pembrolizumab/platinum/pemetreksed.

3.4.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser i hovedsak ut til å være i overensstemmelse med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge.

Dataene for behandlingsvarighet er modne, som medfører at observert og modellert behandlingsvarighet er svært like. Det er klare retningslinjer for maksimal behandlingstid både med pembrolizumab og pemetreksed/platinumbasert kjemoterapi. Det er derfor ikke forventet at norsk klinisk praksis vil skille seg vesentlig fra behandlingsvarighet slik MSD har modellert det.

I KEYNOTE-483 ble pasientene randomisert slik at 50 % av pasientene mottok cisplatin og 50 % mottok karboplatin. DMP har fått innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene om at nesten alle mottar karboplatin, og den ene fageksperten sier at de har sluttet å bruke cisplatin. De medisinske fagekspertene mener også at behandlingsvarighet med karboplatin, for denne pasientgruppen, som regel er fire sykluser, grunnet høy alder og toleranse.

Antagelsene om fordeling av cisplatin og karboplatin og behandlingsvarighet påvirker begge armene, og det har derfor ikke stor betydning hvilke valg DMP gjør. Siden de medisinske fagekspertene er entydige i at karboplatin i all hovedsak brukes, velger DMP å endre kostnadene slik at det reflekteres. Når det gjelder antall sykluser med behandling velger DMP å beholde MSDs valg med inntil seks sykluser. Gjennomsnittlig antall sykluser er 4,6, som ikke er langt unna de medisinske fagekspertenes innspill om at fire sykluser er vanlig.

Kostnader knyttet til intervensjonen og etterfølgende behandling vurderes i kapittel 3.7.2

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer følgende:
Kostnadene for karboplatin legges til grunn for alle pasienter.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-483, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator (kilde: MSD og preparatomtale).

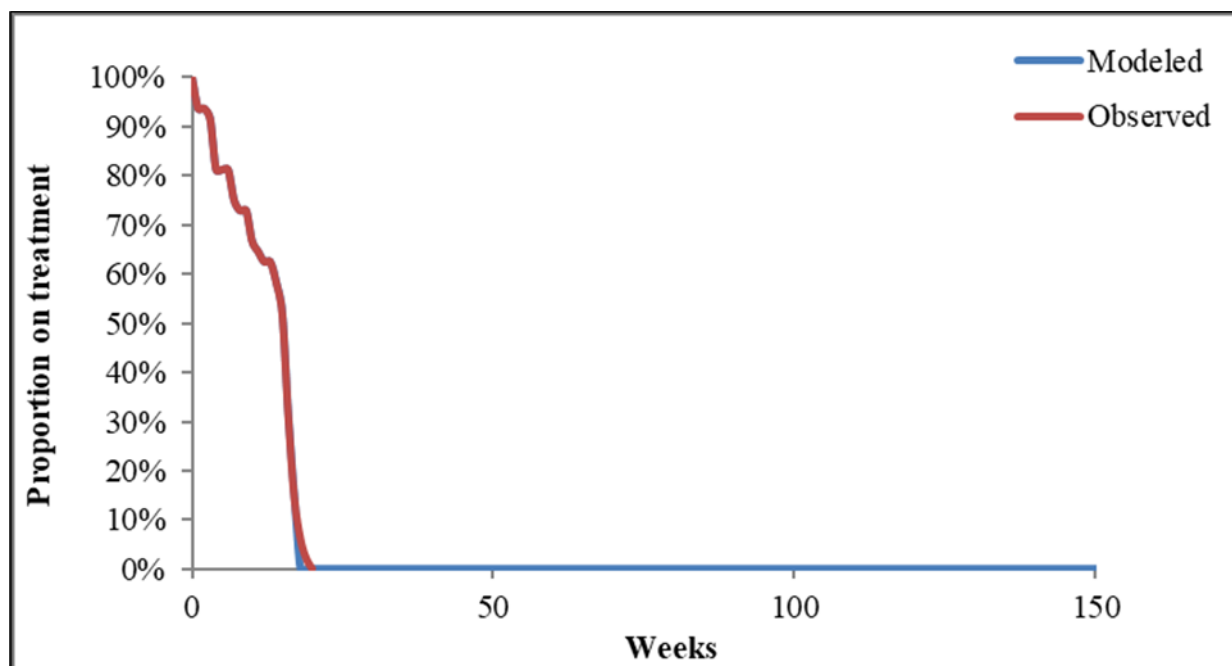
	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Pemetreksed 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser. Cisplatin 75 mg/m ² eller Karboplatin AUC 5–6 mg/ml per min hver 3 uke i opptil 6 sykluser.	Pemetreksed: 500 mg/m ² hver 3 uke i opptil 6 sykluser. Cisplatin: 75 mg/m ² hver 3. uke eller Karboplatin: AUC 5–6 mg/ml per min hver 3 uke i opptil 6 sykluser.	Det antas at pemetreksed i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin doseres i henhold til preparatomtalen og KEYNOTE-483. Karboplatin prioriteres foran cisplatin.
Administrasjonsform	IV	IV	IV
Behandlingsvarighet	Median behandlingsvarighet: 106 dager	Som observert i KN-483	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet, maksimalt 6 sykluser.

Relativ doseintensitet (%)	Pemetreksed: 99,24 % Cisplatin: 99,24 % Karboplatin: 99,24 %	Pemetreksed: 99,24 % Cisplatin: 99,24 % Karboplatin: 99,24 %	Ukjent
Premedisinerings og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke angitt	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinerings eller samtidig behandling.
Påfølgende behandling	Ingen behandling: 39,81 % Karboplatin/pemetreksed: 29,15 % Gemcitabin: 16,53 % Pembrolizumab: 3,28 % Pemetreksed: 3,28 % Vinorelbin: 7,95 %	Ingen behandling: 39,81 % Karboplatin/pemetreksed: 29,15 % Gemcitabin: 16,53 % Pembrolizumab: 3,28 % Pemetreksed: 3,28 % Vinorelbin: 7,95 %	Påfølgende behandling fra KEYNOTE-483 antas å være representativ.

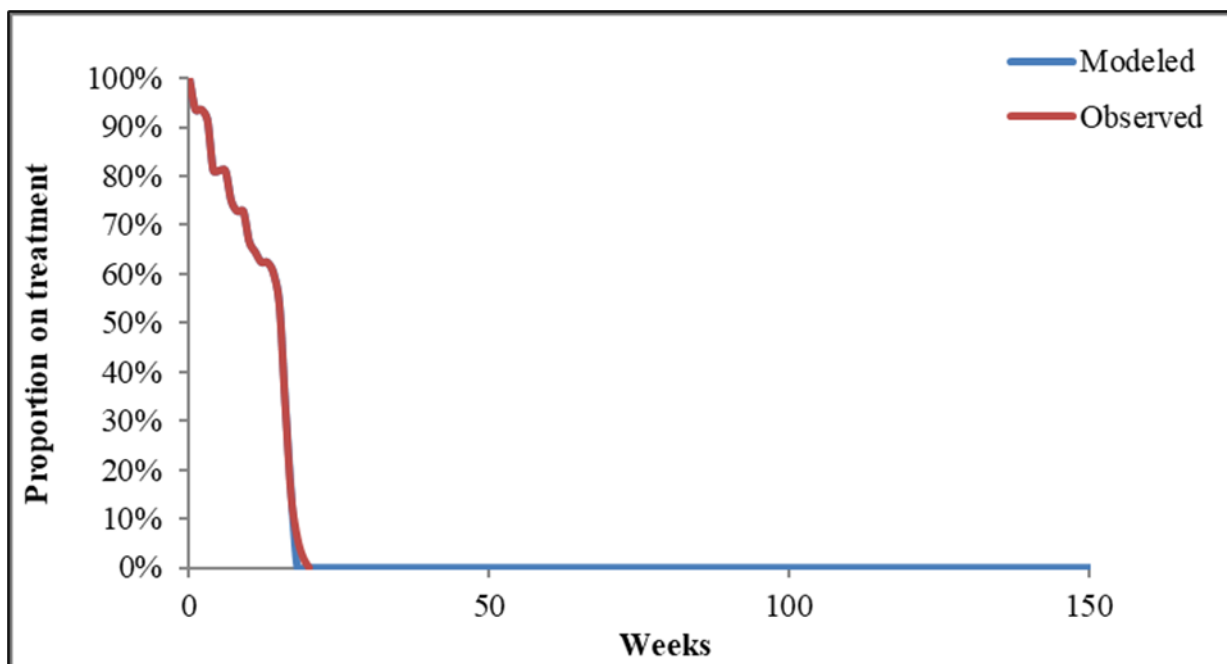
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 16-09-2022 hadde 61,2 % av pasientene progrediert, 16,3 % var døde, og 22,4 % var sensurert. Som i intervensjonsarmen var det protokollbestemt at maksimal behandlingsvarighet for pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi var 18 uker. Figur 5 og Figur 6 viser modellert behandlingsvarighet sammenlignet med observert behandlingsvarighet i KN-483 for de ulike komponentene.

I tillegg til å benytte observert behandlingstid fra KN-483 har MSD inkludert mulighet for å modellere behandlingsvarighet basert på PFS.



Figur 5. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: platinum komponent i platinum/pemetreksed.



Figur 6. Modellert vs. observert ToT i KEYNOTE-483 studieperiode: pemetreksed komponent i platinum/pemetreksed.

3.5.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser i hovedsak ut til å være i overensstemmelse med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge. For både pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi var det protokollbestemt maksimal behandlingsvarighet. Norsk klinisk praksis er derfor ikke forventet å avvike vesentlig fra de modellerte behandlingsvarighetene.

Imidlertid vil forutsetningene lagt til grunn for intervensjonsarmen i kapittel 3.4.2 også være gjeldende for komparatorarmen. På grunn av alder og multimorbide pasienter anslår de medisinske fagekspertene at karboplatin vanligvis gis i 4 sykluser. DMP velger å beholde behandling MSDs valg med inntil seks sykluser. Gjennomsnittet er 4,6, som ikke er langt unna de medisinske fagekspertenes innspill om at fire sykluser er vanlig.

Kostnader knyttet til komparatoren og etterfølgende behandling vurderes i kapittel 3.7.2.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer følgende:
Kostnadene for karboplatin legges til grunn for alle pasienter.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom sammenlignet med pemetreksed i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er basert på resultater for en ikke-epiteloid populasjon fra KEYNOTE 483. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 16.09.2022 (endelig analyse). Median oppfølgingstid var da 16,2 måneder. I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Totaloverlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i Keynote-483 var OS i ITT-populasjonen. ITT-analysen viste en statistisk signifikant effekt av pembrolizumab-kombinasjonen sammenlignet med kontrollgruppen for det primære endepunktet OS (HR = 0,79; 95 % KI: 0,64, 0,98; p = 0,0162). Studien var ikke designet for å oppdage en effekt i subgrupper, så resultatene for subgrupper er kun beskrivende. I ikke-epiteloid subgruppe var median overlevelse 12,3 måneder i intervensjonsgruppen, og 8,2 måneder i komparatorarmen. HR for OS var 0,57 (95 % KI: 0,36-0,89). Det ble registrert 37 (80 %) dødsfall (hendelser) i intervensjonsarmen og 44 (90 %) dødsfall (hendelser) i komparatorarmen. Tabell 9 og Figur 7 viser data og KM-kurver for totaloverlevelse.

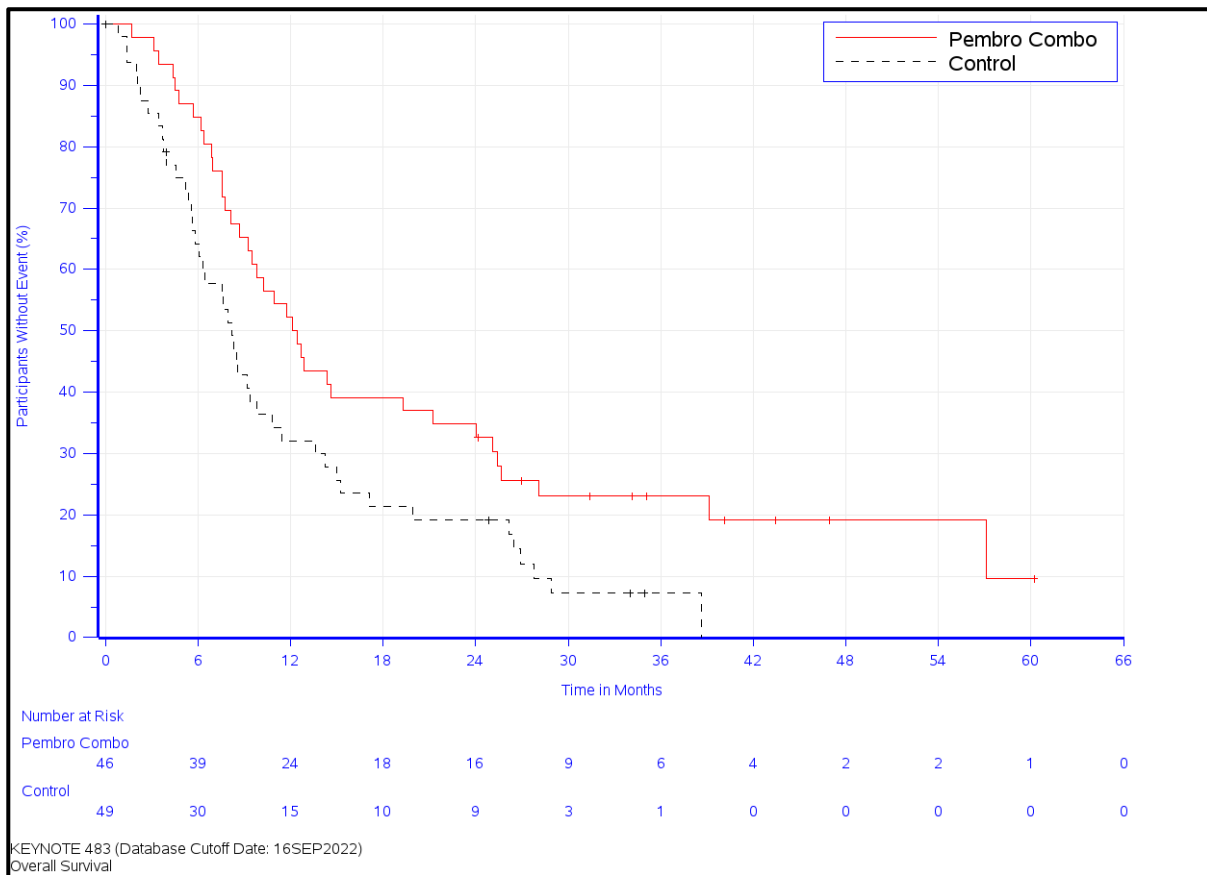
Tabell 9. Data for totaloverlevelse ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

OS	Intervensjon (n=46)	Komparator (n=49)
Antall hendelser, n (%)	37 (80,4)	44 (89,8)
Antall måneder OS, median (95 % KI)	12,3 (8,7-21,2)	8,2 (5,8-9,8)
OS rate, %		
6 måneder	84,8	64,2
12 måneder	52,2	32,1
18 måneder	39,1	21,4
24 måneder	34,8	19,3
30 måneder	23,1	7,2
36 måneder	23,1	7,2
HR (95% KI)	0,57 (0,36-0,89)	

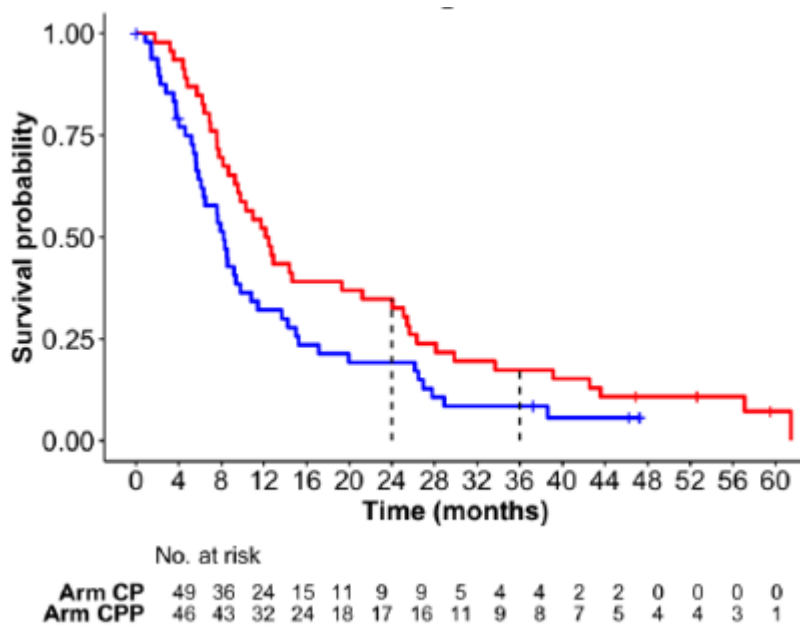
Det ble utført et ekstra datakutt med begrenset uthenting av OS-informasjon i forbindelse med konferansen «World Conference on Lung Cancer 2025». Tabellen under viser minimale endringer sammenlignet med det opprinnelige datakuttet.

Tabell 10. Data for totaloverlevelse ved en begrenset oppdatert analyse (datakutt 30.09.2023) (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

OS	Intervensjon (n=46)	Komparator (n=49)
Antall måneder OS, median (95 % KI)	12,34 (8,7-21,2)	8,3 (5,9-9,8)



Figur 7. KM-kurver for OS ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.



Figur 8. KM-kurver for OS ved oppdatert datakutt 30.09.2023 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved datakutt 16.09.2022 hadde 80,4 % og 89,8 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen dødd. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser MSD har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Framskrivning av totaloverlevelse i MSD sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

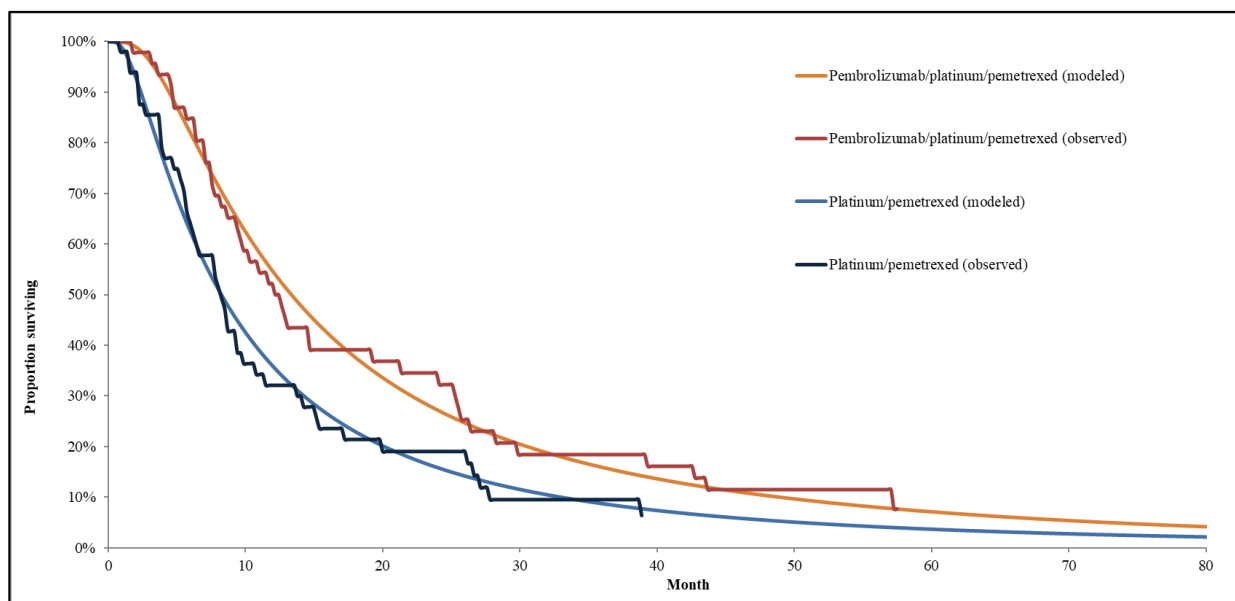
MSD sin analyse	
Grunnanalyse	Ikke antatt proporsjonal hasard. Behandlingsarmer modellert med individuelt tilpassede kurver. Fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen ved Schoenfeld residualplott og Grambsch Therneau test. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Ikke testet
Vurdering av ekstrapolering	Visuell inspeksjon, vurdering av hasardformen, AIC/BIC og klinisk validering sett opp mot RWD data fra SEER-Medicare databasen.

Den økonomiske modellen tillater valg av standard parametriske overlevelsesmodeller samt spline-modeller med opptil tre knuter på hasard-, odds- og normalskalaene for OS og PFS. Ekstrapoleringene er individuelt tilpasset til intervensjonsarmen og komparatorarmen. MSD har også lagt inn en mulighet for å velge KM-data fram til uke 52, og deretter ekstrapolere med standard parametriske overlevelsesmodeller.

MSD testet for proporsjonal hasard (PH), og fant at de ikke kunne forkaste antagelsen om PH basert på Schoenfeld residualer og Grambsch Therneau test. Grunnet de ulike virkningsmekanismene i intervensjonsarmen og komparatorarmen mener MSD imidlertid at parametriske funksjoner bør tilpasses individuelt til hver behandlingsarm. Dette er fordi denne metoden krever færre antagelser enn å benytte felles tilpassede parametriske funksjoner.

MSD vurderte individuelt tilpassede modeller for både intervensjons- og komparatorarmen basert på matematisk og visuell tilpasning til KM-data. Log-logistisk, log-normal, og generalisert gamma ble vurdert til å være gode valg for komparatorarmen, mens for intervensjonsarmen ga generalisert gamma en tydelig økt overlevelse sammenlignet med log-logistisk og log-normal. Log-normal ble vurdert til å ha noe bedre matematisk tilpasning med hensyn til AIC/BIC sammenlignet med log-logistisk, derfor valgte MSD å modellere OS med log-normal i begge armer i sin grunnanalyse.

SEER-Medicare databasen ble benyttet til å skape det MSD anslår er en sammenlignbar gruppe med MPM-pasienter for å eksternt validere valg av framskrivning i komparatorarmen. Kurven fra denne databasen viser ganske lik, men noe lavere overlevelse sammenlignet med KM-data fra KN-483 og MSDs framskrivning.



Figur 9. MSDs ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorgruppen.

DMPs vurdering

Ved datakutt 16.09.2022 var median oppfølgingstid 16,2 måneder. OS-data er modne, noe som reduserer usikkerheten i resultatene. Ved 36 måneder er andelen overlevende 23 % og 7 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen. Kaplan-Meier-kurven viser at intervensjonsarmen skiller seg tidlig fra komparatorarmen og opprettholder avstanden gjennom oppfølgingsperioden.

Det ekstra datakuttet i forbindelse med konferansen «World Conference on Lung Cancer 2025» ble benyttet til å danne pseudo-individuelle pasientdata rekonstruert via en Guyot-algoritme. DMP anerkjenner den metodiske tilnærmingen, som gir lenger oppfølgingstid og mer modne data. DMP aksepterer derfor at det ekstra datakuttet blir benyttet i den helseøkonomiske modellen.

MSD bruker resultater fra SEER-Medicare databasen for å validere ekstrapolering i komparatorarmen. Data fra SEER-Medicare databasen er ikke presentert for DMP og DMP har ikke vurdert informasjonen MSD har presentert fra databasen i denne vurderingen.

Basert på standarddiagnostikken var det ikke grunnlag for å si at antakelsen om proporsjonal hasard brytes. DMP er imidlertid enige med MSD om at PH er en sterk antagelse, og støtter bruk av individuelt tilpassede kurver. DMP vurderte innledningsvis individuelt tilpassede kurver og splinefunksjoner, men bruk av splinemodeller ble ekskludert siden de produserte overoptimistisk langtidsoverlevelse.

For intervensjonsarmen har log-normal, log-logistisk, og generalisert gamma den beste matematiske tilpasningen når det gjelder AIC/BIC. Generalisert gamma fremstår for optimistisk ved framskrivning av langtidsoverlevelse. Log-normal fremstår som det mest troverdige valget for intervensjonsarmen på bakgrunn av visuell- og matematisk tilpasning.

DMP mener at formen på glattet hasardplott i komparatorarmen tilsier at ikke-monotone kurver foretrekkes. Derfor ekskluderer DMP eksponentiell, Weibull, gamma, og Gompertz. En av de medisinske fagekspertene har uttalt seg om langtidsoverlevelse for pasientgruppen med MPM, og beskriver at overlevelse etter 5 år (2,7 % med log-normal) og 10 år (0,45 % med log-normal) med kjemoterapi alene er veldig sjeldent, med en historisk median på 12-14 måneder. Som beskrevet i kapittel 3.3.3 er det mulig at populasjonen i KEYNOTE-483 har en bedre funksjonsstatus enn hva som kan forventes i norsk klinisk praksis, noe som gjør at man kan forvente litt bedre resultater i den selekterte studiepopulasjonen. Til tross for at log-normal

muligens har litt optimistisk framskrivning av langtidsoverlevelse, fremstår denne parametriske funksjonen som den mest troverdige også i komparatorarmen.

DMP velger derfor å beholde MSD sitt valg av log-normal til å framskrive totaloverlevelse i begge armene. De tre framskrivningsfunksjonene DMP vurderte produserer nokså like resultater, DMP mener derfor at det ikke er nødvendig å presentere scenarioanalyse for OS.

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse

DMP beholder MSDs valg av framskrivning av OS for intervensjons- og komparatorarm.

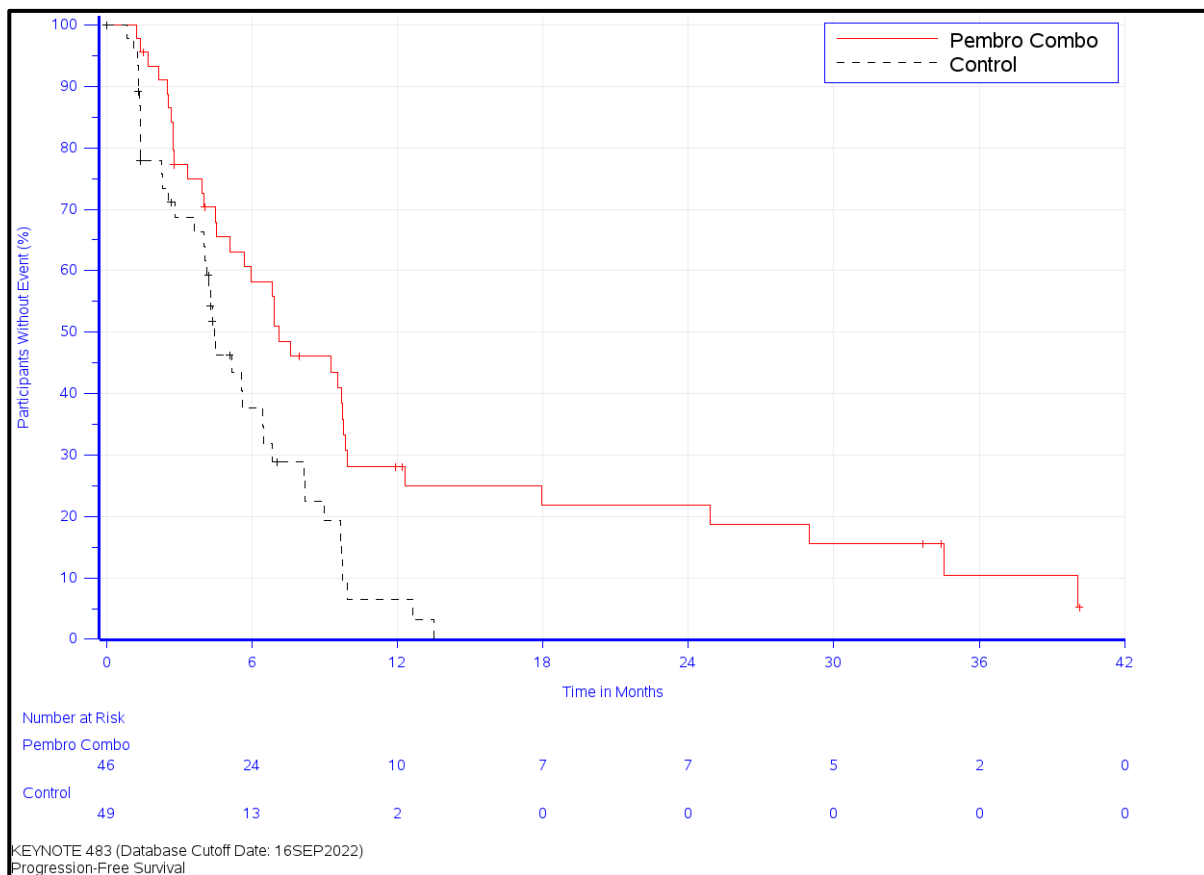
3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

PFS vurdert av en blindet uavhengig komité i ITT-populasjonen var et viktig sekundært endepunkt i Keynote-483 og oppnådde statistisk signifikans (HR=0,80; 95 % KI:0,65,0,99; p=0,0194). I ikke-epiteloid subgruppe var andelen av deltagerne som hadde hatt en PFS-hendelse henholdsvis 78 % (intervensjon) og 78 % (komparator). I tillegg var henholdsvis 10 og 11 pasienter sensurert i de to armene. Median PFS for intervensjonsgruppen var 7,1 måneder og for komparatorgruppen var den 4,5 måneder. Det ga en hasard ratio på 0,47 (95 % KI: 0,29-0,77). Tabell 12 og Figur 10 viser data og KM-kurver for PFS.

Tabell 12. Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

PFS	Intervensjon (n=46)	Komparator (n=49)
Antall hendelser, n (%)	36 (78,3)	38 (77,6)
Død	6 (13)	8 (16,3)
Dokumentert progresjon	30 (65,2)	30 (61,2)
Antall sensurert	10 (21,7)	11 (22,4)
Antall måneder PFS, median (95 % KI)	7,1 (4,5-9,8)	4,5 (4,0-6,4)
PFS rate, %		
6 måneder	58,2	37,6
9 måneder	46,1	19,3
12 måneder	28,2	6,4
HR (95% KI)	0,47 (0,29-0,77)	



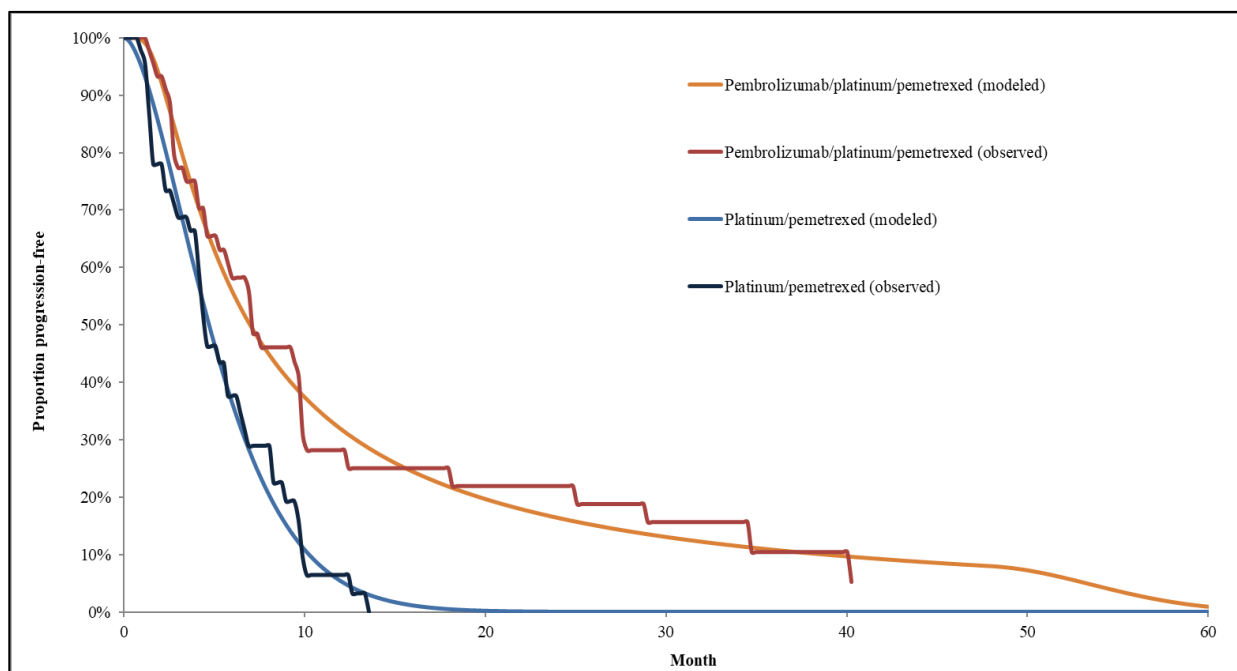
Figur 10. KM-kurver for PFS ved datakutt 16.09.2022 (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

Implementering av progresjonsfri overlevelse i helseøkonomisk modell

MSD konkluderte med at det ikke var grunnlag for å avvise PH-antagelsen, men valgte likevel å tilpasse parametriske funksjoner individuelt til hver behandlingsarm.

MSD foretrakk standard parametriske funksjoner for begge armer da de var godt tilpasset eksterne data og studiedata. Generalisert gamma og log-normal hadde god matematisk tilpasning i intervensjonsarmen og Weibull hadde best matematisk tilpasning i komparatorarmen. Generalisert gamma var den funksjonen med best visuell tilpasning i begge armer ifølge MSD. Blant splinemodellene ble henholdsvis 1-knute-normalmodell og 3-knute-normalmodell ansett som mest passende for ekstrapolering av intervensjons- og komparatorarmen.

Generalisert gamma ble valgt i MSD sin grunnanalyse for begge armer basert på god visuell tilpasning med studiedata og eksterne data, samt god matematisk tilpasning.



Figur 11. MSD sin grunnanalyse basert på datakutt 16.09.2022. Knekken ved måned 50 er pga. begrensningen med OS-parametriseringen.

DMPs vurdering

Basert på standarddiagnostikken var det ikke grunnlag for å si at antakelsen om proporsjonal hasard var brutt. Splinmodellene vurdert viser minimale visuelle forskjeller på framskrivningskurven i begge armer. DMP vurderer at de individuelt tilpassende standard parametriske modellene har en god tilpasning i begge behandlingsarmer, og vurderer i likhet med MSD at det ikke er behov for å benytte splinmodeller i framskrivningen.

For intervensjonsarmen viser formen på glattet hasardplott en synkende monoton kurve, DMP ekskluderer derfor gamma, Weibull, og eksponentiell på grunn av hasardfunksjonen. Videre har generalisert gamma den beste matematiske tilpasningen, etterfulgt av log-normal og log-logistisk. Generalisert gamma har imidlertid en overlegen visuell tilpasning, og velges derfor av DMP til å framskrive PFS i intervensjonsarmen.

For komparatorarmen viser formen på glattet hasardplott en svakt stigende monoton kurve. Log-logistisk og log-normal ekskluderes grunnet hasardfunksjonen. Weibull og Gamma hadde den beste matematiske tilpasningen (AIC-score 313) etterfulgt av Gompertz, lognormal og generalisert gamma (AIC-score 315). Disse funksjonene har nesten identisk visuell tilpasning, så DMP beholder MSDs valg av generalisert gamma for konsistens med intervensjonsarmen. DMP velger å teste Gompertz i en scenarioanalyse, denne framskrivningen øker IKER med om lag 7 000 NOK.

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse

DMP beholder MSDs valg av framskrivning av PFS for intervensjons- og komparatorarm. Gompertz blir undersøkt i scenarioanalyse.

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

De påfølgende tabellene viser antall hendelser for utvalgte variabler i de to gruppene. Tabellene viser eventuelle forskjeller i OS og PFS-fordeler for intervensjons- eller komparatorgruppen i de ulike subgruppene. Den ikke-epiteloide pasientgruppen i KEYNOTE-483 bestod av kun 95 pasienter, med 46 (intervensjon) og 49 (komparator) pasienter i hver behandlingsarm.

Tabell 13. Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.Datakutt 16.09.2022.

Variabel OS	Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi			Pemetreksed og platinabasert kjemoterapi			Hasard ratio (95 % KI)
	N	Antall pasienter med hendelse (%)	Median totaloverlevelse i måneder	N	Antall pasienter med hendelse (%)	Median totaloverlevelse i måneder	
Alder (år)							
<65	6	5 (83)	12,2	17	16 (94)	8,3	0,86 (0,31-2,40)
≥65	40	32 (80)	12,3	32	28 (88)	8,2	0,52 (0,31-0,87)
65-74	21	18 (86)	12,5	20	17 (85)	8,5	0,61 (0,31-1,21)
75-84	18	13 (72)	12,4	12	11 (92)	6,1	0,39 (0,17-0,89)
Kjønn							
Kvinner	8	6 (75)	18,1	8	8 (100)	7,0	0,32 (0,10-1,00)
Menn	38	31 (82)	12,1	41	36 (88)	8,3	0,65 (0,40-1,06)
Rase							
Hvit	39	31 (80)	11,7	42	38 (91)	7,7	0,53 (0,32-0,86)
Andre	7	6 (86)	19,3	7	6 (86)	15,0	0,93 (0,29-2,92)
ECOG status							
0	17	13 (77)	19,3	25	23 (92)	8,5	0,50 (0,25-1,01)
1	29	24 (83)	11,7	24	21 (88)	7,7	0,60 (0,33-1,08)
Kjemoterapi regime							
Karboplatin/ pemetreksed	23	17 (74)	14,4	16	15 (94)	6,2	0,40 (0,20-0,83)
Cisplatin/ pemetreksed	23	20 (87)	9,3	32	29 (91)	8,6	0,74 (0,41-1,33)

Tabell 14. Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483. Datakutt 16.09.2022.

Variabel PFS	Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi			Pemetreksed og platinabasert kjemoterapi			Hasard ratio (95 % KI)
	N	Antall pasienter med hendelse (%)	Median progresjonsfri overlevelse i måneder	N	Antall pasienter med hendelse (%)	Median progresjonsfri overlevelse i måneder	
Alder (år)							
<65	6	4 (67)	9,8	17	10 (59)	6,4	0,54 (0,15-1,86)
≥65	40	32 (80)	6,9	32	28 (88)	4,3	0,46 (0,27-0,80)
65-74	21	18 (86)	6,9	20	17 (85)	4,5	0,55 (0,27-1,12)
75-84	18	13 (72)	6,8	12	11 (92)	2,3	0,39 (0,17-0,92)
Kjønn							
Kvinner	8	6 (75)	12,3	8	6 (75)	4,0	0,31 (0,09-1,15)
Menn	38	30 (79)	7,1	41	32 (78)	5,2	0,51 (0,30-0,87)
Rase							
Hvit	39	30 (77)	7,6	42	31 (74)	4,5	0,45 (0,26-0,77)
Andre	7	6 (86)	6,9	7	7 (100)	6,4	0,65 (0,20-2,06)
ECOG status							
0	17	14 (82)	6,9	25	19 (76)	4,5	0,52 (0,25-1,09)
1	29	22 (76)	7,6	24	19 (79)	5,2	0,47 (0,25-0,91)
Kjemoterapi regime							
Karboplatin/pemetreksed	23	19 (83)	7,1	16	14 (88)	4,2	0,48 (0,23-1,01)
Cisplatin/pemetreksed	23	17 (74)	9,3	32	24 (75)	4,5	0,50 (0,26-0,97)

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i KEYNOTE-483, se

Tabell 13 og Tabell 14. DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen.

Relevant populasjon i den kliniske studien består som beskrevet av kun 95 pasienter. Det lave antallet pasienter gjør at analyser av subgrupper er beheftet med stor usikkerhet grunnet tilfeldig variasjon. Det gir stor spredning i effektresultater og brede konfidensintervall i flere av subgruppene. I tillegg er det økt risiko for skjevheter i behandlingsarmene til tross for randomisering, noe som kan påvirke resultatene og tolkningen av data. I subgruppene alder, ECOG-status 0, og andel pasienter behandlet med cisplatin kan det ses vesentlige skjevheter mellom behandlingsarmene.

På bakgrunn av det ovennevnte foretar ikke DMP noen omfattende vurdering av subgruppeanalysene.

De medisinske fagekspertene trekker ikke frem noen subgrupper hvor det forventes vesentlig forskjell i effekt på OS og PFS hos pasienter med ikke-epiteloid histologi.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De observerte uønskede hendelsene i pembrolizumab-armen var generelt i samsvar med de kjente sikkerhetsprofilene for pembrolizumab kombinert med kjemoterapi (5). Tabell 15 viser oversikt over forekomst av uønskede hendelser i den ikke-epiteloid subpopulasjonen i KEYNOTE-483.

Tabell 15. Andel pasienter med uønskede hendelser grad 3+ (kilde: MSD). Ikke-epiteloid histologi, Keynote-483.

Uønskede hendelser (Grad 3+)	Intervensjon	Komparator	Gjennomsnittlige antall episoder	Gjennomsnittlig varighet per episode (uker)
Magesmerter	6,52 %	2,08 %	1,00	3,61
Pustevansker (dyspné)	4,35 %	6,25 %	1,00	24,29
Utmattelse (fatigue)	8,70 %	14,58 %	1,00	15,78
Kvalme	6,52 %	0,00 %	1,33	1,32
Tromboemboliske hendelser	2,17 %	8,33 %	1,00	7,37

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra KN-483 av grad 3 eller høyere som fant sted hos 5 % eller flere pasienter på tvers av begge armer (Tabell 15). MSD har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. MSD har også inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Grunnet få deltagere og få hendelser i hver arm forventes mer usikkerhet og mer variasjon i rapporteringen av uønskede hendelser i den relevante ikke-epiteloide populasjonen.

DMP har derfor valgt å vurdere uønskede hendelser hos ITT-populasjonen fra KEYNOTE-483 som også inkluderer pasienter med epiteloid MPM. I ITT-populasjonen i KEYNOTE-483 demonstrerer intervensjonsgruppen jevnt over mer uønskede hendelser sammenlignet med komparator (se tabell under). Resultatene for den ikke-epiteloide populasjonen og ITT-populasjonen varierer begge veier, og på bakgrunn av usikkerheten rundt forekomsten av bivirkninger mener DMP det er rimelig å sette frekvensen av uønskede hendelser lik i behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 16. Andel pasienter i ITT-populasjonen fra KEYNOTE-483 med uønskede hendelser (6).

Uønskede hendelser	Intervensjon (n=222)			Komparator (n=211)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Alle	138 (65 %)	50 (23 %)	10 (5 %)	141 (67 %)	31 (15 %)	1 (<1 %)
Anemi	0	4 (2 %)	1 (<1 %)	0	0	0
Anoreksi	38 (17 %)	0	0	36 (17 %)	2 (1 %)	0
Forstoppelse	36 (16 %)	0	0	27 (13 %)	0	0
Diaré	48 (22 %)	3 (1 %)	0	18 (9 %)	3 (1 %)	0
Dysgeusi (smaksending)	26 (12 %)	0	0	27 (13 %)	0	0
Fatigue	97 (44 %)	15 (7 %)	0	100 (47 %)	12 (6 %)	0
Febril nøyтроpeni	0	8 (4 %)	3 (1 %)	0	2 (1 %)	0
Oral mukositt	42 (19 %)	0	0	32 (15 %)	2 (1 %)	0
Kvalme	99 (45 %)	10 (5 %)	0	93 (44 %)	2 (1 %)	0
Perifer nevropati	24 (11 %)	0	0	17 (8 %)	0	0
Kløe	33 (15 %)	0	0	7 (3 %)	0	0
Utslett	28 (13 %)	2 (1 %)	0	14 (7 %)	1 (<1 %)	0
Oppkast	40 (18 %)	3 (1 %)	0	29 (14 %)	2 (1 %)	0
Rennende øyne	26 (12 %)	0	0	14 (7 %)	0	0

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP setter frekvensen av uønskede hendelser i intervensjonsarmen lik komparatorarmen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Livskvalitetsdata er målt i KN-483, den samme studien som effektdata er fra. MSD har brukt PRO-FAS (Patient Reported Outcome – Full-Analysis-Set) populasjonen, som er definert som alle deltakere i fase 3 ITT populasjonen med minst en PRO måling og som har fått minst en dose av behandlingen i studien.

MSD har benyttet flere måleinstrumenter for livskvalitet, i innsendelsen presenteres EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L. Førstnevnte er et sykdomsspesifikt instrument som er utviklet for å måle livskvalitet hos pasienter med kreft, mens sistnevnte er generisk og preferansebasert, og egner seg derfor til bruk i metodevurdering. MSD rapporterte at EORTC-QLQ-C30 viste lignende forbedring i begge armer, og at det ved uke 15 ikke var noen forskjell i livskvalitet mellom armene. Det var imidlertid en forbedring i tid til forverring med EORTC QLQ-C30 blant pasienter i intervensjonsarmen (HR av 0,42 (95 % KI 0,20 - 0,90)). Siden svarene fra EORTC-QLQ-C30 ikke kan brukes for å beregne QALYs direkte, fokuserer resten av analysen på EQ-5D-5L.

Endring i livskvalitet fra baseline, herunder EQ-5D-5L, var et eksplorativt endepunkt i KN-483. Livskvalitet ble målt ved baseline, og deretter hver tredje uke. Livskvalitet ble kun målt inntil 14 dager etter progresjon, som medfører få målinger i denne helsetilstanden. Oversikt over etterlevelse av spørreskjema er lagt ved i Appendiks 2.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene PF og PD i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsestadiene PF og PD i modellen, avhengig av behandling.
3. Livskvalitetsvekter målt basert på tid til død uavhengig av behandling. Tid til død er kategorisert i 0 til 29 dager, 30 til 179 dager, 180 til 359 dager og mer enn 360 dager

MSD beregnet nyttevekter ved hjelp av generalisert estimeringsligninger (GEE), en statistisk metode som estimerer populasjonsgjennomsnittlige effekter. Modellen gir dermed innsikt i de gjennomsnittlige nytteverdiene på tvers av populasjonen og justerer for gjentatte målinger hos individer, uten å ta hensyn til variasjoner mellom enkeltindivider. MSD har benyttet den norske tariffen for EQ-5D-5L.

I sin grunnanalyse har MSD valgt å modellere nyttevekter ved hjelp av en tid-til-død metode. Metoden innebærer at pasientene kategoriseres etter hvor lang tid det er til de dør når de gjennomfører spørreundersøkelsen. Tid-til-død-tilnærmingen er ment å reflektere reduksjonen i kreftpasienters helserelaterte livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden. På grunn av manglende evidens for å støtte om behandlingstype (intervensjon eller komparator) påvirker nyttevektene i disse kategoriene, har MSD ikke benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter i tid til død (TTD) metoden. Nyttevektene som inngår i MSDs grunnanalyse er presentert i Tabell 17.

For deltakere som er i live på datoen for databasenes avgrensning, ble EQ-5D-vurderinger der tiden fra EQ-5D-vurderingen til sensureringsdatoen for totaloverlevelse er mindre enn 360 dager, kategorisert som «Ukjent». EQ-5D-vurderinger der tiden fra EQ-5D-vurderingen til sensureringsdatoen for totaloverlevelse er lik eller større enn 360 dager, blir inkludert i kategorien «≥ 360».

Tabell 17. Tid til død nyttevekter: MSDs grunnanalyse. Ikke-epiteloid histologi, PRO-FAS-populasjonen, Keynote-483.

Time from EQ-5D Assessment Date to Death* (Days)	Pembro Combo (N=38)					Control (N=45)					Total (N=83)				
	n	m	Mean	SE	95% CI	n	m	Mean	SE	95% CI	n	m	Mean	SE	95% CI
≥ 360	19	238	0.818	0.042	(0.735, 0.901)	15	79	0.859	0.025	(0.810, 0.909)	34	317	0.828	0.033	(0.764, 0.892)
180 - <360	17	65	0.821	0.031	(0.760, 0.882)	14	45	0.825	0.025	(0.776, 0.873)	31	110	0.823	0.021	(0.782, 0.864)
30 - <180	18	50	0.724	0.050	(0.626, 0.823)	27	66	0.728	0.045	(0.640, 0.816)	45	116	0.726	0.034	(0.661, 0.792)
<30	2	3	0.754	0.142	(0.476, 1.033)	5	5	0.581	0.067	(0.450, 0.712)	7	8	0.646	0.083	(0.484, 0.808)
Unknown	0	0	-	-	(-, -)	1	4	0.845	0.000	(0.845, 0.845)	1	4	0.845	0.000	(0.845, 0.845)

Garratt et al. (2025)
n = Number of participants with non-missing EQ-5D score.
m = Number of records with non-missing EQ-5D score.
EQ-5D score during baseline is excluded.
* Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date less than 360 days are categorized under Unknown. Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date equal or longer than 360 days are categorized under ≥ 360 category.
Estimates are calculated using multiple records per participant, treating each record as independent while employing Generalized Estimating Equations (GEE) with an independent working correlation structure. A robust sandwich variance estimator is utilized to compute standard errors.
Database Cutoff Date: 16SEP2022

MSD har i tillegg til grunnanalysen levert to alternative metoder for beregning av nyttevekter basert på det samme datasettet fra KN-483. Begge metodene estimerer nyttevekter basert på progresjonsstatus, forskjellen er om behandlingen (intervensjonen) inngår i regresjonsanalysen. MSD mener at nyttevekter basert på progresjonsstatus ikke bør benyttes, fordi de produserer nyttevekter som ikke synker ved progresjon.

MSD har aldersjustert nyttevektene i den helseøkonomiske modellen. De har basert aldersjusteringen på nyttevekter for den generelle befolkningen i Norge fra Garratt et al (7). Det vil si at når alderen til pasientene er 70 til 79 år justeres ikke nyttevektene. Når pasientene passerer 80 år benyttes en justeringsfaktor på 0,944, som er forholdstallet mellom nyttevektene beregnet for pasienter 80-100 år og 70-79 år.

Uønskede hendelser av grad 3 eller høyere er modellert som et nyttetap i modellen. Nyttetapet er beregnet av MSD med regresjonsanalyse som viste at pasienter hadde en EQ-5D score på 0,08 lavere mens de opplevde en uønsket hendelse av grad 3 eller høyere. MSD antar så at 0,08 er representativt for alle de ulike uønskede hendelsene av grad 3 eller høyere. Det antas ulik lengde på de uønskede hendelsene, basert på KN-483, som påvirker hvor lenge nyttetapet varer. I modellen beregnes så et gjennomsnittlig totalt nyttetap for pasientene utfra frekvens, lengde og nyttetap.

DMPs vurdering

DMP mener det er positivt at MSD har samlet inn livskvalitetsdata i KN-483 studien, men studien er åpen, noe som kan redusere påliteligheten av resultatene. Livskvalitetsdata er sentrale for vurderingen av

kostnadseffektivitet, og i denne studien er de samlet inn med det generiske, preferansebaserte instrumentet EQ-5D-5L, som kan konverteres til nyttevekter direkte.

PRO-FAS-settet (38 i intervensjonsarmen, 45 i komparatorarmen) var mindre enn ikke-epiteloid populasjonen (46 i intervensjonsarmen, 49 i komparatorarmen) for subpopulasjonen med pasienter som har ikke-epiteloid histologi. Dette undergraver fordelene ved randomisering og reiser spørsmålet om seleksjonsskjevhet. Etterlevelse av spørreskjema er høy og nokså lik i intervensjonsarmen og komparatorarmen de første 18 ukene, men synker noe etter dette, særlig i komparatorarmen. MSD har beskrevet årsaker til manglende etterlevelse, som er lagt ved i Appendiks 2.

DMP anerkjenner fordelene ved bruk av tid-til-død-tilnærmingen for å beregne nyttevekter i grunnanalysen til MSD, men ser også ulemper. Selv om TTD ser ut til å være korrelert med QoL (8, 9), er tilnærmingen fortsatt basert på de samme dataene, dvs. de ble fortsatt hovedsakelig samlet inn i PF-stadiet av Keynote med et begrenset antall ved progresjon, eller kort tid etter. MSD har inkludert progresjonsbaserte nyttevekter som et alternativ i den helseøkonomiske modellen, men vil ikke bruke dem på grunn av høyere verdi i PD helsetilstand. Ifølge medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget kan livskvaliteten etter progresjon være noe dårligere enn før.

DMP vurderer progresjonsbaserte nyttevekter som mer konsistente med modellstrukturen, men er bekymret for at nyttevekter i PD helsetilstand er høyere og basert på tynt datagrunnlag. DMP mener det er en begrensning at tid-til-død-nyttevektene kun avhenger av totaloverlevelse, og ikke skiller mellom progresjonsstatus.

GEE metoden som MSD benyttet for å estimere nyttevekter, gir populasjonsgjennomsnittlig nytteverdi. Ulempen med denne metoden er at GEE kun produserer et objektivt estimat dersom data mangler helt tilfeldig (MCAR). Det er usannsynlig at denne forutsetningen oppfylles, da det er forskjell i etterlevelse i spørreskjema mellom armene etter uke 18. Som følge av dette er det mer sannsynlig at friskere pasienter forblir i datasettet, en skjevhet som kan føre til at nytten blir overvurdert. Dette er spesielt problematisk for tid-til-død-tilnærmingen, siden nytteverdier ofte mangler kort tid før dødsfallet, og dette er perioden når nyttenedgangen er sterkest.

På grunn av begrensningen ved GEE-modellering i dette tilfellet, ba DMP MSD om å levere nyttevekter estimert med en annen modelleringstilnærming, for eksempel «pattern-mixture model» som antar at verdiene av manglende data er avhengige av frafallsmønstre. MSD valgte å levere en ny analyse ved bruk av en «random intercept linear mixed model» (RI LMM), men estimerte kun nyttevekter for tid-til-død tilnærmingen. I motsetning til GEE imputerer LMM implisitt manglende data basert på observerte verdier under antagelsen om tilfeldig manglende data (*missing at random*, MAR). Dette er en vanlig modell for å analysere nyttevekter, selv om modellen ikke håndterer dødsfall godt, noe som er en informativ hendelse. Spesifikt behandler LMM manglende data på grunn av etterlevelse og dødsfall på samme måte, og ser ut til å overvurdere nytteverdiene (10).

Tabell 18. Ny regresjonsanalyse fra MSD. EQ-5D-5L med RI LMM for tid til død.

Table 4.1.1-1
EQ-5D Health Utility Scores by Time from EQ-5D Assessment Date to Death
EQ-5D-5L Norway Direct Valuation
(PRO FAS Population)

Time from EQ-5D Assessment Date to Death* (Days)	Pembro Combo (N=190)					Control (N=183)					Total (N=373)				
	n	m	Mean	SE	95% CI	n	m	Mean	SE	95% CI	n	m	Mean	SE	95% CI
≥ 360	120	1328	0.856	0.011	(0.834, 0.877)	105	584	0.854	0.012	(0.830, 0.878)	225	1912	0.855	0.008	(0.839, 0.870)
180 - <360	79	326	0.835	0.012	(0.811, 0.859)	75	236	0.823	0.013	(0.797, 0.850)	154	562	0.829	0.009	(0.811, 0.847)
30 - <180	66	200	0.762	0.014	(0.734, 0.790)	75	179	0.734	0.015	(0.704, 0.763)	141	379	0.748	0.010	(0.728, 0.769)
<30	11	12	0.718	0.038	(0.643, 0.793)	6	6	0.564	0.054	(0.459, 0.669)	17	18	0.665	0.031	(0.604, 0.726)
Unknown	1	5	0.838	0.137	(0.570, 1.106)	4	10	0.865	0.075	(0.718, 1.013)	5	15	0.859	0.066	(0.730, 0.988)

Garratt et al. (2025)
n = Number of participants with non-missing EQ-5D score.
m = Number of records with non-missing EQ-5D score.
EQ-5D score during baseline is excluded.
* Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date less than 360 days are categorized under Unknown. Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date equal or longer than 360 days are categorized under ≥ 360 category.
Summary statistics are calculated using multiple records per participant, and are based on Random Intercept Linear Mixed Model.
Database Cutoff Date: 16SEP2022

DMP ønsket at den nye analysen også skulle estimere progresjonsbaserte nyttevekter, men MSD ville ikke levere dette på grunn av studiedesign. DMP mener på generelt grunnlag det er uheldig at studier planlegges uten å generere gode livskvalitetsdata.

MSD har i denne nye analysen inkludert målinger av livskvalitet for hele studiepopulasjonen, som også inkluderer pasienter med epiteloid malignt pleuralt mesoteliom. Den siste analysen fra MSD introduserer ny usikkerhet i dataene fordi den ikke er begrenset til pasientene med ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom. Samtidig anerkjenner DMP at denne pasientgruppen er liten og har få målinger. En større pasientgruppe kan derfor bidra til mer robuste resultater, men på bekostning av homogenitet.

DMP har utført et forenklet systematisk litteratursøk for å undersøke om det eksisterer gode kilder for PF- og PD-baserte nyttevekter målt med EQ-5D-5L i denne populasjonen. Litteratursøket resulterte ikke i kilder som var egnet for bruk i den helseøkonomiske modellen.

Som diskutert i dette kapittelet har tid-til-død tilnærmingen begrensninger, og den støtter ikke opp om modellstrukturen som deler inn i PF og PD helsetilstand. Som følge av dette godtar DMP som regel ikke denne tilnærmingen. I mangel på bedre livskvalitetsdata legger DMP likevel til grunn MSDs siste analyse som bruker RI LMM og estimerer livskvalitet basert på tid til død. QALY-gevinsten som beregnes er noe høyere enn i en lignende metodevurdering (ID2020_112). Selv om det er klare forskjeller i disse to metodevurderingene, kan det styrke tillitten til modelleringen at den tilsynelatende produserer et resultat som ikke er langt unna hva man kan forvente.

DMP presiserer at det er spesifikt i denne metodevurderingen TTD-tilnærmingen godtas, ikke som en regel for fremtidige metodevurderinger. Modelleringen medfører usikkerhet som i noen grad kunne vært løst av å ha troverdige estimat for nyttevekter i PF og PD helsetilstand.

Det er også utfordrende å belyse potensiell betydning av denne usikkerheten med scenarioanalyser når det mangler troverdige kilder for EQ-5D i denne populasjonen. Ett alternativ kunne være å sette nyttevekten i PD helsetilstand lik PF, i og med at det er relativt gode målinger i PF helsetilstand. Selv om dette reduserer den målte livskvaliteten i PD helsetilstand til en mer troverdig relativ skår sammenlignet med PF, mener DMP at det blir et for konservativt valg.

En annen løsning er å se tilbake til DMPs metodevurdering ID2020_112. Livskvalitetsdata var her også beheftet med svakheter, noe DMP ikke diskuterer videre her, og de er basert på EQ-5D-3L med britiske tariffier. De er derfor uegnet til bruk direkte i modellen, men forholdstallet mellom PF og PD kan likevel være informativt og brukes som proxy for PD helsetilstand. I ID2020_112 var nyttevektene i PF og PD helsetilstand henholdsvis 0,74 og 0,62. Forholdstallet er 0,84, som kan multipliseres med 0,799 (PF helsetilstand i regresjonsanalyse). Estimaten for PD helsetilstand blir da 0,671, som benyttes i en scenarioanalyse.

Aldersjustering av nyttevekter er i henhold til DMPs retningslinjer. Dersom alder endres i modellen, justeres også tidspunktet for når aldersjusteringen inntreffer, noe som medfører riktighet.

DMP er enige i metoden MSD benytter for å beregne nyttetap. Antagelsen om at alle uønskede hendelser reduserer livskvaliteten likt vurderes å være en forenkling. I og med at DMP legger til grunn lik frekvens av de uønskede hendelsene, se kapittel 3.6.2, er det likevel ikke av betydning om livskvaliteten reduseres ulikt i de forskjellige uønskede hendelsene.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn den sist innsendte analysen til MSD, dvs. livskvalitet målt med RI LMM med en tid-til-død tilnærming. DMP presenterer også en scenarioanalyse basert på forholdstall mellom PF og PD helsetilstand fra ID2020_112.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i MSD sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene MSD har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av pembrolizumab, pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi. DMP har inkludert flere pakningsstørrelser for pemetreksed og karboplatin i oversikten, slik at rimeligste kombinasjon av hetteglass som summeres til dosen benyttes. Relativ doseintensitet (RDI), fordeling i behandlingsarm og kostnad pr. syklus skiller mellom intervensjon og komparator.

Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Kostnad pr. pakning (NOK)	Dose (mg)	RDI	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Pembrolizumab	Hetteglass 4 ml	32 625,44	200 mg	94,2 %	100 %	61 437,62
Pemetreksed (intervensjon)	Hetteglass 100 mg	2 159,20	900 mg	98,7 %	100 %	18 755,53
	500 mg	10 359,60				
Karboplatin (intervensjon)	45 ml	2 240,72	490 mg	98,7 %	100 %	2 212,31
Pemetreksed (komparator)	Hetteglass 100 mg	2 159,20	900 mg	99,2 %	100 %	18 851,27
	500 mg	10 359,60				
Karboplatin (komparator)	Hetteglass 5 ml	274,72	490 mg	99,2 %	100 %	2 496,22
	45 ml	2 240,72				

DMPs vurdering

Kostnadene for legemidlene som inngår i intervensjonsarmen og komparatorarmen er lagt inn med riktig prisnivå. Forskjellen mellom intervensjonsarmen og komparatorarmen er hovedsakelig pembrolizumab, og at tid på behandling og RDI varierer noe mellom armene. De medisinske fagekspertene mener at cisplatin i liten eller ingen grad benyttes for behandling av denne pasientgruppen. DMP velger derfor å endre fordelingen til 100 % karboplatin og 0 % cisplatin i begge armer. Dette har liten konsekvens for legemiddelkostnadene, men det er forventet noe lavere administrasjonskostnader som følge av at karboplatin administreres over en kortere tidsperiode. Dette inntreffer imidlertid likt i begge armer, så den totale effekten på IKER er ubetydelig. Cisplatin er derfor ekskludert fra Tabell 19.

Legemiddelkostnadene for pemetreksed og karboplatin er om lag 10 000 kr mer i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen på grunn av ulik tid på behandling og RDI. Dataene er basert på KN-483, og DMP legger de til grunn i hovedanalysen. Eventuell påvirkning på IKER er ubetydelig, da dette i all hovedsak er legemidler som administreres i en kort periode i begge armer.

Pembrolizumab har en fast dose på enten 200 mg eller 400 mg som administreres hhv. hver 3. eller hver 6. uke. MSD har valgt å modellere administrasjon av pembrolizumab som 200 mg hver 3. uke slik det ble gjort i KN-483. Dette er et konservativt valg i og med at administrasjonskostnadene er høyere ved hyppigere administrering. Pembrolizumab har nylig blitt tilgjengelig som subkutan injeksjon. Dette påvirker ikke legemiddelkostnadene, men kan ha betydning for administrasjonskostnader, og diskuteres derfor videre i kapittel 3.7.3.

Pemetreksed og karboplatin administreres også hver 3. uke. Pemetreksed doseres basert på kroppsoverflate. MSD har ikke lagt til grunn deling av hetteglass, noe DMP er enige i. MSD har lagt til grunn at gjennomsnittlig kroppsoverflate er 1,8 m², DMP har ikke vurdert denne antagelsen fordi det har

svært liten påvirkning på IKER. Større kroppsoverflate kan medføre at det benyttes flere hetteglass pemetreksed, men dette påvirker omtrent likt i begge armer. Eksempelvis øker IKER med 2 000 kr dersom kroppsoverflate settes til 2. Med unntak av eksklusjon av cisplatin, følger DMP studiedata fra KN-483.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men endrer følgende:

Oppdaterer hetteglass til størrelser som gir rimeligere kostnad pr dose.

Priser i henhold til legemiddelsøk.

100 % av pasientene mottar karboplatin.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD tar i sin modell utgangspunkt i KN-483, og antar at 54 % i intervensjonsarmen og 60 % i komparatorarmen vil motta etterfølgende behandling. Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad i hver arm. Engangskostnaden er beregnet ved å bruke det vektete gjennomsnittet av kostnaden for de ulike behandlingene. MSD har lagt til grunn at gjennomsnittlig tid på etterfølgende behandling er 2,5 måneder uavhengig av behandlingsarm og type etterfølgende behandling. Doseringsplanen for de ulike behandlingsregimene er noe forskjellig.

Tabell 20 viser kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen, mens Tabell 21 viser fordeling, kombinasjon og gjennomsnittlig kostnad i de ulike behandlingsarmene. Med unntak av gemcitabin administreres alle disse legemidlene hver 3. uke. Gemcitabin administreres dag 1, 8 og 15 i 28 dagers behandlingssykluser. Utregningene i Tabell 21 er MSDs sammenstilte totale kostnader for hvert behandlingsregime, og til slutt et vektet gjennomsnitt av behandlingsregimene (basert på MSDs tall).

Tabell 20. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon og legemiddelsøk.no). Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Karboplatin (Carboplatin Accord)	Hetteglass 10 mg/ml 5 ml*	490 mg	274,72
	45 ml*		2 240,72
Pemetreksed (Pemetrexed Accord)	Hetteglass 25 mg/ml 4 ml	900 mg	2 159,20
	20 ml*		10 359,60
Gemcitabin (Gemcitabine Accord)	Hetteglass 180 ml*	1 800 mg	2 545,20
Pembrolizumab (Keytruda)	Hetteglass 25 mg/ml 4 ml	200 mg	32 625,44
Vinorelbin (Vinorelbin Accord)	Hetteglass 10 mg/ml 5 ml	54 mg	1 636*
	1 ml*		350,40*

*Pakningsstørrelse og pris er oppdatert ihht. Legemiddelsøk.

Tabell 21. Behandlingsregimer og totale kostnader for etterfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon).

Etterfølgende behandling	Total kostnad for behandlingsregimet (NOK)	Behandlingsarm	
		Pembrolizumab/ platinum/ pemetreksed	Platinum/pemetreksed
Ingen aktiv behandling	0	46,40 %	39,81 %
Karboplatin og pemetreksed	74 265,25	23,12 %	29,15 %
Gemcitabin	18 095,27	15,03 %	16,53 %
Pembrolizumab	218 397,43	1,05 %	3,28 %
Pemetreksed	67 012,17	7,46 %	3,28 %
Vinorelbin	34 893,75	6,94 %	7,95 %
Kilde:		KEYNOTE-483 (data cutoff date: 16SEP2022) (11)	
Total legemiddelkostnad for etterfølgende behandling (2025 NOK)		29 609	36 776

DMPs vurdering

Enkelte legemidler i analysen har flere alternativer for pakningsstørrelser, og enkelte priser er endret siden MSD sin innsending. Dette har ikke stor påvirkning på analysen, men DMP oppdaterer legemiddelpriser og pakningsstørrelser i henhold til legemiddelsøk.no.

Andel pasienter på etterfølgende behandling, fordeling og behandlingstid er fra KN-483, som er en styrke. Den ene medisinske fageksperten mener dette passer godt med norsk klinisk praksis, mens den andre mener det er noen små avvik med hensyn til behandlingstid og at enkelte legemidler ikke benyttes. Disse små forskjellene påvirker begge behandlingsarmer, og har derfor ingen betydning for analysen. DMP velger derfor å legge til grunn samme andel, fordeling og behandlingstid på etterfølgende behandling som MSD.

Engangskostnaden inntreffer når pasienten avslutter behandling med pembrolizumab kombinasjonsbehandling eller platinum/pemetreksed. Siden tid på etterfølgende behandling er kort, er det akseptabelt å bruke en engangskostnad, i og med at det ikke vil være behov for ytterligere diskontering. DMP er derfor enige i metoden MSD har benyttet for å estimere kostnader for etterfølgende behandling.

Administrasjonskostnader omtales videre i kapittel 3.7.3.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men oppdaterer pakningsstørrelser og priser i henhold til legemiddelsøk.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD har beskrevet metode for beregning av administrasjonskostnader for intervensjon, komparator og etterfølgende behandling. Enhetskostnaden de har benyttet, og ressursbruken som er inkludert i kostnaden presenteres i Tabell 22.

Tabell 22. Enhetskostnad for legemiddeladministrasjon, (kilde: innsendt dokumentasjon, DMPs enhetskostnadsdatabase).

Type administrasjon	Kostnadsår	Enhetskostnad (NOK)
IV	2023	3 555,00
Oral	-	0,00
Inflasjonsjusterte kostnader		
IV	2025	3 776,09

Administrasjonskostnaden (IV) som er benyttet i modellen er 5 556,32 NOK, og inkluderer transportkostnader. I tillegg har MSD inkludert de indirekte kostnadene den tiden som pasientene er forventet å bruke på administrasjon av legemidler. MSD har levert en oversikt over tidsbruk og kostnad, inkludert indirekte kostnader. Tilsvarende beregning av tidsbruk i administrasjonskostnad er gjort for etterfølgende behandling.

DMPs vurdering

Modellen til MSD inkluderer mange legemidler som administreres intravenøst, og flere behandlingsregimer som kombinerer ulike legemidler. Det medfører at administrasjonstid kan være ulik avhengig av hvilket behandlingsregime som benyttes. Administrasjonstid kan påvirke både direkte administrasjonskostnader og pasientens tid på behandling. DMP velger for ordens skyld å skille disse to i beregningen av administrasjonskostnader. I dette kapittelet omtales kun direkte administrasjonskostnader, mens direkte kostnader for transport/reisetid og indirekte kostnader vurderes i kapittel 3.7.6. Tabell 22 er derfor endret slik at den kun viser administrasjonskostnaden.

Karboplatin i kombinasjon med pemetreksed administreres over 30 minutter, 30 minutter etter administrasjonen av pemetreksed. Det vil si at total administrasjonstid er rundt 70 minutter (12).

I intervensjonsarmen gis pembrolizumab de første syklusene før pemetreksed/karboplatin. Administrasjon av pembrolizumab varer i 30 minutter og alle medikamentene gis intravenøst. Det antas derfor at dette gis sekvensielt i intervensjonsarmen, og at total behandlingstid er 30 minutter lengre enn i komparatorarmen. Antagelsen som sekvensiell behandling legger DMP også til grunn for komparatorarmen og for kombinasjonsbehandlinger i etterfølgende behandling.

DMP har i enhetskostnadsdatabasen definert hvordan flere påfølgende infusjoner skal håndteres - dersom samlet infusjonsvarighet antas inntil 30 minutter gjelder kun satsen for 1 administrasjon, uavhengig av antall administreringer. Det skal tillegges 0,5x sats for hver påbegynte påfølgende infusjonstid. Det vil si at ved administrering av pembrolizumab monoterapi gjelder satsen for 1 administrering, mens ved kombinasjonsbehandling legges 1 sats til for pemetreksed/karboplatin.

Tilsvarende beregning blir gjort i komparatorarmen og for etterfølgende behandling. Oversikt over administrasjonskostnadene DMP benytter i egen hovedanalyse er i Tabell 23. Øvrige legemidler i modellen som ikke gis i kombinasjon, antas å utløse 1 administrasjonskostnad.

MSD har ikke levert dokumentasjon på hvor stor andel som eventuelt vil motta pembrolizumab subkutan, eller hva kostnadene for subkutan administrering vil være. Den ene medisinske fageksperten sier at så lenge kjemoterapi gis, så vil intravenøs administrering foretrekkes. I perioden etter kjemoterapi foretrekkes subkutan administrering, men det er ennå ikke tatt i bruk. Subkutan administrering av pembrolizumab er av denne medisinske fageksperten anslått til å vare 10 minutter, noe som er kortere tid enn intravenøs administrering (30 minutter).

DMP velger derfor å beholde IV administrering av pembrolizumab i hovedanalysen, men inkluderer også en scenarionalyse der pembrolizumab blir gitt subkutan i perioden etter kjemoterapi. Det er noe usikkert hvor mye rimeligere subkutan formulering er. I DMPs enhetskostnadsdatabase er kostnaden av subkutan administrering 278 kr, men DMP vurderer at denne kan være for lav for kreftbehandling. Oslo Economics har, på oppdrag fra MSD, utarbeidet en rapport der de estimerer en kostnad på 1 640 kr, som inkluderer personalkostnader, forbruksmateriell, infrastruktur og transport av legemidler (13). Til sammenligning kom Oslo Economics frem til en kostnad på 3 819 kr for IV administrering med de samme innsatsfaktorene, som er svært lik DMP sin egen enhetskostnad.

Det kan være et behov for å oppdatere kostnaden for subkutan administrering av kreftlegemidler i DMPs enhetskostnadsdatabase, men inntil det er gjort benytter DMP kostnaden derfra.

Tabell 23. Administrasjonskostnader benyttet i DMPs hovedanalyse.

Legemiddel	Administrasjonsform	Antall administrasjonskostnad	Kostnad (2025 NOK)
Pembrolizumab	IV	1	3 778
Pembrolizumab/pemetreksed/ karboplatin	IV	2	7 556
Pemetreksed/karboplatin	IV	1,5	5 667

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP godtar ikke MSDs modellering av administrasjonskostnader. DMP benytter administrasjonskostnaden for DMPs enhetskostnadsdatabase og legger til satser basert på antall/lengde på infusjoner. Scenarionalyse utføres med kostnader for subkutan administrering av pembrolizumab etter tiden med kombinasjonsbehandling.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

MSD har modellert kostnader for uønskede hendelser ved å knytte ulike ressursbruk til hver hendelse. Det er uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som er inkludert i MSDs analyse. Andelene pasienter i hver behandlingsarm som opplever de ulike uønskede hendelsene er fra KN-483.

For å estimere ressursbruk viser MSD til ulike DRG-koder. De har også beregnet hvor stor andel av pasientene som opplever de ulike uønskede hendelsene som har behov for innleggelse på sykehus, basert på KN-483. Sykehusinnleggelse har en betydelig kostnad. Dersom den uønskede hendelsen ikke fører til

sykehusinnleggelse, er en DRG-kode for en poliklinisk konsultasjon benyttet. Oversikt over kostnadene MSD har benyttet for å modellere kostnader for uønskede hendelser er presentert i Tabell 24.

Tabell 24. Enhetskostnader for behandling av uønskede hendelser, per hendelse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønsket hendelse (Grad 3+)	DRG-kode	Kostnad per hendelse, sykehusinnleggelse (2025 NOK)	Andel hendelser som resulterer i sykehusinnleggelse	Kostnad per hendelse, ikke sykehusinnleggelse (2025 NOK)	Gjennomsnittlig kostnad per hendelse (2025 NOK)
Abdominal pain	DRG463	61 812,09	25 %	6 754,80 DRG904C duration 0.87 hrs	20 519,13
Dyspnoea	DRG87	65 139,85	20 %		18 431,81
Fatigue	DRG100	42 342,35	18 %		13 225,27
Nausea	DRG463	61 812,09	0 %		6 754,80
Thromboembolic events	DRG78	74 035,35	20 %		20 210,91
Source:	'DRG' sheet	Norwegian Directorate of Health, ISF Regulations 2025 (14)	Keynote-483 (data cutoff date: 16SEP2022)(11)	DRG 904C Norwegian Directorate of Health, ISF Regulations 2025 (14)	Calculation

Abbreviations: AE, adverse event; NOK, Norwegian Krone.

MSD har videre beregnet den gjennomsnittlige kostnaden for uønskede hendelser i hver av behandlingsarmene, se Tabell 25. I modellen er kostnadene for uønskede hendelser lagt inn i den første syklusen som en engangskostnad.

Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene.

	Total kostnad (NOK)
Pembrolizumab/pemetreksed/platinum	4 316,21
Pemetreksed/Platinum	5 192,40

DMPs vurdering

Som med administrasjonskostnader har MSD inkludert tidsbruk for pasienter, tidsbruk for pårørende, reisetid for pasienter og reisetid for pårørende. DMP velger også her å skille mellom enhetskostnaden for den uønskede hendelsen og de øvrige kostnadene. Enhetskostnaden presenteres i dette kapittelet, mens de øvrige kostnadene vurderes samlet i kapittel 3.7.6.

MSD har benyttet andeler fra studien for å estimere hvor mange pasienter som opplever uønskede hendelser. Som beskrevet i kapittel 3.6.2 var det flere pasienter i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen som opplevde uønskede hendelser, som medfører at kostnadene for uønskede hendelser er høyere i komparatorarmen (i MSD sin grunnanalyse). Det er ikke helt intuitivt med tanke på at intervensjonsarmen inneholder de samme legemidlene som komparatorarmen i tillegg til pembrolizumab.

I kapittel 3.6.2 valgte DMP derfor å presentere andel pasienter uten histologisk begrensning fra KEYNOTE-483 med uønskede hendelser. Hendelser med grad 3 eller høyere er der høyere blant pasienter som fikk pembrolizumab/pemetreksed/platinum (23 %) enn for de som kun mottok pemetreksed/platinum (15 %). DMP mener dette viser at det er urimelig å legge til grunn at det er lavere kostnader knyttet til uønskede hendelser i intervensjonsarmen. Derfor velger DMP å sette lik kostnad for uønskede hendelser i begge behandlingsarmen, men dette kan underestimere kostnadene i intervensjonsarmen noe.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som MSD, men setter frekvensen for de uønskede hendelsene i intervensjonsarmen lik komparatorarmen.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

MSD har inkludert kostnader forbundet med helsestadiene progresjonsfri og progrediert sykdom. Frekvensen for ressursbruk er basert på metodevurderingen av IPI/NIVO ID2020_112. Enhetskostnadene er i noen grad de samme som i den tidligere metodevurderingen, men noen av de er endret. Enhetskostnadene er inflasjonsjustert til 2025 og inkluderer direkte og indirekte kostnader.

MSD har i tillegg levert en beregning av kostnader knyttet til livets slutfase. Beregningene baserer seg på en studie utført av Michel et.al og er på over 2 millioner kr (15).

DMPs vurdering

MSD har inkludert kostnader for tidsbruk pasient, tidsbruk pårørende, transporttid pasient og transporttid pårørende tilknyttet de ulike kategoriene av ressursbruk. Som i foregående kapitler vil disse kostnadene diskuteres videre i kapittel 3.7.6.

Sykehusinnleggelse

Frekvensene MSD benytter er hentet fra innsendt dokumentasjon til DMPs metodevurdering ID2020_112. I den metodevurderingen ble frekvensene ikke validert fordi det hadde liten påvirkning på resultatet. Likevel ble enhetskostnaden for «hospitalisation» endret fra 2 195 NOK til 17 000 NOK fordi det på dette tidspunktet var slik kostnadene var i DMPs enhetskostnadsdatabase. Bristol Meyer Squibb som stod for dokumentasjonspakken som ble levert til denne metodevurderingen hadde imidlertid benyttet en DRG-kode som omhandler poliklinisk konsultasjon til ressursbruken kalt «hospitalisation». Antageligvis var dette en uklar formulering som medførte at DMP endret kostnaden. Frekvensen på 0,25 per uke antyder også at dette ikke er sykehusinnleggelse, slik MSD har lagt til grunn i sin kostnadsberegning, men kun en poliklinisk konsultasjon.

DMP velger derfor å slå sammen frekvensene for poliklinisk konsultasjon og sykehusinnleggelse, da det i den opprinnelige dokumentasjonspakken til ID2020_112 ble benyttet den samme DRG-koden for disse.

DMP har fått innspill fra de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget angående sykehusinnleggelse. Den ene medisinske fageeksperten mener at om lag 1 av 3 pasienter får en innleggelse i løpet av 3-4 sykluser med pembrolizumab/kjemoterapi (basert på erfaring med pasienter med lungekreft). I perioden etterpå der det kun gis pembrolizumab er det også typisk behov for sykehusinnleggelse. Denne medisinske fageeksperten mener også pasienter med progresjon typisk legges inn for palliativ kartlegging, smertelindring og annet. Samme medisinske fageekspert sier at median tid innlagt på sykehus er 4-5 dager og tror ikke at det vil være en vesentlig endring i andel pasienter med innleggelse/antall innleggelse dersom pembrolizumab blir innført.

Den andre medisinske fageksperten mener at pasienter som har god respons på immunterapi kan få redusert andel innleggelser, blant annet relatert til økende pleuralvæske. Samtidig mener denne medisinske fageksperten at det forekommer innleggelser hos enkelte pasienter som følge av immunterapi-induserte bivirkninger. Samme medisinske fageekspert mener at disse pasientene gjerne har sykehusinnleggelser over 5 dager, knyttet til pleuraltapping/pleurodese, palliasjon inkludert smertelindring eller behandling av bivirkninger.

De medisinske fageekspertene synes samstemte i at sykehusinnleggelsene varer om lag 5 dager, noe som stemmer overens med MSDs anslag basert på ICD10. Det er derimot ikke grunnlag for å si at pembrolizumab entydig reduserer antallet sykehusinnleggelser. God respons på pembrolizumab kan redusere antallet, mens bivirkninger kan øke antallet. Det er heller ingen andre metodevurderinger som antyder eller legger til grunn en så høy frekvens for innleggelser kombinert med flere dagers innleggelse. DMP velger på bakgrunn av dette å legge til grunn 1 sykehusinnleggelse ved progresjon, uavhengig av behandlingsarm. Kostnaden for sykehusinnleggelse settes til satsen fra DMPs enhetskostnadsdatabase (22 193, 2025 NOK) multiplisert med 5 dager. DMP gjør ingen antagelser om ytterligere innleggelser som følge av behandling med pembrolizumab eller mulig forverret helse i progrediert helsestadium, annet enn det som er inkludert i uønskede hendelser.

Livets slutfase

Som med andre enhetskostnader i denne analysen består kostnader knyttet til livets slutfase av direkte kostnader og indirekte kostnader. I dette kapittelet vurderes den direkte komponenten, mens den indirekte vurderes i kapittel 3.7.6.

De direkte kostnadene knyttet til livets slutfase er i analysen til MSD fordelt på spesialisthelsetjeneste (1 467 000), primærhelsetjeneste (66 000) og hjemmebaserte tjenester (502 000). Dette er svært høye kostnader, langt høyere enn hva DMP vanligvis legger til grunn for livets slutfase. MSD har estimert dette på bakgrunn av tall Michel et al. har lagt til grunn i sin studie, og har sett på de siste 3 månedene for kreftpasienter. I tallgrunnlaget vises det til at pasientene har 57 dager hjemme, 6 dager i langtidsinstitusjon, 10,5 dager i korttidsinstitusjon og 20,5 dager på sykehus.

Det er litt uklart hvordan MSD har kommet frem til kostnadene, da de har lagt inn tall uten bakgrunnsberegning som de har multiplisert med konverteringsraten mellom euro og NOK i 2013. Michel et al. kom frem til at kreftpasienter de siste 6 månedene benyttet helsetjenester (spesialist, primær og hjemmetjeneste) for om lag 48 000 euro. Hvis en trekker fra måned 4, 5 og 6 står en igjen med rundt 35 000 euro for de 3 aller siste månedene av livet. Med konverteringsraten som MSD har brukt fra 2013 resulterer det i ca. 269 000 NOK. Inflasjonsjustert fra 2013 til 2025 er det om lag 371 000 NOK. Dette er fremdeles høyere enn hva DMP normalt legger til grunn.

En stor andel av kostnadene i livets slutfase er tilknyttet sykehusinnleggelse. Sykehusinnleggelse er allerede inkludert i helsestadiekostnader, og det kan derfor føre til en dobbelttelling å inkludere det i livets slutfase. Pasientene med MPM har en dårlig prognose, og tiden i progrediert helsetilstand er i gjennomsnitt om lag eller i overkant av et halvt år. Det vil si at livets slutfase slik MSD definerer det og helsestadiekostnadene i stor grad overlapper. DMP har fått innspill fra de medisinske fageekspertene om blant annet polikliniske behandlinger og sykehusinnleggelser, som reflekteres i helsestadiekostnadene.

Derfor mener DMP at det er mer relevant å bruke DMPs enhetskostnadsdatabase for livets slutfase. Enhetskostnaden er beregnet basert på 14 dager med DRG-kode 959W, som er palliativ behandling. Fra DMPs enhetskostnadsdatabase er denne kostnaden 81 044 kr.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP godtar ikke MSDs modellering av kostnader forbundet med helsestadier, men endrer følgende:
 Frekvens for sykehusinnleggelse og poliklinisk konsultasjon slås sammen.
 5 dager sykehusinnleggelse ved progresjon.
 Livets slutfase i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase

3.7.6 Øvrige kostnader**Innsendt dokumentasjon**

MSD har beregnet tilleggskostnader til mange av enhetskostnadene de har benyttet i den helseøkonomiske analysen. Tilleggene er blant annet kostnader for pasienthotell, mat og fritid, samt lengde og frekvens for fastlegebesøk og besøk fra pårørende på sykehus. Tidsbruk på transport til og fra legemiddeladministrasjon er anslått til 1,6 time.

DMPs vurdering

DMP velger å dele tilleggskostnadene i 3 kategorier. Den første er pasientens bruk av tid og transport i forbindelse med legemiddelbehandling. Den andre er pasientens bruk av tid og transport i forbindelse med annen type ressursbruk i modellen. Den siste kategorien er pårørendes bruk av tid og transport.

Den første kategorien inkluderes normalt når intervensjon og komparator har ulik administrasjonstype. I denne analysen administreres alle legemidler intravenøst, men det er ulik tid på behandling i intervensjonsarmen og komparatorarmen. Det er derfor relevant å inkludere kostnader for transport for pasienten (tur-retur) og tid brukt på behandling. DMP har basert den totale tidsbruken på administrasjonstiden beskrevet i 3.7.3 og MSDs anslag for tid brukt på transport.

Tidligere metodevurderinger har både benyttet 1 time tapt fritid for administrasjon og 1 time tapt fritid for transport, eller ikke inkludert tidsbruk på transport i det hele tatt. Dette har som regel liten innvirkning på IKER, og derfor har det i flere tilfeller blitt akseptert på bakgrunn av at det har liten betydning.

DMP velger å benytte 1,5 time for reise, da blir det konsistent med tidligere metodevurderinger, som også anslår totalt 2 timer for reise og administrasjon av legemiddel. Kombinasjonsbehandlinger har ytterligere tidsbruk som beskrevet i kapittel 3.7.3. Tabell 26 viser kostnadene DMP legger til grunn for administrering av legemidler (knyttet til tapt fritid og transport). Disse legges inn sammen med administrasjonskostnader i modellen for å sikre at kostnadene modelleres riktig.

Tabell 26. Kostnader for tidsbruk i forbindelse med transport og administrasjon av legemidler.

Behandlingsregime	Tidsbruk (timer)	Tidsbruk (NOK, 2025)	Transport (NOK, 2025)
Pembrolizumab/pemetreksed/karboplatin	3,5	kr 1 169	kr 1 780
Pemetreksed/karboplatin	3	kr 1 002	kr 1 780
Pembrolizumab (og andre monoterapier)	2	kr 668	kr 1 780
Gemcitabin/karboplatin	3	kr 1 002	kr 1 780

I den andre kategorien inngår de samme kostnadene som ovenfor, men relatert til helsetjenester som ikke er legemiddelbehandling. Disse tjenestene er eksempelvis sykehusinnleggelser, reise til og fra oppfølging poliklinisk, radiologiske undersøkelser og ulike tjenester i livets slutfase. I all hovedsak er dette tjenester

som ikke er behandlingsrelaterte, men som følger av sykdommen og helsetilstanden. DMP inkluderer tidsbruk når det er forskjell mellom tiltakene (intervensjon og komparator), men ikke for øvrige helsetjenester som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet.

Dette er i tråd med prioriteringsmeldingen (Meld. St. 21 2024-2025) som sier at «pasientens tidsbruk knyttet til gjennomføring av helsehjelpen, skal tas hensyn til» (16). I prioriteringsmeldingen er det også forklart at «tidligere stortingsmeldinger har forankret gjeldende prinsipper og kriterier for prioriteringsbeslutninger. Dette legges til grunn i denne meldingen». I tidligere prioriteringsmelding fra 2016 står det at «Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk anbefaler i veiledere/retningslinjer at tidsbruk som inngår i tiltak skal inkluderes i metodevurderinger».

Verdien av tapt fritid i de ulike helsetilstandene kan allerede være reflektert i pasientenes nytteverdier. Dette skyldes at tapt fritid påvirker de parameterne som måles med EQ-5D-5L, noe som igjen reduserer nyttevektene. Praktisk sett betyr dette at dersom pasientene opplever mer tapt fritid mot slutten av livsløpet som følge av forverret helsetilstand, vil dette være inkludert i de totale og inkrementelle QALYs. Å inkludere verdien av tapt fritid som et kronebeløp kan derfor føre til dobbelttelling.

I den siste kategorien faller kostnader som pårørende antas å pådra seg ved å være til stede på behandlingen. Enhetskostnadene er de samme som nevnt tidligere, men frekvensene er ulike og baserer seg på forutsetninger om hvor ofte/lenge pårørende er til stede. I utgangspunktet er det ikke nødvendig for pasientene omfattet av denne metodevurderingen å ha med seg pårørende, hverken på legemiddelbehandling eller på sykehusbesøk. Pasienter får sannsynligvis ofte besøk, men dette er på frivillig basis. I følge den ene medisinske fageksperten vil man vurdere å unnlate legemiddelbehandling dersom pasientene er så skrøpelige at de har behov for pårørende når de skal motta behandling på sykehus. DMP inkluderer derfor ikke transportkostnader og tidsbruk for pårørende.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP godtar ikke metodene MSD har benyttet for å beregne kostnader for pasienters og pårørendes transport og tap av fritid.

DMP inkluderer kostnader for transport tur-retur legemiddelbehandling og tapt fritid under reise og legemiddelbehandling.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/ pemetreksed/ karboplatin	Pemetreksed/ karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 276 837	3 812 812	464 025
Totale QALYs	1,32	0,88	0,44
Totale leveår	1,66	1,13	0,54
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 046 693
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			863 598

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i MSD sin analyse bortsett fra følgende:

- Alder
- Nyttevekter
- Enkelte legemiddelkostnader
- Administrasjonskostnader
- Indirekte kostnader
- Fordeling av platinumbehandling
- Uønskede hendelser
- Kostnader for livets slutfase
- Sykehusinnleggelser
- Transportkostnader og pasienttid

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i MSD sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 28. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	MSD sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i MSD sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,44 Δ Kostnader: 464 025	1 046 693
Alder	70,1	71	3.3.3	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 464 027 (+ 2)	1 047 398 (+ 705)
Nyttevekter	Tid til død basert på GEE regresjon, kun ikke-epiteloid pasienter	Tid til død basert på RI LMM, PRO FAS populasjon	3.6.3	Δ QALY: 0,46 (+ 0,02) Δ Kostnader: 464 025 (+ 0)	1 018 178 (- 28 515)
Legemiddel- og administrasjons-kostnader	Kostnader og antagelser rundt administrasjons-kostnader, herunder indirekte kostnader	I henhold til legemiddelsøk og DMPs enhetskostnads database	3.7.1 3.7.2 3.7.3	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 458 025 (- 6 000)	1 033 160 (- 13 533)
Fordeling av platinum-behandling	47 % cisplatin 53 % karboplatin i begge armer	100 % karboplatin i begge armer	3.7.1	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 464 176 (+ 151)	1 047 033 (+ 340)
Uønskede hendelser	Uønskede hendelser fra KN-483	Frekvens lik i begge armer	3.7.4	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 464 901 (+ 876)	1 054 394 (+ 7 701)
Kostnader for livets slutfase	Basert på Michel et. Al	DMPs enhetskostnads-database	3.7.5	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 514 256 (+ 50 231)	1 159 998 (+ 113 305)
Sykehus-innleggelse	Frekvens basert på IPI+NIVO, kostnader kombinasjon av kilder. Inkluderer indirekte kostnader	1 gang ved progresjon, 5 dager. Økt frekvens for poliklinisk konsultasjon i PD helsetilstand	3.7.5	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 812 419 (+ 357 394)	1 832 558 (+ 785 865) <i>Eksklusjon av indirekte kostnader står for om lag 150 000 av økningen</i>
Transport-kostnader og pasienttid*	MSDs egne beregninger som del av indirekte kostnader	DMPs enhetskostnads-database	3.7.6	Δ QALY: 0,44 (+ 0) Δ Kostnader: 479 192 (+ 15 167)	1 080 905 (+ 34 212)

*På grunn av endringene som ble gjort med hensyn til indirekte kostnader har DMP valgt å vise denne forutsetningen med utgangspunkt fra forutsetningen om legemiddel- og administrasjonskostnader.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pembrolizumab/ Pemetreksed/ Karboplatin	Pemetreksed/ Karboplatin	Differanse
Totalt kostnader (NOK)	1 556 915	679 608	877 307
Totalt QALYs	1,35	0,90	0,45
Totalt leveår	1,66	1,13	0,54
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 936 536
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 632 897

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om pembrolizumab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 30. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (\pm endring fra hovedanalyse)	IKER (\pm endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (\pm endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 0,45 Δ Kostnader: 877 307	1 936 536	12,5
1	PFS ekstrapolering	Generalisert gamma	Gompertz	Δ QALY: 0,45 (+ 0) Δ Kostnader: 880 509 (+ 3 202)	1 943 604 (+ 7 068)	12,5
2	Modellering av nyttevekter	Tid-til-død RI LMM regresjon	Progresjonsbaserte nyttevekter med forholdstall mellom PF og PD helsetilstand fra ID2020_112	Δ QALY: 0,46 (+ 0,01) Δ Kostnader: 877 307 (+ 0)	1 926 190 (- 10 346)	12,5
3	Administrasjon av pembrolizumab	IV	IV når det gis i kombinasjon, subkutan når det gis alene	Δ QALY: 0,45 (+ 0) Δ Kostnader: 851 916 (- 25 391)	1 880 489 (- 56 047)	12,5
4	Sykehus- innleggelse	1 gang ved progresjon	2 ganger ved progresjon	Δ QALY: 0,45 (+ 0) Δ Kostnader: 873 484 (- 3 823)	1 928 098 (- 8 438)	12,5

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Ekstrapolering av PFS.** Gompertz er en av framskrivningsfunksjonene som ikke ble ekskludert i enten intervensjonsarmen eller komparatorarmen. Denne er mer pessimistisk, men har liten påvirkning på IKER fordi tid-til-død nyttevekter benyttes i hovedanalysen.
- Modellering av nyttevekter.** På grunn av usikkerhet rundt måling og modellering av nyttevekter, spesielt mangelfull måling i helsetilstanden PD, er ulike fremgangsmetoder for progresjonsbaserte nyttevekter undersøkt. En metode som kan gi troverdige resultater for PD helsetilstand er å benytte forholdstallet mellom PF og PD fra en tidligere metodevurdering. Dette forholdstallet er også beheftet med usikkerhet fordi det er benyttet EQ-5D-3L i den tidligere metodevurderingen. Inkrementelle QALY øker marginalt, noe som kan styrke tilliten til MSDs metode for beregning av livskvalitet.
- Administrasjonsmetode.** Pembrolizumab har nylig blitt tilgjengelig som subkutan injeksjon. Denne administrasjonsmåten kan være aktuell å benytte etter kombinasjonsbehandling, og reduserer kostnader og IKER.
- Sykehusinnleggelse.** Antall sykehusinnleggelse er usikkert. Derfor har DMP undersøkt hvordan IKER blir påvirket dersom en legger til grunn en ekstra sykehusinnleggelse på 5 dager ved progresjon. Inkrementelle kostnader og IKER reduseres marginalt.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med pemtreksed og platinabasert kjemoterapi. DMPs 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, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet. Alder som er lagt til grunn for beregningene er 71, som diskutert i kapittel 3.3.4.

Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	71
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	13,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,93
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12,5 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for pembrolizumab/pemtreksed/karboplatin sammenlignet med pemtreksed/karboplatin, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,6 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Ekstrapolering av PFS hadde liten betydning for IKER. Det samme gjelder ekstrapolering av OS med de plausible framskrivningsfunksjonene. Den siste er ikke presentert som scenarioanalyse fordi den hadde liten innvirkning og ga relativt likt resultat som log-normal. Subkutan administrering av pembrolizumab kan redusere IKER sammenlignet med intravenøs infusjon, men fordi det gis i kombinasjon de første syklusene, og det maksimalt administreres i 2 år, blir påvirkningen relativt liten.

En parameter som potensielt har stor innvirkning på IKER, er nyttevekter. Metoden DMP har benyttet i scenarioanalyse resulterer i sammenlignbar IKER, men større eller mindre forskjell mellom de to helsetilstandene vil trekke ulike retninger. Det er vanskelig å si hvilken retning som er mest sannsynlig.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Keytruda (pembrolizumab) ved inoperabelt ikke-epitel MPM i Norge

Det ble i 2024 diagnostisert 81 nye tilfeller med mesoteliom i Norge (17). Andelen inoperable pasienter med ikke-epiteloid histologi anslås av MSD å være 20 pasienter. Tall fra krefregisteret viser at tall for årlige nye tilfeller varierer, og forekomsten har vært mellom 69 og 97 årlige pasienter i tidsrommet 2015 til 2024 (17). De medisinske fagekspertene mener at andelen av pasienter med ikke-epiteloid MPM som er egnet til behandling med Keytruda (pembrolizumab) vil variere på bakgrunn av komorbiditeter, høy alder og pasientens egne ønsker. De anslår at det vil være mellom 12 og 25 pasienter årlig som vil være egnet til å motta behandlingen.

Basert på innhentet informasjon og dokumentasjon fra MSD, har DMP, i likhet med MSD, lagt til grunn at 20 pasienter årlig vil passe kriteriene for behandling. Det anslås derfor å være 20 pasienter årlig som vil få behandling med Keytruda (pembrolizumab) dersom Keytruda (pembrolizumab) innføres, se Tabell under.

Tabell 32. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab), dersom Keytruda (pembrolizumab) blir innført	20	20	20	20	20
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi, dersom Keytruda (pembrolizumab) blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi, dersom Keytruda (pembrolizumab) IKKE blir innført	20	20	20	20	20

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 33. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Keytruda og platinabasert kjemoterapi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda + pemetreksed og platinabasert kjemoterapi	1 012 621	211 776	0	0	0
Pemetreksed og platinabasert kjemoterapi	219 730	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene og administrasjonskostnadene for Keytruda og platinabasert kjemoterapi i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 32, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 33.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 34.

Tabell 34. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Keytruda til behandling av inoperabelt ikke-epiteloid MPM (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda (pembrolizumab) blir innført	20 252 414	24 487 926	24 487 926	24 487 926	24 487 926
Keytruda (pembrolizumab) blir ikke innført	4 394 602	4 394 602	4 394 602	4 394 602	4 394 602
Budsjettvirkning av anbefaling	15 857 812	20 093 325	20 093 325	20 093 325	20 093 325

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 20 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med Malignt pleuralt mesoteliom C45 2026 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/malignt-pleuralt-mesoteliom-c45>].
2. Brustugun OT, Nilssen Y, Eide IJZ. Epidemiology and outcome of peritoneal and pleural mesothelioma subtypes in Norway. A 20 year nation-wide study. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1250-6.
3. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):E254-307.
4. Brcic L, Kern I. Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(3):924-33.
5. European Medicines Agency. Assessment Report Keytruda 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-x-0000248795-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
6. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10419):2295-306.
7. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. *Qual Life Res.* 2025;34(2):417-27.
8. Versteegh M, van der Helm I, Mokri H, Oerlemans S, Blommestein H, van Baal P. Estimating Quality of Life Decrements in Oncology Using Time to Death. *Value Health.* 2022;25(10):1673-7.
9. Gheorghe M, Brouwer WB, van Baal PH. Quality of life and time to death: have the health gains of preventive interventions been underestimated? *Med Decis Making.* 2015;35(3):316-27.
10. Touraine C, Cuer B, Conroy T, Juzyna B, Gourgou S, Mollevi C. When a joint model should be preferred over a linear mixed model for analysis of longitudinal health-related quality of life data in cancer clinical trials. *BMC Med Res Methodol.* 2023;23(1):36.
11. BARDS Health Technology Assessment Statistical Report. First-Line Advanced/Metastatic Malignant Pleural Mesothelioma. Protocol 483. Database cut off: 16SEP2022 (Final Analysis). HECON Report [
12. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M, Grossi F, Cortinovis D, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2013;109(3):552-8.
13. Oslo economics. Forskjeller i kostnader mellom intravenøs og subkutan administrasjon av immunterapi 2025 [Available from: <https://osloeconomics.no/wp-content/uploads/2026/01/OE-rapport-2025-113.pdf>].
14. Directorate of Health. Effort-driven financing. Regulation for effort-based financing 2025 (ISF regulations)2024 December. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF%20Regelverk%202025.pdf/attachment/inline/3675aa7e-f3aa-434d-b756-d4e863f168d8:0bb2675db8c2ec04086bef5025aa>.
15. Michel YA, Aas E, Augestad LA, Burger E, Thoresen L, Bjørnelv GMW. Healthcare use and costs in the last six months of life by level of care and cause of death. *BMC Health Serv Res.* 2024;24(1):688.
16. Det Kongelige Helse- og Omsorgsdepartement Meld. St. 21 Helse for alle. 2025.
17. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2025 [Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/1d3cf9facb9747a1b9148cb23a7f7c54/cin-report-erratum.pdf>].

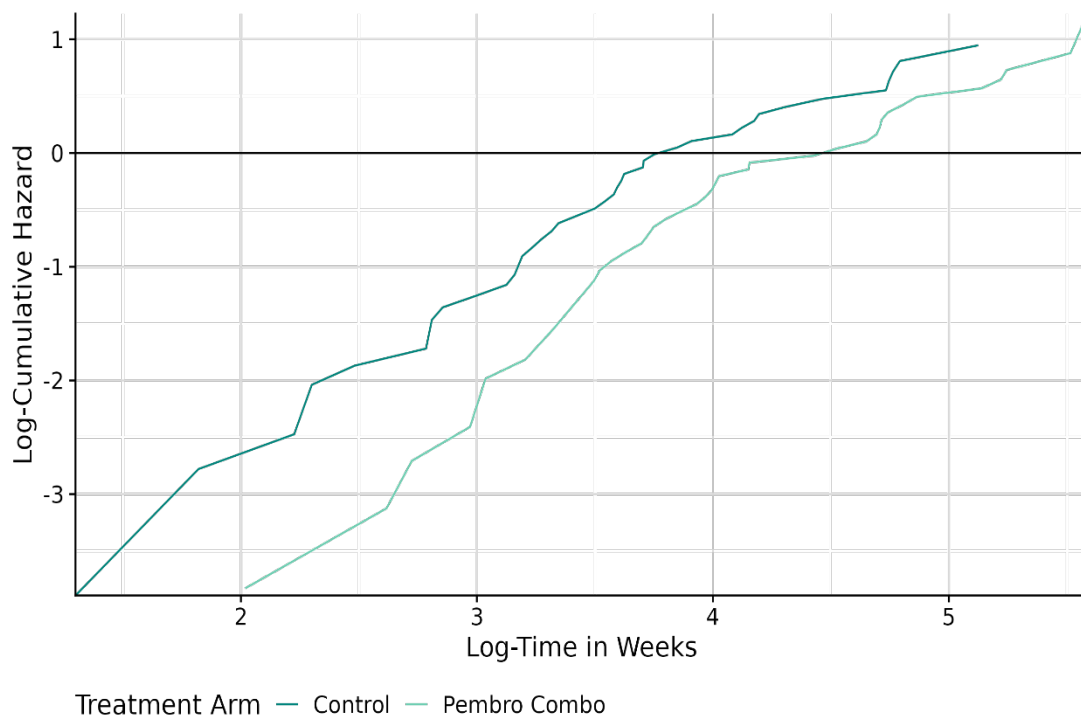
Appendiks 1: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning

Generelt

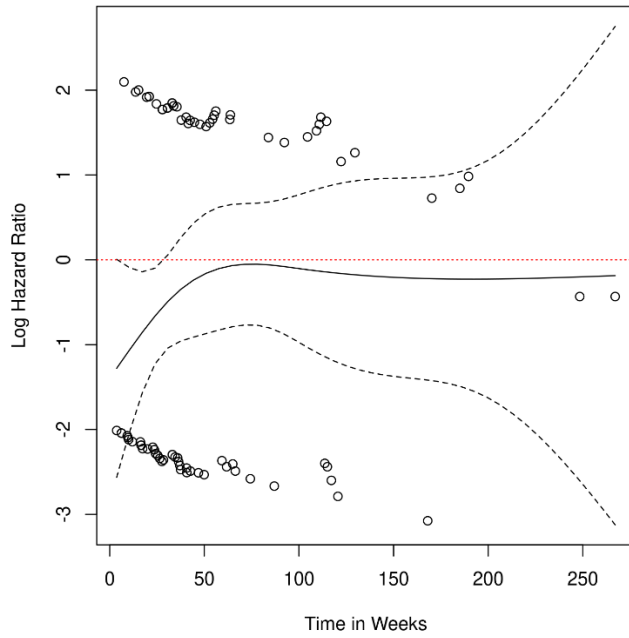
Tabell 35. Dokumentasjon levert av MSD for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av MSD?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja, levert på forespørsel.
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra KEYNOTE-483 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra KEYNOTE-483 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja, levert på forespørsel.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

Totaloverlevelse

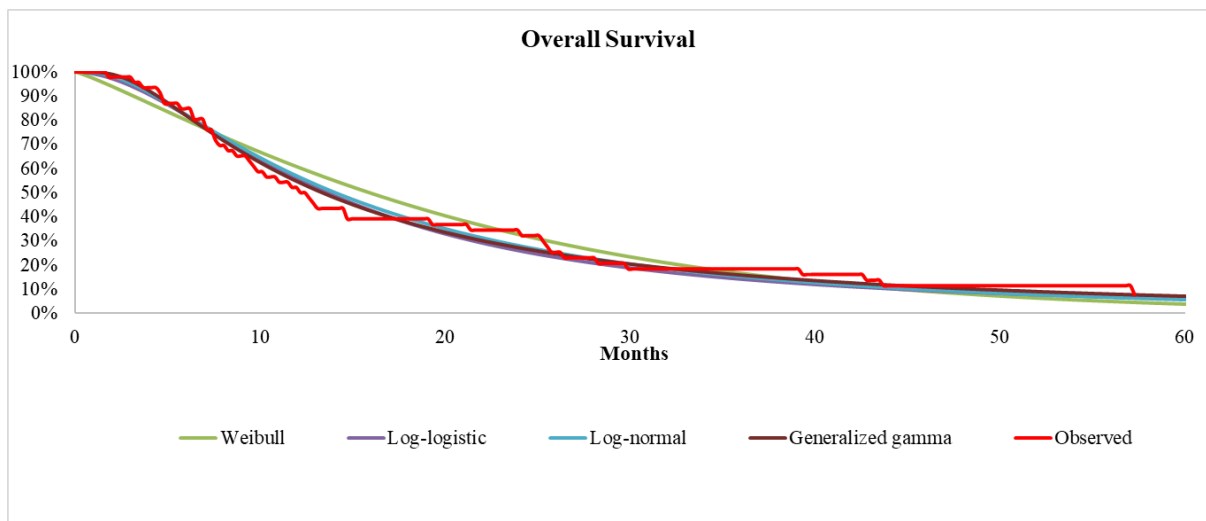


Figur 12. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott.

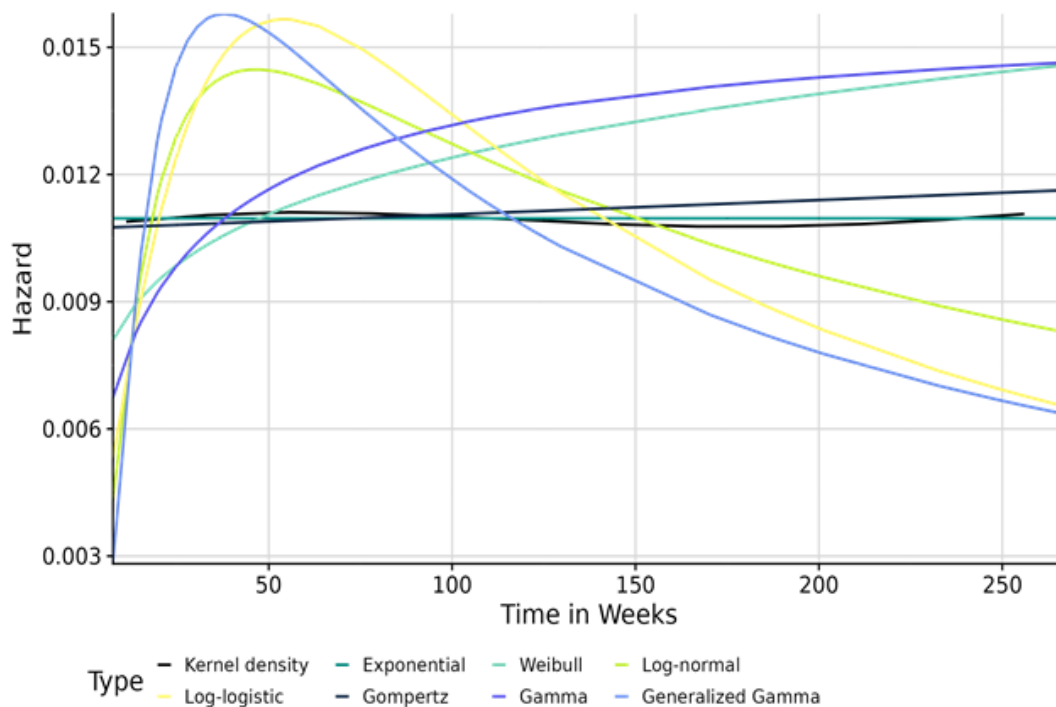


Figur 13. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen totaloverlevelse.

Ekstrapolering av OS i intervensjonsarmen



Figur 14. KM-kurve for OS i intervensjonsarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.



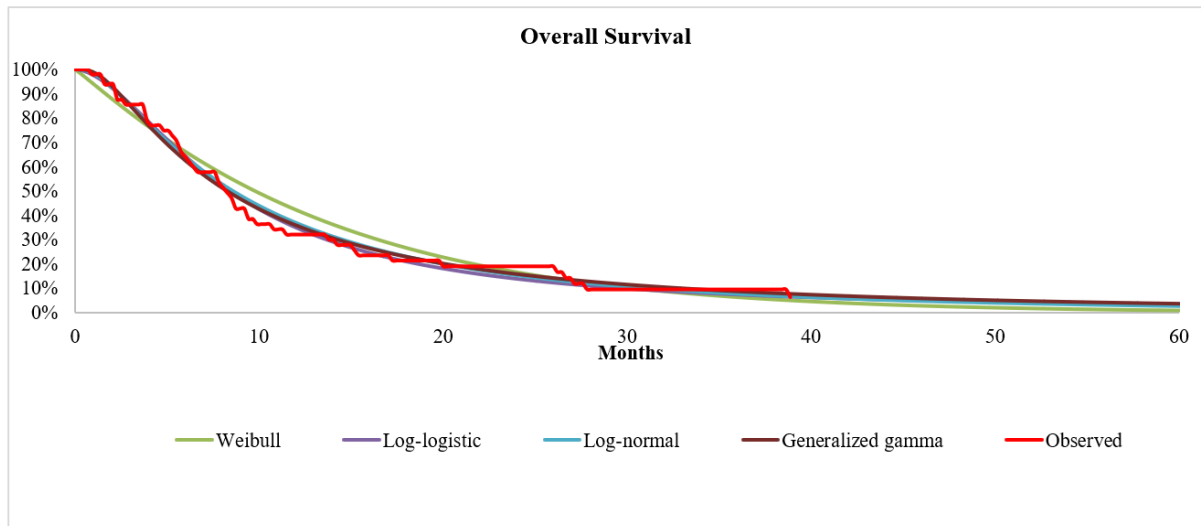
Figur 15. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD).

Tabell 36. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen (kilde: MSD).

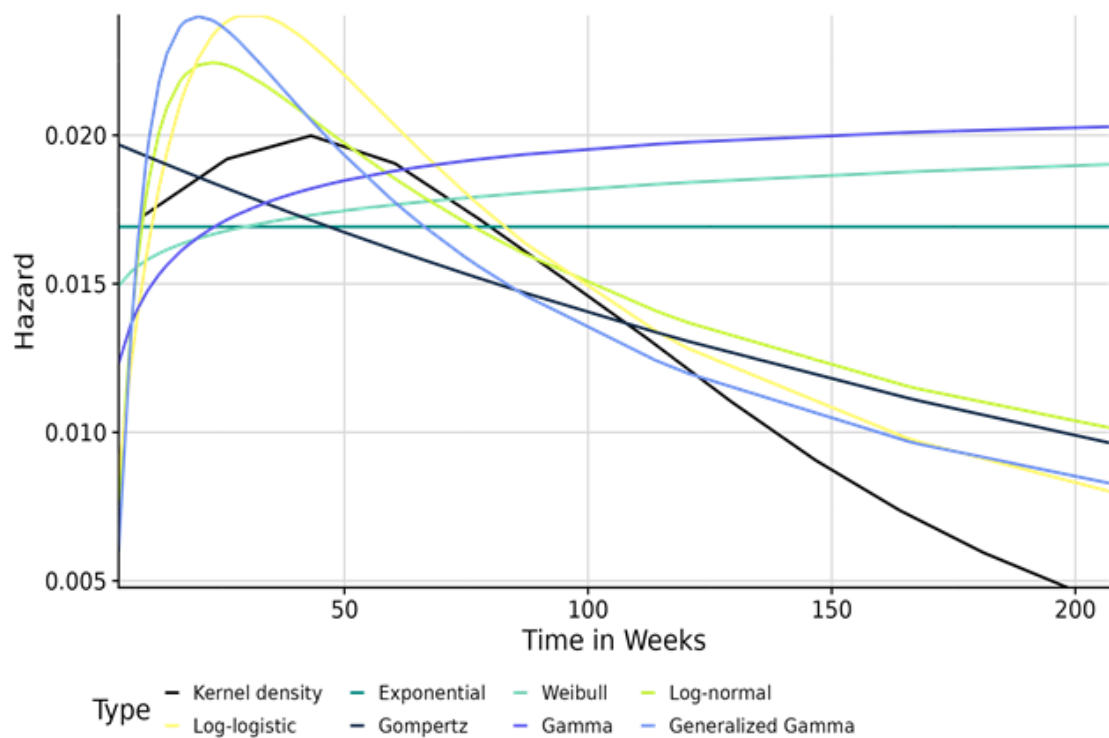
Survival Model	AIC	BIC	Mean AIC BIC	Rank AIC	Rank BIC	Rank Mean AIC BIC
Exponential	465.1	466.9	466.0	5	4	4
Weibull	465.6	469.2	467.4	6	6	6
Log-normal	458.4	462.0	460.2	1	1	1
Log-logistic	459.7	463.4	461.6	3	2	2
Gompertz	467.1	470.7	468.9	7	7	7
Gamma	464.2	467.8	466.0	4	5	5
Generalized Gamma	459.7	465.1	462.4	2	3	3

For more details on the survival models please refer to distributions reference vignette: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/vignettes/distributions.pdf>.

Database Cutoff Date: 30SEP2023

Ekstrapolering av OS i komparatorarmen

Figur 16. KM-kurve for OS i komparatorarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.



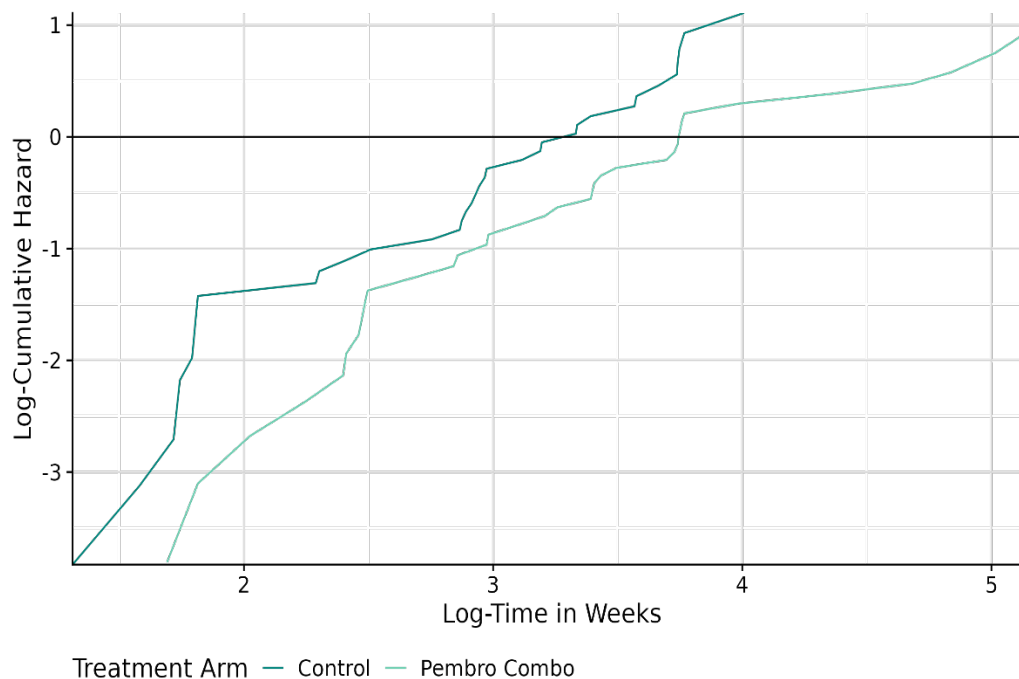
Figur 17. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD).

Tabell 37. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for komparatorarmen (kilde: MSD).

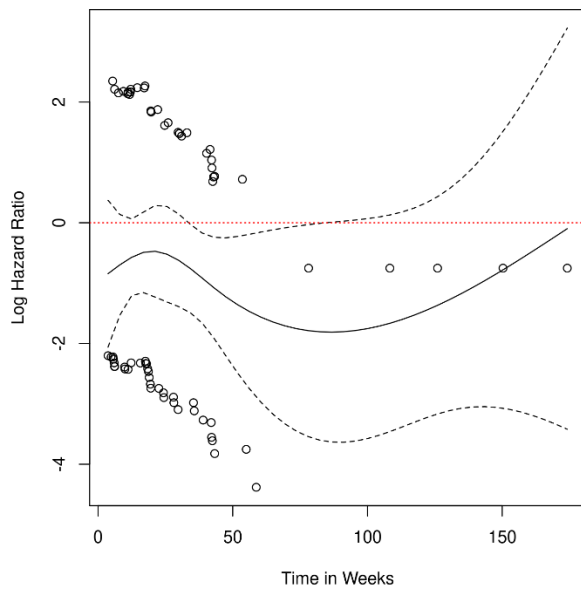
Survival Model	AIC	BIC	Mean	Rank	Rank	Rank
	AIC	BIC	AIC BIC	AIC	BIC	Mean AIC BIC
Exponential	438.8	440.7	439.8	4	4	4
Weibull	440.6	444.3	442.5	7	7	7
Log-normal	432.6	436.4	434.5	2	2	2
Log-logistic	432.4	436.2	434.3	1	1	1
Gompertz	439.8	443.5	441.7	6	6	6
Gamma	439.7	443.4	441.6	5	5	5
Generalized Gamma	434.2	439.8	437.0	3	3	3

For more details on the survival models please refer to distributions reference vignette: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/vignettes/distributions.pdf>.
Database Cutoff Date: 30SEP2023

Progresjonsfri overlevelse

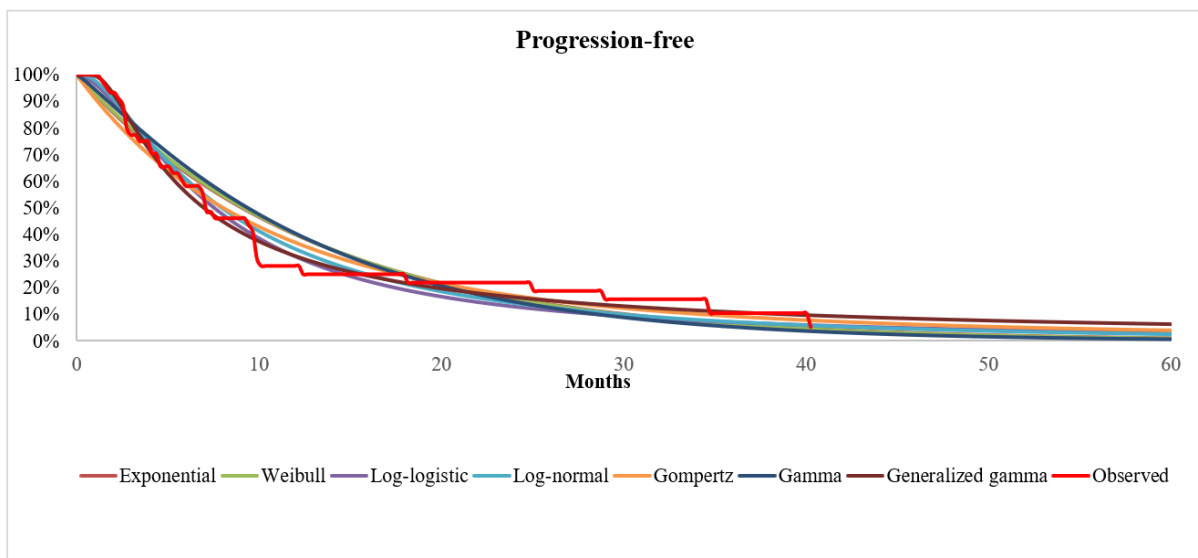


Figur 18. Vurdering av PH-antagelsen via log-kumulativt hasardplott (kilde: MSD).

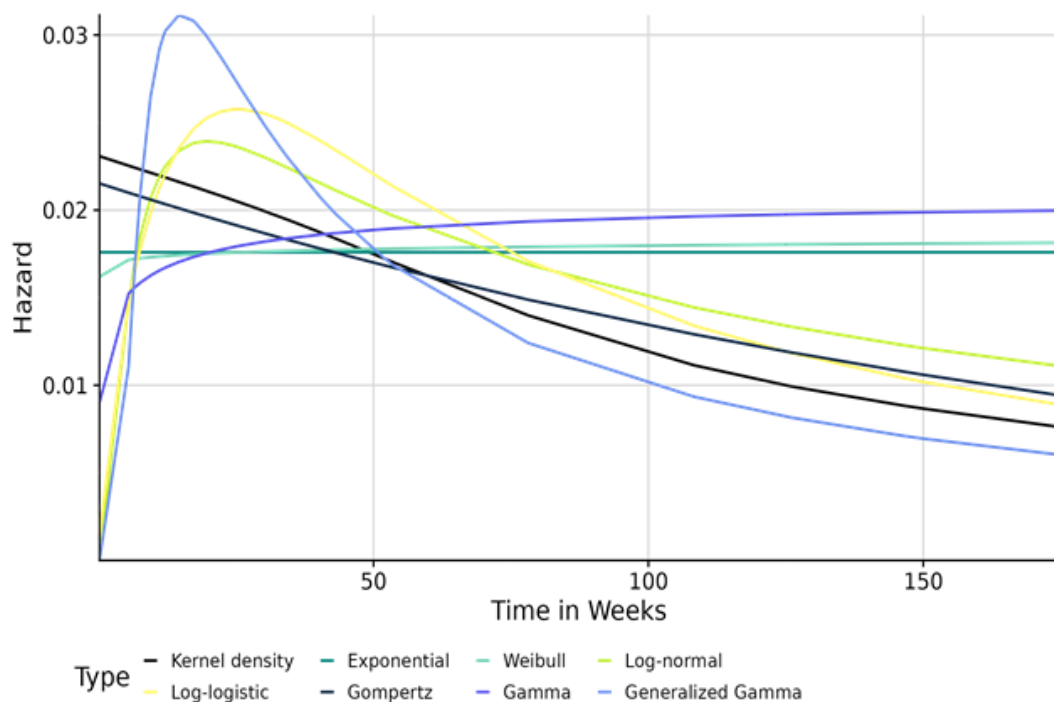


Figur 19. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen progresjonsfri overlevelse (kilde: MSD).

Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarm



Figur 20. KM-kurve for PFS i intervensjonsarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.

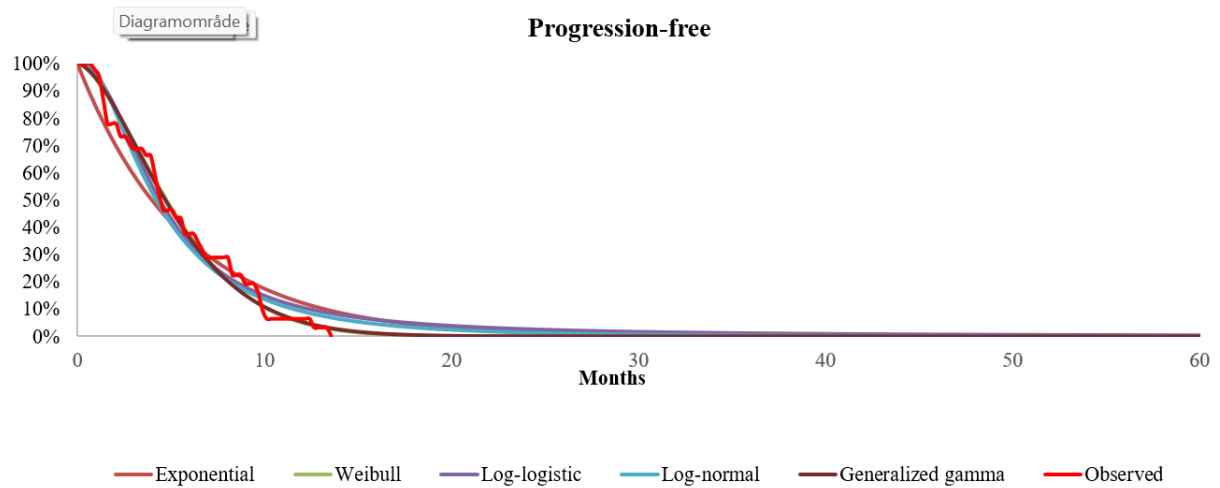


Figur 21. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD).

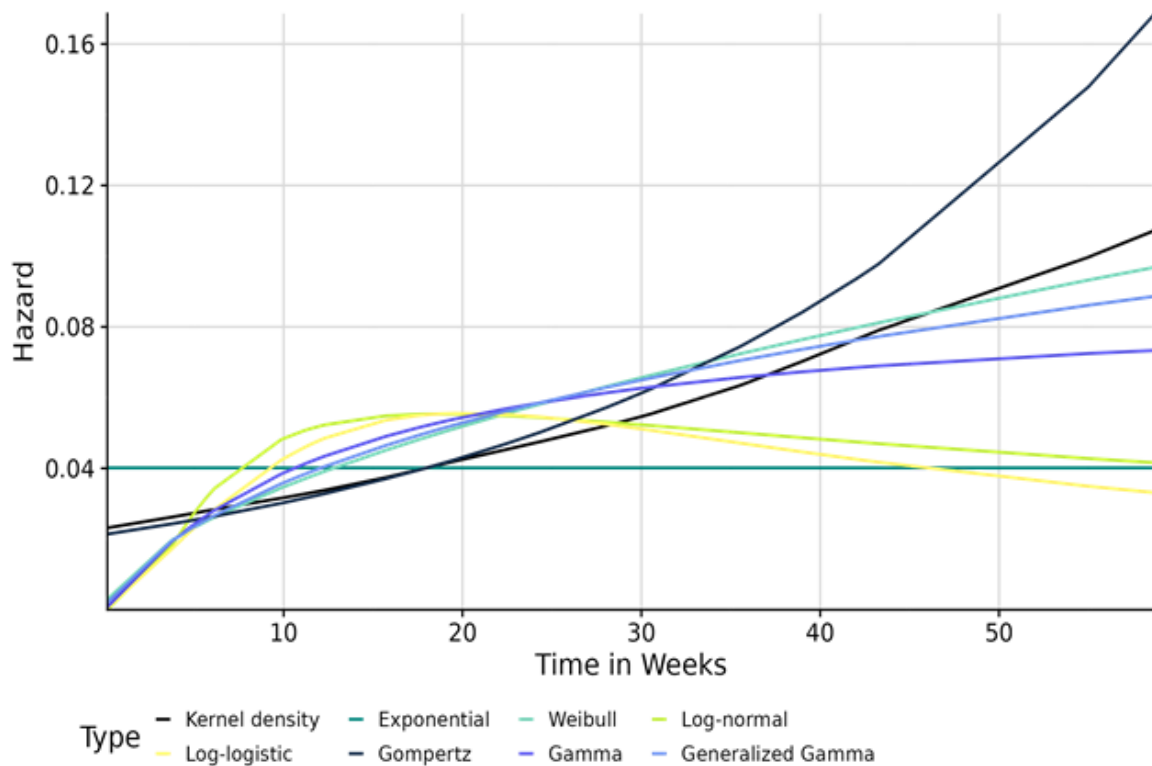
Tabell 38. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for intervensjonsarmen (kilde: MSD).

Survival Model	AIC	BIC	Mean	Rank	Rank	Rank
			AIC BIC	AIC	BIC	Mean
						AIC BIC
Exponential	364.9	366.7	365.8	4	4	4
Weibull	366.9	370.5	368.7	7	7	7
Log-normal	357.9	361.6	359.7	2	1	2
Log-logistic	359.0	362.7	360.9	3	3	3
Gompertz	365.6	369.2	367.4	5	5	5
Gamma	366.4	370.1	368.2	6	6	6
Generalized Gamma	356.9	362.3	359.6	1	2	1

For more details on the survival models please refer to distributions reference vignette: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/vignettes/distributions.pdf>.
Database Cutoff Date: 16SEP2022

Ekstrapolering av PFS i komparatorarm

Figur 22. KM-kurve for PFS i komparatorarmen med utvalgte parametriseringsfunksjoner.



Figur 23. Smoothed hasardplott av individuelt tilpassende standard parametriske modeller (kilde: MSD).

Tabell 39. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for komparatorarmen (kilde: MSD).

Survival Model	AIC	BIC	Mean		Rank AIC	Rank BIC	Rank Mean	
			AIC	BIC			AIC	BIC
Exponential	322.4	324.3	323.3		7	7	7	
Weibull	313.7	317.5	315.6		1	1	1	
Log-normal	315.5	319.2	317.4		4	4	4	
Log-logistic	318.2	322.0	320.1		6	6	6	
Gompertz	315.2	319.0	317.1		3	3	3	
Gamma	313.8	317.5	315.6		2	2	2	
Generalized Gamma	315.7	321.3	318.5		5	5	5	

For more details on the survival models please refer to distributions reference vignette: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/vignettes/distributions.pdf>.
Database Cutoff Date: 16SEP2022

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 40. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av MSD?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av MSD, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av MSD?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellering med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Tabell 42. EQ-5D-5L fullførte spørreskjemaer.

Treatment Visit	Category	Pembro Combo N=38		Control N=45	
		n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	38	(100.0)	44	(97.8)
	Completed	38	(100.0)	44	(97.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	38	(100.0)	44	(100.0)
	Not completed	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	0	(0.0)	1	(2.2)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to death	0	(0.0)	0	(0.0)

WEEK 3	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	1	(2.2)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	35	(92.1)	42	(93.3)
WEEK 6	Completed	33	(86.8)	39	(86.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	33	(94.3)	39	(92.9)
	Not completed	2	(5.3)	3	(6.7)
	Other	2	(5.3)	3	(6.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	3	(7.9)	3	(6.7)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	1	(2.2)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to death	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(7.9)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	31	(81.6)	36	(80.0)
Completed	29	(76.3)	34	(75.6)	
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	29	(93.5)	34	(94.4)
	Not completed	2	(5.3)	2	(4.4)
	Other	1	(2.6)	1	(2.2)
	With visit, no record	1	(2.6)	1	(2.2)
	Missing by Design	7	(18.4)	9	(20.0)

WEEK 9	Discontinued due to progressive disease (objective)	1	(2.6)	7	(15.6)
	Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	1	(2.2)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	1	(2.6)	0	(0.0)
	Discontinued due to death	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	1	(2.6)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(10.5)	1	(2.2)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	31	(81.6)	31	(68.9)
	Completed	29	(76.3)	30	(66.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	29	(93.5)	30	(96.8)
	Not completed	2	(5.3)	1	(2.2)
	Other	2	(5.3)	1	(2.2)
With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	
Missing by Design	7	(18.4)	14	(31.1)	
Discontinued due to progressive disease (objective)	2	(5.3)	8	(17.8)	
Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	1	(2.2)	
Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	0	(0.0)	1	(2.2)	
Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)	
Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	1	(2.2)	
Visit not scheduled	3	(7.9)	1	(2.2)	
Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)	
National, regional or local emergency situation	1	(2.6)	1	(2.2)	
Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)	

WEEK 12	Expected to Complete Questionnaires	30	(78.9)	24	(53.3)
	Completed	30	(78.9)	22	(48.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(100.0)	22	(91.7)
	Not completed	0	(0.0)	2	(4.4)
WEEK 15	Other	0	(0.0)	1	(2.2)
	With visit, no record	0	(0.0)	1	(2.2)
	Missing by Design	8	(21.1)	21	(46.7)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	4	(10.5)	10	(22.2)
	Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	1	(2.2)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	2	(5.3)	1	(2.2)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	6	(13.3)
	Visit not scheduled	1	(2.6)	2	(4.4)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	25	(65.8)	27	(60.0)
	Completed	23	(60.5)	24	(53.3)
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	23	(92.0)	24	(88.9)	
Not completed	2	(5.3)	3	(6.7)	
Other	1	(2.6)	3	(6.7)	
	With visit, no record	1	(2.6)	0	(0.0)
	Missing by Design	13	(34.2)	18	(40.0)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	3	(7.9)	10	(22.2)
	Discontinued due to symptomatic progression	1	(2.6)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)

WEEK 18	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	1	(2.2)
	Completed study treatment	0	(0.0)	2	(4.4)
	Visit not scheduled	6	(15.8)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	27	(71.1)	16	(35.6)
	Completed	25	(65.8)	15	(33.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	25	(92.6)	15	(93.8)
	Not completed	2	(5.3)	1	(2.2)
	Other	1	(2.6)	1	(2.2)
	With visit, no record	1	(2.6)	0	(0.0)
WEEK 21	Missing by Design	11	(28.9)	29	(64.4)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	6	(15.8)	12	(26.7)
	Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	1	(2.2)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	1	(2.6)	2	(4.4)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	10	(22.2)
	Visit not scheduled	1	(2.6)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	1	(2.6)	1	(2.2)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	23	(60.5)	10	(22.2)
	Completed	22	(57.9)	8	(17.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	22	(95.7)	8	(80.0)
	Not completed	1	(2.6)	2	(4.4)
	Other	1	(2.6)	2	(4.4)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
Missing by Design	15	(39.5)	35	(77.8)	

WEEK 24	Discontinued due to progressive disease (objective)	6	(15.8)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	1	(2.2)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	3	(7.9)	2	(4.4)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	15	(33.3)
	Visit not scheduled	1	(2.6)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	1	(2.6)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	22	(57.9)	9	(20.0)
	Completed	19	(50.0)	5	(11.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	19	(86.4)	5	(55.6)
	Not completed	3	(7.9)	4	(8.9)
	Other	3	(7.9)	4	(8.9)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	16	(42.1)	36	(80.0)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	7	(18.4)	13	(28.9)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	3	(7.9)	3	(6.7)
Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)	
Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)	
Completed study treatment	2	(5.3)	14	(31.1)	
Visit not scheduled	1	(2.6)	0	(0.0)	
Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)	
National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	1	(2.2)	
Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)	

WEEK 27	Expected to Complete Questionnaires	23	(60.5)	3	(6.7)
	Completed	21	(55.3)	2	(4.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	21	(91.3)	2	(66.7)
	Not completed	2	(5.3)	1	(2.2)
	Other	2	(5.3)	1	(2.2)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	15	(39.5)	42	(93.3)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	7	(18.4)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
WEEK 30	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	3	(7.9)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	1	(2.2)
	Completed study treatment	1	(2.6)	21	(46.7)
	Visit not scheduled	1	(2.6)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	21	(55.3)	5	(11.1)
	Completed	18	(47.4)	5	(11.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(85.7)	5	(100.0)
	Not completed	3	(7.9)	0	(0.0)
	Other	2	(5.3)	0	(0.0)
	With visit, no record	1	(2.6)	0	(0.0)
	Missing by Design	17	(44.7)	40	(88.9)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	12	(31.6)	14	(31.1)
Discontinued due to symptomatic progression	0	(0.0)	2	(4.4)	
Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	4	(10.5)	3	(6.7)	
Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)	

WEEK 33	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	0	(0.0)	16	(35.6)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	2	(4.4)
	Expected to Complete Questionnaires	19	(50.0)	5	(11.1)
	Completed	18	(47.4)	4	(8.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(94.7)	4	(80.0)
	Not completed	1	(2.6)	1	(2.2)
	Other	1	(2.6)	1	(2.2)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	19	(50.0)	40	(88.9)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	11	(28.9)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	1	(2.6)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	4	(10.5)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
WEEK 36	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	18	(40.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	1	(2.6)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	19	(50.0)	4	(8.9)
	Completed	18	(47.4)	1	(2.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(94.7)	1	(25.0)
	Not completed	1	(2.6)	3	(6.7)
	Other	1	(2.6)	3	(6.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	19	(50.0)	41	(91.1)

	Discontinued due to progressive disease (objective)	13	(34.2)	13	(28.9)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	3	(7.9)	2	(4.4)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	0	(0.0)	19	(42.2)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	2	(4.4)
WEEK 39	Expected to Complete Questionnaires	15	(39.5)	0	(0.0)
	Completed	15	(39.5)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	15	(100.0)	0	(0.0)
	Not completed	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	23	(60.5)	45	(100.0)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	14	(36.8)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	5	(13.2)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	22	(48.9)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	1	(2.2)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)

WEEK 42	Expected to Complete Questionnaires	11	(28.9)	5	(11.1)
	Completed	10	(26.3)	4	(8.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(90.9)	4	(80.0)
	Not completed	1	(2.6)	1	(2.2)
	Other	1	(2.6)	1	(2.2)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	27	(71.1)	40	(88.9)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	16	(42.1)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	5	(13.2)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	2	(5.3)	18	(40.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	WEEK 45	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0
National, regional or local emergency situation		0	(0.0)	0	(0.0)
Not required - other		1	(2.6)	0	(0.0)
Expected to Complete Questionnaires		15	(39.5)	3	(6.7)
Completed		13	(34.2)	3	(6.7)
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)		13	(86.7)	3	(100.0)
Not completed		2	(5.3)	0	(0.0)
Other		2	(5.3)	0	(0.0)
With visit, no record		0	(0.0)	0	(0.0)
Missing by Design		23	(60.5)	42	(93.3)
Discontinued due to progressive disease (objective)		16	(42.1)	14	(31.1)
Discontinued due to symptomatic progression		2	(5.3)	2	(4.4)
Discontinued due to adverse events related to protocol therapy		3	(7.9)	3	(6.7)
Discontinued due to death		1	(2.6)	1	(2.2)

	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	19	(42.2)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 48	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	1	(2.2)
	Expected to Complete Questionnaires	14	(36.8)	2	(4.4)
	Completed	12	(31.6)	2	(4.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	12	(85.7)	2	(100.0)
	Not completed	2	(5.3)	0	(0.0)
	Other	2	(5.3)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	24	(63.2)	43	(95.6)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	14	(36.8)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	5	(13.2)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	19	(42.2)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 51	Not required - other	1	(2.6)	2	(4.4)
	Expected to Complete Questionnaires	11	(28.9)	0	(0.0)
	Completed	11	(28.9)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	11	(100.0)	0	(0.0)
	Not completed	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	27	(71.1)	45	(100.0)

	Discontinued due to progressive disease (objective)	18	(47.4)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	5	(13.2)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	23	(51.1)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 54	Expected to Complete Questionnaires	10	(26.3)	1	(2.2)
	Completed	9	(23.7)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	9	(90.0)	0	(0.0)
	Not completed	1	(2.6)	1	(2.2)
	Other	1	(2.6)	1	(2.2)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	28	(73.7)	44	(97.8)
	Discontinued due to progressive disease (objective)	19	(50.0)	14	(31.1)
	Discontinued due to symptomatic progression	2	(5.3)	2	(4.4)
	Discontinued due to adverse events related to protocol therapy	4	(10.5)	3	(6.7)
	Discontinued due to death	1	(2.6)	1	(2.2)
	Discontinued due to patient refusal (not related to adverse event)	0	(0.0)	2	(4.4)
	Completed study treatment	1	(2.6)	21	(46.7)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - patient randomized prior to amendment	0	(0.0)	0	(0.0)
	National, regional or local emergency situation	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not required - other	1	(2.6)	1	(2.2)

Expected to complete questionnaire includes all subjects who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among those who are expected to complete the questionnaire at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of subjects in the analysis population (N).

Database Cutoff Date: 16SEP2022

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 2 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av behandlingen i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, samt forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

MSD har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. MSD har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.