

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_125 Pembrolizumab
(Keytruda) i kombinasjon med
karboplatin og enten paklitaksel
eller nab-paklitaksel ved
førstelinjebehandling av metastatisk
plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

Det foreligger en oppdatert vurdering
med nye data i denne saken. Se rapport
av 30-09-2020.

31-03-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling *ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Denne metodevurderingen tar for seg en subpopulasjon av NSCLC, dvs. pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC og som uttrykker proteinet PD-L1 < 50%. For denne subpopulasjonen er om lag 233-251 nye pasienter aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske studien KN 407 viste at pasientene som fikk Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi, hadde i gjennomsnitt lenger overlevelse (OS) enn de som kun fikk kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at effekten er dokumentert, men OS data fra april 2018 er umodne. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesevinsten i modellen kan være for optimistisk.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk plateepitel NSCLC for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-15 QALYs.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er merkostnad for Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene:

Om lag 960 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

760 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

Parametere med størst innvirkning på IKER er valg av populasjon og kortere tidshorisont.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda i 1. linjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC til pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 % vil være om lag 248 millioner NOK per år i år fem (kun legemiddelutgifter, oppgitt i maks AUP inkl. mva). Den totale budsjettvirkningen vil være om lag 259 millioner NOK per år i år fem, inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader. Med LIS-AUP (inkl. mva) blir budsjettvirkningene henholdsvis om lag ■■■■ og ■■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling *ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft* og godkjent preparatomtale. For pasienter med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$, er Keytruda allerede innført i spesialisthelsetjenesten. Denne metodevurderingen omhandler derfor kun subpopulasjonen av pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Pasientgrunnlag i Norge

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig, fra 3353 tilfeller i 2018. Plateepitelkarsinom, som er gruppen under vurdering, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller. Legemiddelverket har estimert at om lag 233-251 nye pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumab hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk plateepitel NSCLC for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-15 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (plateepitel, PD-L1 $< 50\%$), anbefaler de nasjonale retningslinjene platinum-dublett, fortrinnsvis karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, som førstelinjebehandling. Det er imidlertid ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi. Legemiddelverket har valgt karboplatin i kombinasjon med vinorelbin som komparator i metodevurderingen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra KN 407, en direkte sammenlignende, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie. Etter en median oppfølgingstid på 7,8 måneder, var overlevelsen på 15,9 og 11,3 måneder for hhv. intervensjons- og komparatorarmen. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i modellen kan være for optimistisk. For å modellere langtidseffekt, har MSD benyttet registerdata fra Kreftregisteret og det amerikanske SEER-registeret. Legemiddelverket har ikke benyttet registerdata direkte i egen hovedanalyse, men registerdata har blitt benyttet til validering av modellresultater.

Sikkerhet

For alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere, var det 69,8 % av pasientene som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og 68,2 % av pasientene som bare fikk kjemoterapi som opplevde én eller flere hendelser i KN 407. Modellen inkluderer bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere (anemi, febril nøytrofopeni, nøytrofopeni, nedsatt antall nøytrofile, pneumoni, og trombocytopeni). I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter råd fra kliniker.

Effekt og sikkerhet er dokumentert, men OS data fra april 2018 er umodne. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtids effekten.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse i pasienter med PD-L1 < 50% og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Kreftregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon
- Legemiddelverket bruker UK tariff for EQ-5D (ikke global tariff) til å verdsette livskvalitetsdata.
- Legemiddelverket har oppdatert sin hovedanalyse med maks AUP for alle legemidlene.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

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

| | Kjemoterapi | Pembrolizumab + kjemoterapi | Differanse |
|------------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|
| Totale kostnader (NOK) | 292 488 | 1 126 713 | 834 225 |
| Totale QALYs | 1,12 | 1,99 | 0,87 |
| Totale leveår | 1,57 | 2,66 | 1,09 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY | | | 961 895 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet leveår | | | 763 521 |

Merkostnad for pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene ved å bruke legemiddelets maksimal AUP uten mva er:

Om lag 960 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Om lag 760 000 NOK per vunnet leveår.

Med LIS-priser (uten mva) er merkostnad for pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene ved bruk av rabattert pris er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

MSD sin basecase basert på **pasienter med PD-L1 < 50%** avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i Tabell 2.

Tabell 2 Resultater fra firmaets analyse basert på **pasienter med PD-L1 < 50%**. Basert på maks AUP uten mva.

| | Kjemoterapi | Pembrolizumab + kjemoterapi | Differanse |
|------------------------------|-------------|--------------------------------|------------|
| Totale kostnader (NOK) | 276 087 | 1 110 819 | 834 731 |
| Totale QALYs | 0,99 | 1,95 | 0,95 |
| Totale leveår | 1,36 | 2,62 | 1,26 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 878 664 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 662 485 |

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen om lag ■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen om lag ■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser er merkostnad for Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene er IKER 961 895 NOK (maks AUP uten mva). Med LIS-priser er IKER ■ NOK (uten mva). Umodne OS data medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Legemiddelverket etterspurte en oppdatert modell basert på siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Oppdaterte data viste en mindre gunstig HR med hensyn på overlevelse, noe som kan indikere at IKER beregnet på bakgrunn av datakuttet fra april 2018 er underestimert. Legemiddelverket har brukt oppdaterte overlevelsedata til å veilede valg av

parametrisering av langtidsoverlevelse, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell og at dette er en vesentlig svakhet ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG | 5 |
| INNHALDFORTEGNELSE | 9 |
| LOGG | 11 |
| ORDLISTE | 12 |
| 1 BAKGRUNN..... | 13 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING..... | 13 |
| 1.2 METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT..... | 13 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 13 |
| 1.4 1.LINJEBEHANDLING AV METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (PLATEEPITEL, PD-L1 < 50%) | 15 |
| 1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi</i> | <i>15</i> |
| 1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | <i>16</i> |
| 1.4.3 <i>Komparator.....</i> | <i>16</i> |
| 1.4.4 <i>Behandling med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin</i> | <i>16</i> |
| 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 17 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 17 |
| 3 PICO..... | 21 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJON | 21 |
| 3.2 INTERVENSJON | 23 |
| 3.3 KOMPARATOR..... | 24 |
| 3.4 UTFALLSMÅL..... | 25 |
| 3.4.1 <i>Effekt.....</i> | <i>25</i> |
| 3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i> | <i>39</i> |
| 3.4.3 <i>Helsenytte.....</i> | <i>40</i> |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE | 43 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1 | MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 43 |
| 4.1.1 | <i>Analyseperspektiv</i> | 44 |
| 4.1.2 | <i>Kostnader (input data)</i> | 45 |
| 4.2 | RESULTATER | 51 |
| 4.2.1 | <i>Firmaets basecaseanalyse</i> | 51 |
| 4.2.2 | <i>Legemiddelverkets hovedanalyse for PD-L1 <50% populasjonen</i> | 52 |
| 4.2.3 | <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser for PD-L1<50% populasjonen</i> | 52 |
| 4.2.4 | <i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> | 53 |
| 5 | BUDSJETTKONSEKVENSER | 55 |
| 6 | OPPSUMMERING | 56 |
| | REFERANSER | 59 |
| | APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER | 61 |
| | APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER | 65 |
| | A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i> | 65 |
| | A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> | 65 |
| | A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> | 66 |
| | A.1.4 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> | 67 |
| | A.1.5 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i> | 68 |
| | A.1.6 <i>Estimat av utgifter per pasient</i> | 68 |
| | A.1.7 <i>Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i> | 69 |
| | APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 71 |
| | VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) | 75 |

LOGG

| | |
|--|--|
| Bestilling: | ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehbehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft |
| Forslagstiller: | Statens legemiddelverk |
| Legemiddelfirma: | MSD Norge AS |
| Preparat: | Keytruda |
| Virkestoff: | Pembrolizumab |
| Indikasjon: | I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjehbehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne. |
| ATC-nr: | L01XC18 |
| Prosess | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 17-12-2018 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 01-07-2019 (første delleveranse 28-02-2019) |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 08-05-2019 |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | 27-08-2019, 23-09-2019, 16-10-2019 |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | 13-09-2019, 04-10-2019, 16-10-2019, 21-11-2019, 16-12-2019 |
| Rapport ferdigstilt: | 31-03-2020 |
| Saksbehandlingstid: | 275 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 247 dager. |
| Saksutredere: | Ania Urbaniak Yvonne Anne Michel Leung Ming Yu |
| Kliniske eksperter*: | Kjersti Hornslien, Helse Sør-Øst Odd Terje Brustugun, Helse Sør-Øst Martin Petersen, Helse Vest |
| *Tidligere innspill fra klinikere i forbindelse med andre metodevurderinger av Keytruda til behandling av lungekreft er lagt til grunn i denne metodevurderingen. Legemiddelverket er ansvarlig for innholdet i rapporten. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer review» funksjon ved utarbeidelsen av rapporten. | |

ORDLISTE

| | |
|--------|---|
| AIC | Akaike informasjonskriterium |
| APT | Absolutt prognosetap |
| AUP | Apotekenes utsalgpris |
| BIC | Baysiansk informasjonskriterium |
| BICR | Uavhengig og blindet komité |
| ECOG | Eastern European Oncology Group |
| HR | Hasardratio |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| ITT | Intention to treat |
| KM | Kaplan-Meier |
| LIS | Sykhusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MVA | Merverdiavgift |
| NSCLC | Ikke-småcellet lungekreft |
| OS | Totaloverlevelse |
| PD | Progrediert helsetilstand |
| PF | Progresjonsfri helsetilstand |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| RECIST | Response Evaluation in Solid Tumors |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program |
| ToT | Tid på behandling |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med PD-L1 < 50 % versus karboplatin i kombinasjon med paklitaksel eller nab-paklitaksel som ble brukt i den kliniske studien KN 407. I norsk klinisk praksis er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin mer brukt enn karboplatin i kombinasjon med paklitaksel/nab-paklitaksel (heretter kjemoterapi).

Metodevurderingen er basert på innsendt dokumentasjon og kostnad-per-QALY-modell fra MSD Norge AS (heretter MSD).

1.2 METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft er den vanligste kreftformen på verdensbasis (1) og den tredje hyppigste kreftformen i Norge (2). Samtidig er lungekreft den kreftformen med høyest mortalitet i Norge. Kreftregisterets rapportering av 5-års relativ overlevelse stratifisert etter kreftstadiefordeling (localised, regional, distant, unknown) ved diagnosetidspunktet viser en bedret overlevelse for metastatisk lungekreft de siste fem 5-årsperiodene fram til i dag (2013-17) (2). Selv om overlevelsen har økt de siste 20 årene, er den fremdeles lav (5-års overlevelse ca. 2 %).

Lungekreft er kategorisert i to hovedgrupper: småcellet- og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør om lag 78 % av alle lungekrefttilfellene (3). NSCLC klassifiseres videre etter histologi, og de mest vanlige er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom (4). Plateepitelkarsinom, som er gruppen under vurdering, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller (3).

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig i Norge (3), fra 3351 tilfeller i 2018 (2). Legemiddelverket har estimert at om lag 233-251 nye pasienter årlig de neste 5 årene er aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC (PD-L1 < 50%). Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 11-15 QALYs. Prognosetapet avhenger av gjennomsnittsalder ved behandlingsstart for pasientpopulasjonen i Norge. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at norsk klinisk praksis vil være så lavt som 65 år.

1.4 1.LINJEBEHANDLING AV METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (PLATEEPITEL, PD-L1 < 50%)

1.4.1 Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

- *Indikasjon*

Pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.

Pembrolizumab har i tillegg flere andre godkjente indikasjoner. Disse er ikke nærmere omtalt i denne metodevurderingen. Se preparatomtalen for mer informasjon om disse.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til 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, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Karboplatin induserer endringer i super-heliskskonformasjonen i DNA-kjeden og denne aktiviteten er korrelert med celledød.

Paklitaxel binder og inaktiverer cellenes mikrotubuli og hemmer mitoser.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen av pembrolizumab, som en del av kombinasjonsbehandling, er 200 mg hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet. I norsk klinisk praksis behandles pasienter med pembrolizumab i inntil 2 år.

- *Bivirkninger*

Generelt er frekvensen av bivirkninger for pembrolizumab kombinasjonsbehandling sett å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Fra KN 407-studien var de hyppigst rapporterte grad 3-4 bivirkninger nøytropeni, anemi, trombocytopeni og diaré.

Det henvises til preparatomtalen for en mer detaljert omtale av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

For pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (metastatisk plateepitel NSCLC, PD-L1 < 50%), anbefaler de nasjonale retningslinjene platinum-dublett, fortrinnsvis karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, som førstelinjebehandling (1). Det er imidlertid ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi (6). Etter progresjon på førstelinjebehandling, vil PD-L1 positive pasienter få immunterapi (per i dag atezolizumab) i andrelinje (1). Dersom pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi blir innført, vil dette fortrenge dagens platinum-dublett som førstelinjebehandling. Som en følge av dette, vil immunterapi som andrelinje ikke lenger være aktuelt.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin.

1.4.4 Behandling med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin

- *Indikasjon*
Kombinasjonsbehandlingen bestående av karboplatin og vinorelbin har ikke markedsføringstillatelse til behandling av NSCLC. Behandlingen er imidlertid beskrevet og anbefalt av de nasjonale retningslinjene for lungekreft, og har vært brukt i norsk klinisk praksis i lang tid.
- *Virkningsmekanisme*
Karboplatin induserer endringer i super-helikskonformasjonen i DNA-kjeden og denne aktiviteten er korrelert med celledød.
Vinorelbin hemmer celledeling og forårsaker celledød gjennom hemming av tubulinpolymeriseringen i det mikrotubulære apparat.
- *Dosering*
Dag 1: karboplatin AUC = 5, beregnet etter Callverts formel. Intravenøs vinorelbin 25 mg/m².
Dag 8: intravenøs vinorelbin 25 mg/m², evt. peroral vinorelbin 60 mg/m². Behandlingen gis som 3-4 kurer med tre ukers mellomrom.
- *Bivirkninger*
I KN 407-studien var de hyppigst rapporterte bivirkninger av grad 3-4 for kjemoterapi nøytropeni, anemi, trombocytopeni og fatigue.

Det henvises til preparatomtalene til karboplatin og vinorelbin, samt de nasjonale retningslinjene for en nærmere beskrivelse av behandlingen (1, 7-9).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

For pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 50 %, er effektdata fra den direkte sammenlignende studien KN 407 (10). Det er utført et systematisk litteratursøk, men resultater fra dette søket omhandler pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk \geq 50 %, og er derfor ikke videre omtalt i denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier

| Studie | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning/ kontrollarmen | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål |
|--------------------------------------|--|---|--|-----------------------|-------------------------|
| KEYNOTE 407 (KN 407) (10) | N = 559. Behandlingsnaïve pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC | Pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel i opptil 2 år | Placebo + karboplatin + paklitaxel eller nab- paklitaxel i opptil 2 år | OS, PFS | ORR, DOR, sikkerhet |

OS: totaloverlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse; ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons.

KN 407 er en pågående, internasjonal, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie. Pasientene hadde metastatisk NSCLC med plateepitelkarsinom og var tidligere ubehandlet. Pasientene ble randomisert i et 1:1 forhold til enten:

- pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser, eller
- placebo + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med placebo i opptil 35 sykluser.

Ved progresjon, kunne pasientene i placebo-armen krysse over til behandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser. Pasientene kunne delta i studien uavhengig av PD-L1 status, men måtte gjøre tilgjengelig en tumorprøve for å bestemme PD-L1-uttrykk. PD-L1-uttrykk $< 1\%$ og $\geq 1\%$ var en predefinert stratifiseringsfaktor i studien. En oversikt over de viktigste utfallsmålene vises i Tabell 3 over, og en mer detaljert beskrivelse og diskusjon følger i kapittel 3.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon fra MSD, var resultater fra KN 407 med datakutt 3. april 2018. Totalt ble 559 pasienter fra 125 studiesentre randomisert til intervensjon (n = 278) eller placebo (n = 281). Median oppfølgingstid var 7,8 måneder (fra 0,1 til 19,1 måneder). Median overlevelse (OS) var henholdsvis 15,9 og 11,3 måneder for intervensjons- og placebogruppen.

Oppdaterte resultater fra KN 407 er blitt tilgjengelige siden den opprinnelige innsendelsen av dokumentasjon, med nytt datakutt 9. mai 2019. Median oppfølgingstid har økt fra 7,8 til 14,3 måneder. Legemiddelverket har etterspurt og fått tilsendt oppdaterte resultater. En nærmere diskusjon av disse følger i kapittel 3.4.

Studier som pågår

Tabell 4 viser pågående studier med pembrolizumab rapportert av MSD.

Tabell 4 Pågående studier (kilde: MSD)

| Studie | Studiedesign | Intervensjon | Komparator | Utfall | Forventet avsluttet |
|---|---|--|--------------------------------------|---------|---------------------|
| KN 024 (NCT02142738) | Randomisert, åpen fase 3 studie. 1.linje metastatisk NSCLC med PD-L1 $\geq 50\%$ | Pembrolizumab | Platinumbasert kjemoterapi | OS, PFS | 29. mai 2020 |
| KN 042 (NCT02220894) | Randomisert, åpen fase 3 studie. Behandlingsnaïve pasienter med avansert/metastatisk NSCLC med PD-L1 $\geq 1\%$ | Pembrolizumab | Platinumbasert kjemoterapi | OS, PFS | 6. mars 2021 |
| KN 189 (NCT02578680) | Randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie. 1.linje ikke-plateepitel metastatisk NSCLC | Pembrolizumab + platinumbasert kjemoterapi | Placebo + platinumbasert kjemoterapi | OS, PFS | 5. mars 2021 |

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at den innsendte kliniske dokumentasjonen er hensiktsmessig og relevant for denne metodevurderingen. KN 407 var en direkte sammenlignende studie av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel eller nab-paklitaxel versus placebo i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel eller nab-paklitaxel. I norsk klinisk praksis er kombinasjonen karboplatin og vinorelbin den mest brukte, men en systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi (6). Det godtas derfor at effektdata i modellen for komparator er basert på kombinasjon karboplatin og paklitaxel/nab-paklitaxel, som en proxy for kombinasjonen karboplatin og vinorelbin. Den opprinnelige innsendte kliniske dokumentasjonen hadde en median oppfølgingstid på 7,8 måneder og pasientene hadde så vidt nådd median OS. Nyere data har nesten dobbelt så lang oppfølgingstid, 14,3 måneder.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er voksne pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 % og uten ALK/EGFR-mutasjoner. For å motta medikamentell behandling, må pasientene være i relativt god allmentilstand, det vil si med ECOG² status 0 – 2 (1). I følge Kreftregisteret er gjennomsnittlig og median alder for pasienter med plateepitel NSCLC med spredning, 71 år. Kjønnfordelingen har historisk sett vært dominert av menn, men har de siste årene jevnet seg ut, og i dag er det nesten lik forekomst hos menn og kvinner i Norge (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på KN 407. Studiepopulasjonen hadde bekreftet stadium IV, plateepitel NSCLC, og var tidligere ubehandlet. Videre var det et krav at ECOG status måtte være mellom 0 – 1. Median alder i KN 407 var 65 år. For øvrig var det en rekke eksklusjonskriterier, blant annet symptomatiske metastaser i sentralnervesystemet, tidligere ikke-infeksiøs pneumoni behandlet med glukokortikoider, autoimmun sykdom eller behandling med systemisk immunsuppressiv behandling. Kjønnfordelingen mellom menn og kvinner var drøyt 4:1.

Pasienter ble inkludert i KN 407 uavhengig av PD-L1-uttrykk. På forespørsel fra Legemiddelverket har MSD sendt inn pasientkarakteristika for subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 %, gjengitt i Tabell 5 under.

Tabell 5 Pasientkarakteristika PD-L1 < 50 % (kilde: MSD)

| | Pembro Combo | | Control | | Total | |
|------------------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 198 | | 203 | | 401 | |
| Gender | | | | | | |
| Male | 156 | (78.8) | 172 | (84.7) | 328 | (81.8) |
| Female | 42 | (21.2) | 31 | (15.3) | 73 | (18.2) |
| Age (Years) | | | | | | |
| < 65 | 87 | (43.9) | 97 | (47.8) | 184 | (45.9) |
| >= 65 | 111 | (56.1) | 106 | (52.2) | 217 | (54.1) |
| Mean | 65.2 | | 64.9 | | 65.0 | |
| SD | 8.9 | | 8.3 | | 8.6 | |

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² Eastern Cooperative Oncology Group

| | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Median | 66.0 | 65.0 | 65.0 |
| Range | 29 to 87 | 36 to 83 | 29 to 87 |
| Geographic Region | | | |
| East-Asia | 41 (20.7) | 40 (19.7) | 81 (20.2) |
| Non-East Asia | 157 (79.3) | 163 (80.3) | 320 (79.8) |
| ECOG | | | |
| 0 | 53 (26.8) | 65 (32.0) | 118 (29.4) |
| 1 | 145 (73.2) | 138 (68.0) | 283 (70.6) |
| Smoking Status | | | |
| Never Smoker | 14 (7.1) | 11 (5.4) | 25 (6.2) |
| Former Smoker | 125 (63.1) | 142 (70.0) | 267 (66.6) |
| Current Smoker | 59 (29.8) | 50 (24.6) | 109 (27.2) |
| Histology | | | |
| Squamous | 195 (98.5) | 197 (97.0) | 392 (97.8) |
| Adenosquamous | 3 (1.5) | 6 (3.0) | 9 (2.2) |
| Brain Metastasis Status at Baseline | | | |
| Yes | 13 (6.6) | 15 (7.4) | 28 (7.0) |
| No | 185 (93.4) | 188 (92.6) | 373 (93.0) |
| Baseline Tumor Size | | | |
| Prior Thoracic Radiation | | | |
| Yes | 9 (4.5) | 17 (8.4) | 26 (6.5) |
| No | 189 (95.5) | 186 (91.6) | 375 (93.5) |
| Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy | | | |
| Yes | 3 (1.5) | 6 (3.0) | 9 (2.2) |
| No | 195 (98.5) | 197 (97.0) | 392 (97.8) |
| Database Cutoff Date: 03APR2018 | | | |

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

Den helseøkonomiske modellen fra MSD er drevet av data fra ITT³-populasjonen fra KN 407. Modellen inneholder en mulighet for å velge subpopulasjoner basert på PD-L1-uttrykk, deriblant PD-L1 < 50 %. **Både MSD og Legemiddelverket sine analyser presentert i rapporten er basert på PD-L1 < 50 %.**

Legemiddelverkets vurdering

Subpopulasjon bestående av pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 % fra KN 407 gjenspeiler pasienter i norsk klinisk praksis, med noen få unntak:

³ Intention to treat

- Median alder i KN 407 var 65 år versus 71 år i norsk klinisk praksis
- Pasientenes ECOG status i KN 407 var 0 – 1 versus ECOG status 0 – 2 i norsk klinisk praksis
- Pasienter ble ekskludert fra studien på bakgrunn av en rekke komorbiditeter, noe som ikke nødvendigvis gjenspeiler aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis
- Kjønnfordeling (menn/kvinner) var 4:1 i KN 407 versus nærmere 1:1 i norsk klinisk praksis

Den innsendte kliniske dokumentasjonen, som danner grunnlag for pasientdata i den helseøkonomiske modellen, er relevant for denne metodevurderingen. Baseline-karakteristika for intervensjons- og komparatorarmene framstår som relativt balanserte. Pasientpopulasjonen fra KN 407 er imidlertid yngre og har generelt en bedre allmenntilstand enn pasientene i norsk klinisk praksis. Dette kan ha betydning for den observerte behandlingseffekten fra KN 407 og overførbareheten til norsk klinisk praksis.

ECOG status, alder, vekttap og tumorstørrelse er noen av faktorene som tas med i betraktningen ved planlegging av behandling i Norge (1). Det er imidlertid usikkert om og eventuelt hvordan disse faktorene vil påvirke behandlingseffekten i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt pasientpopulasjon (PD-L1 < 50 %), men bemerker at det er noen små forskjeller i pasientkarakteristika mellom studiepopulasjon og norsk populasjon, som alder og ECOG status.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er per i dag ikke innført til bruk i sykehus til denne pasientpopulasjonen (metastatisk plateepitel NSCLC, PD-L1 < 50%). Dosering og behandlingsfrekvens er i preparatomtalen angitt til 200 mg hver 3. uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pembrolizumab er innført ved flere andre lungekreftindikasjoner. Legemiddelverket har tidligere fått bekreftet fra kliniske eksperter at norske pasienter behandles i inntil 2 år ved fravær av progresjon, med mulighet for re-behandling ved senere progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Doseringen i KN 407 var pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (tilsvarer 1 syklus). Behandlingen ble gitt med følgende frekvens: pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser (2 år).

Pasienter som oppnådde komplett respons og avsluttet behandlingen før det hadde gått 2 år, kunne få re-behandling med pembrolizumab i inntil 1 år ved senere progresjon.

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

I modellen benyttes dosering og frekvens fra KN 407. I modellen er tid på behandling (ToT) begrenset til 2 år, se kapittel 3.4.1 for en nærmere diskusjon rundt dette. MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin i intervensjonsarmen, og ikke paklitaxel som ble brukt i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det generelt er godt samsvar mellom forventet norsk klinisk praksis, innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell. Imidlertid er det slik at karboplatin og vinorelbin er den mest brukte kombinasjonen i norsk klinisk praksis. Det er usikkert om norske klinikere vil følge preparatomtalen eller om de vil fortsette å bruke kombinasjonen karboplatin og vinorelbin. Som beskrevet i kapittel 1.4.2 er det tidligere vist at effekten av ulike kjemoterapi-kombinasjoner er sammenlignbare. For intervensjonen velger Legemiddelverket kombinasjonen karboplatin og paklitaksel for å sikre konsistens mellom effekt- og kostnadsdata i modellen, mens MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin i intervensjonsarmen.

Legemiddelverket godtar den innsendte intervensjonen, men endrer kostnader fra vinorelbin til paklitaksel.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er karboplatin og vinorelbin den mest brukte kombinasjonsbehandlingen for denne pasientgruppen, men det er ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. Behandlingsvarighet er 3-4 kurer. Ved progresjon kan pasienter med PD-L1-uttrykk 1-49% få immunterapi i 2.linje (per i dag atezolizumab) (1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Kjemoterapi i KN 407 besto av kombinasjonen karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel.

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

Innsendt modell bruker effektdata fra KN 407 (karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel), men kostnadene er basert på karboplatin og vinorelbin, som er standardbehandlingen i Norge. Behandlingslengde er basert på fullstendige KM-kurver.

Legemiddelverkets vurdering

Som tidligere diskutert, godtas effektdata for kombinasjonen karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel, brukt i KN 407, som en proxy for effekt av karboplatin og vinorelbin, brukt i norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen bruker Legemiddelverket kostnaden for karboplatin og vinorelbin, se kapittel 4.1.2.

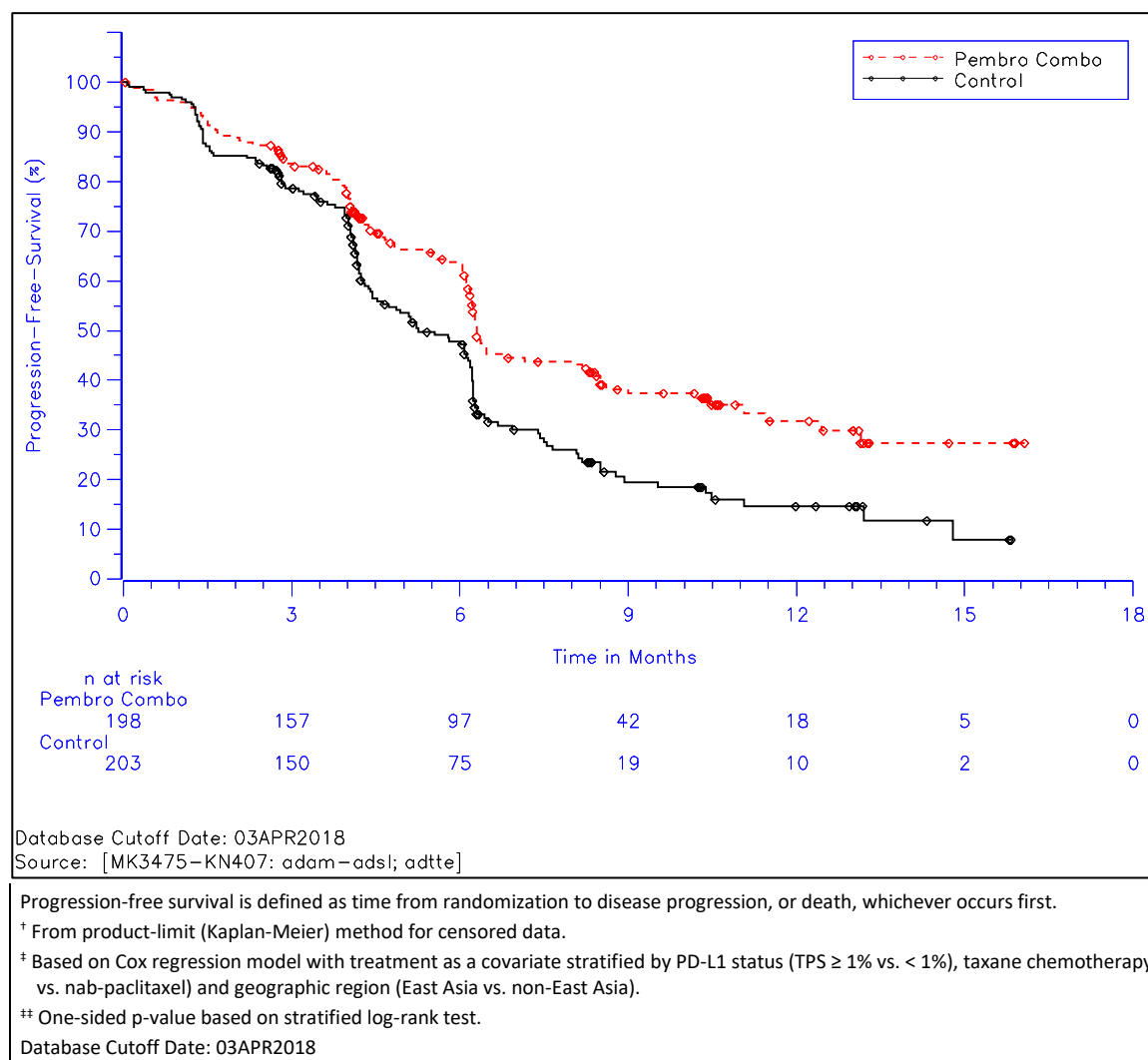
Legemiddelverket godtar innsendt komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

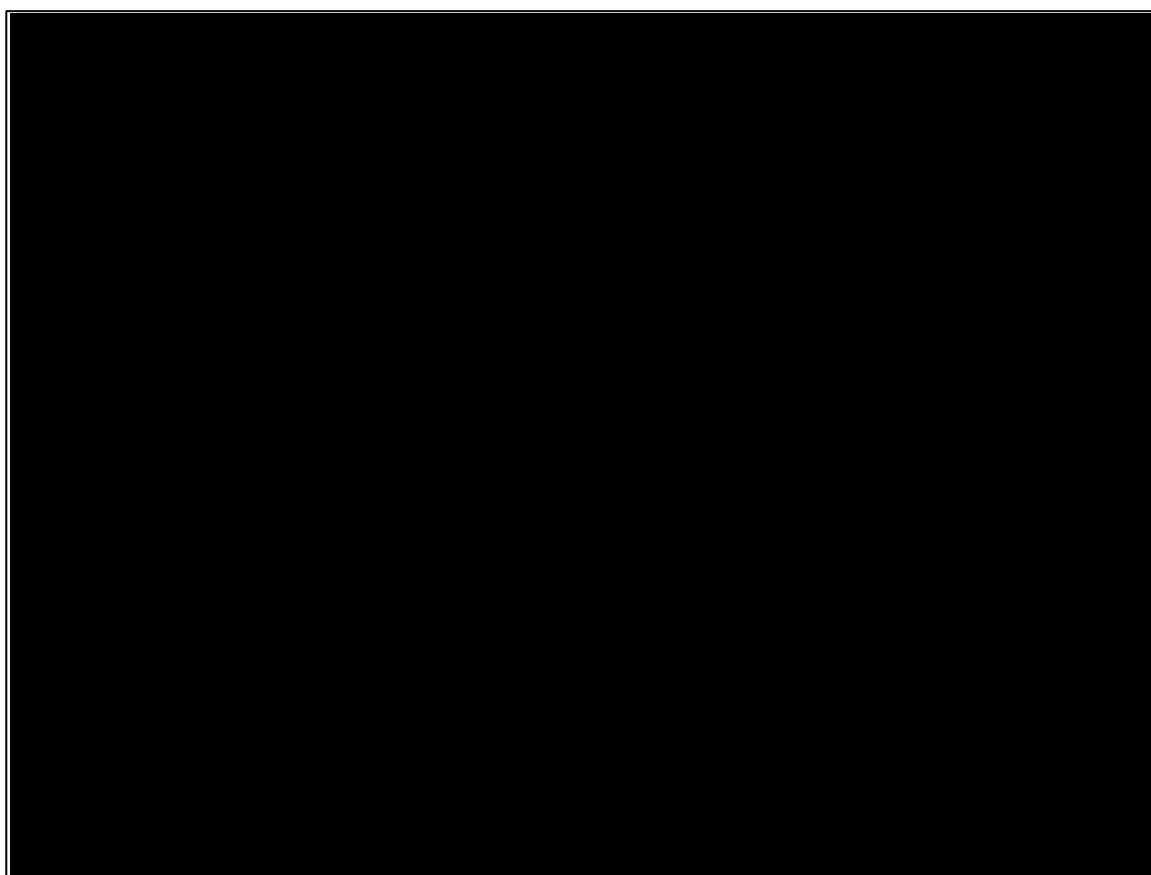
Innsendt klinisk dokumentasjon er fra KN 407. PFS og OS var ko-primære endepunkter. Sekundære endepunkter som ble analysert var blant annet responsrater, varighet av respons og sikkerhet. Opprinnelige innsendte resultater var fra interimanalyse 2 (datakutt 3. april 2018). Legemiddeleverket fikk senere tilsendt oppdaterte resultater etter en skriftlig forespørsel (datakutt 9. mai 2019). Figur 1 – 4 viser Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS og OS fra både datakutt 3. april 2018 og 9. mai 2019. I tillegg har MSD den 16. desember 2019, uoppfordret, sendt inn et notat der de argumenterer for at eksponentiell parametrisering av OS ikke er egnet i denne metodevurderingen.



Figur 1 KM-kurve over PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

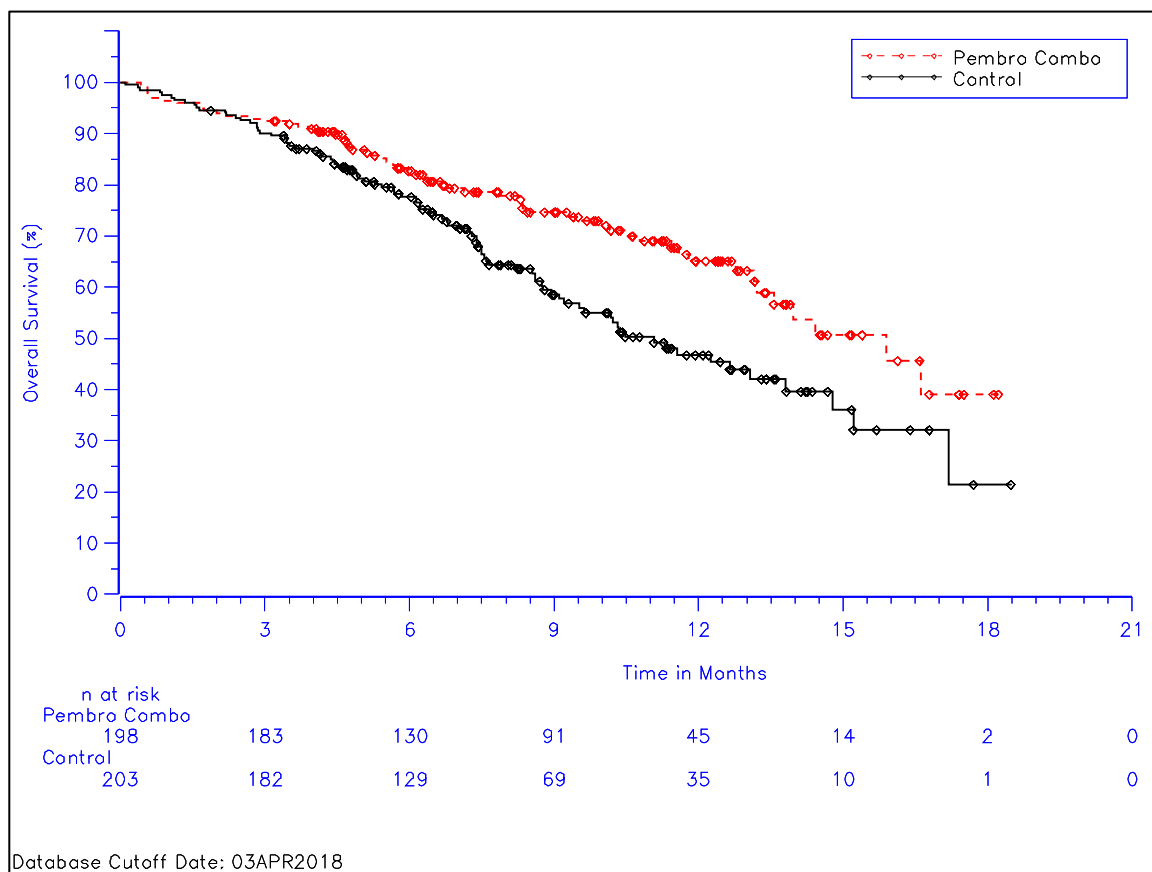
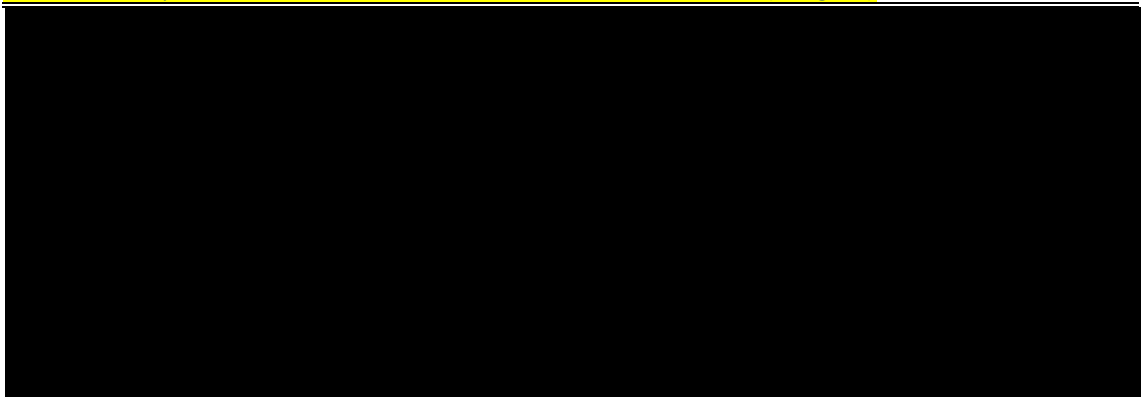
Tabell 6 PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

| Treatment | N | Number of Events (%) | Median PFS [†] (Months) (95% CI) | PFS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI) | vs. Control | |
|--------------|-----|----------------------|---|--|---|-----------------------|
| | | | | | Hazard Ratio [†] (95% CI) [†] | p-Value ^{††} |
| Pembro Combo | 198 | 109 (55.1) | 6.3 (6.2, 8.2) | 63.7 (56.2, 70.3) | 0.62 (0.48, 0.80) | 0.0001 |
| Control | 203 | 140 (69.0) | 5.3 (4.4, 6.2) | 47.9 (40.3, 55.0) | --- | --- |



Figur 2 KM-kurve over PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD.

Tabell 7 PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD (se Figur 2)

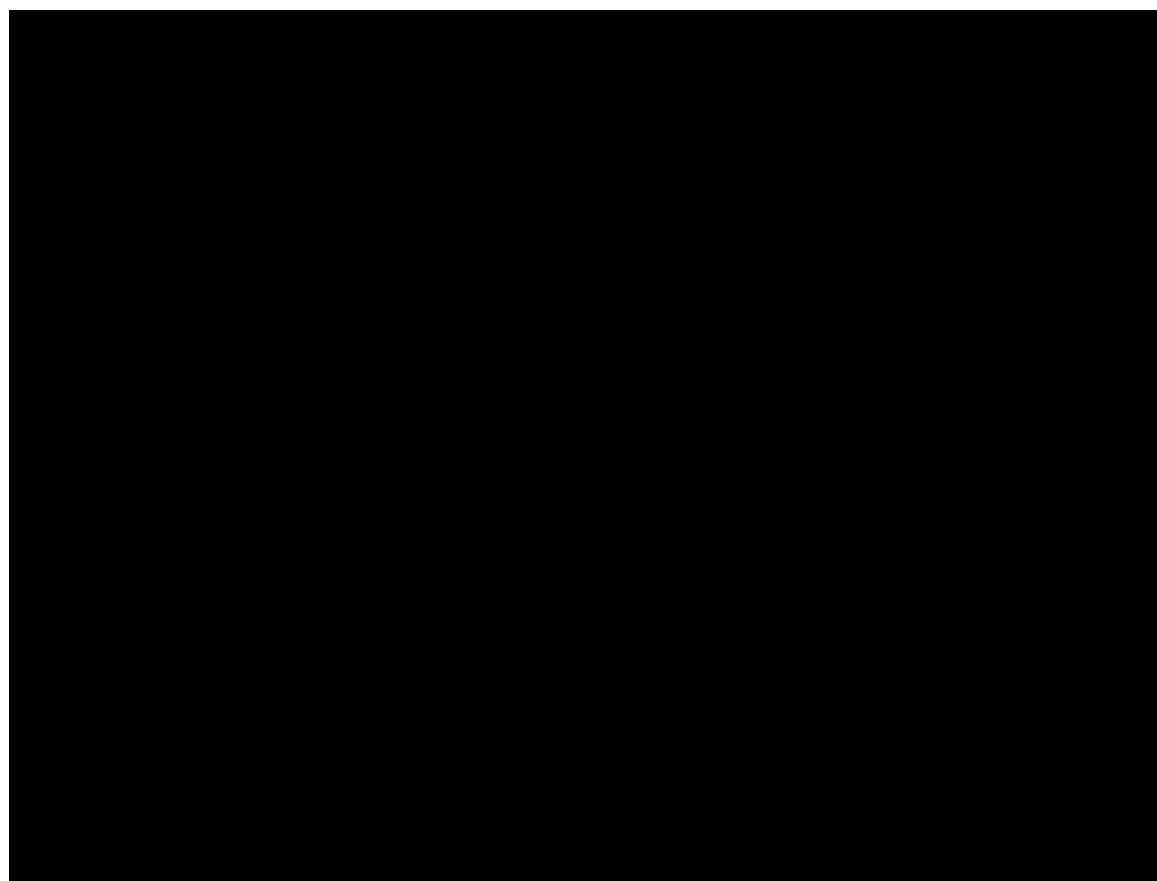


Figur 3 KM-kurve over OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

Tabell 8 OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD. (se Figur 3)

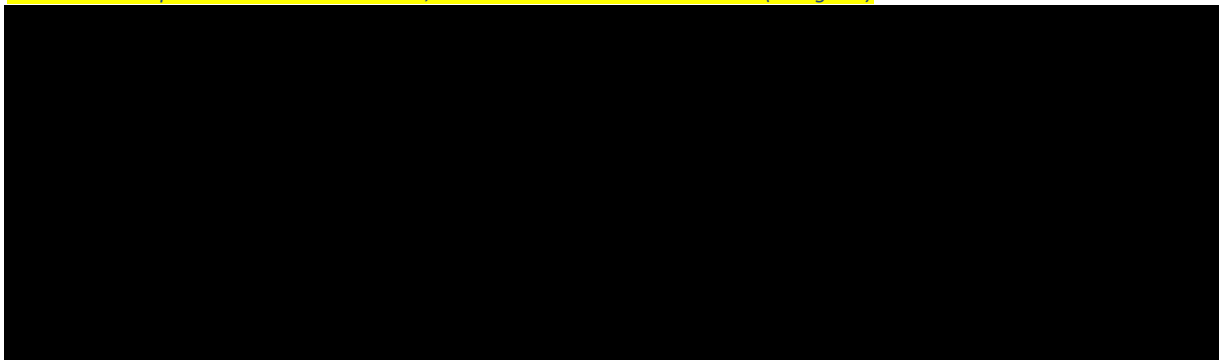
| Treatment | N | Number of Events (%) | Median OS [†] (Months) (95% CI) | OS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI) | vs. Control | |
|--------------|-----|----------------------|--|---|---|-----------------------|
| | | | | | Hazard Ratio [‡] (95% CI) [‡] | p-Value ^{‡‡} |
| Pembro Combo | 198 | 60 (30.3) | 15.9 (13.2, .) | 82.6 (76.3, 87.4) | 0.59 (0.42, 0.82) | 0.0007 |
| Control | 203 | 89 (43.8) | 11.1 (9.1, 13.8) | 77.7 (71.1, 83.0) | --- | --- |

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).
^{‡‡} One-sided p-value based on stratified log-rank test.
 Database Cutoff Date: 03APR2018



Figur 4 KM-kurve over OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD.

Tabell 9 OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD. (se Figur 4)



Innsendt helseøkonomisk modell

Input data for effekt i modellen til MSD er Time on Treatment (ToT), PFS og OS, basert på interimanalyse 2 fra KN 407 (datakutt 3. april 2018). MSD har også levert effektdata fra senere datakutt fra 9. mai 2019. Legemiddelverket etterspurte også en oppdatert helseøkonomisk modell basert på effektdata fra siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Effektdata fra siste datakutt ble derfor bare brukt til å validere PFS- og OS-ekstrapoleringene i den opprinnelig innsendte modellen. MSD har sendt inn en basecase basert på ITT-populasjonen og en scenarioanalyse basert på subgruppen med PD-L1 < 50%. Legemiddelverket har i en lignende tidligere metodevurdering (11) og i denne saken opplyst om at korrekt populasjon for denne metodevurderingen er pasienter med PD-L1 < 50%. **Videre omtale av MSD sin basecase i dette kapitlet vil derfor basere seg på analysen av pasienter med PD-L1 < 50%.**

MSD har tilpasset standard parametriske funksjoner til Kaplan-Meier (KM) data; Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma. Statistiske tester basert på Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesiansk informasjonskriterium (BIC), kombinert med visuell inspeksjon, ble brukt til å velge de best tilpassede parametriske fordelingene for basecase. Til slutt ble den kliniske sannsynligheten for de ekstrapolerte resultatene vurdert før valg av de endelige distribusjonsfunksjonene for modellen, for eksempel ble distribusjoner med usannsynlig lang overlevelse eller som førte til kryssing av overlevelseskurver avvist.

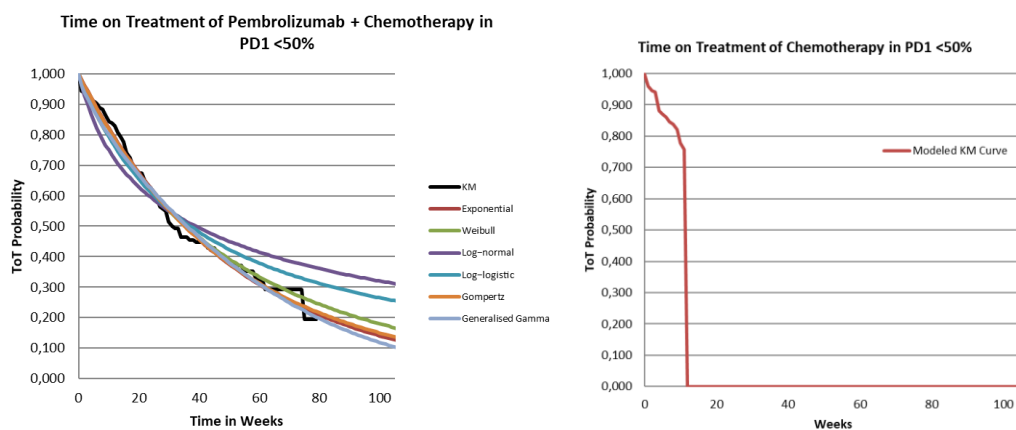
Tid på behandling (ToT, time on treatment)

I KN 407 kunne pasienter i begge studiearmene stoppe behandlingen når som helst på grunn av bivirkninger, sykdomsprogresjon, andre pågående sykdommer, brudd på protokoll, eller utprøver- eller pasientpreferanse. Ved progresjon av sykdommen, kunne pasienter likevel fortsette på pembrolizumab hvis pasienten, etter utprøvers mening, hadde nytte av behandlingen. Derfor brukte MSD faktisk ToT, ikke PFS, for å fange behandlingskostnader.

For pembrolizumab-armen ble AIC- og BIC-tilnærmingene (Tabell 10), kombinert med visuell inspeksjon (Figur 5), brukt til å velge generalisert gammadistribusjon for ekstrapolering av ToT i MSD sin basecase for PD-L1 < 50% subpopulasjon. For kjemoterapiarmen var maksimalt 12 ukers behandling spesifisert i studien og er godt innenfor den tilgjengelige studieoppfølgingstiden. Siden ytterligere ekstrapolering ikke er nødvendig, bruker MSD KM-data for ToT direkte i modellen.

Tabell 10 Matematisk tilpassing av parametriske fordelinger til ToT KM-data fra pembrolizumab-armen, PD-L1 < 50% populasjon.

| Fitted Function | PD-L1 <50% population | |
|-----------------|-----------------------|---------------|
| | AIC | BIC |
| Exponential | 1057,5 | 1060,8 |
| Weibull | 1057 | 1063,6 |
| LogNormal | 1085,3 | 1091,9 |
| LogLogistic | 1065,7 | 1072,3 |
| Gompertz | 1059,5 | 1066,1 |
| GenGamma | 1055,3 | 1065,2 |

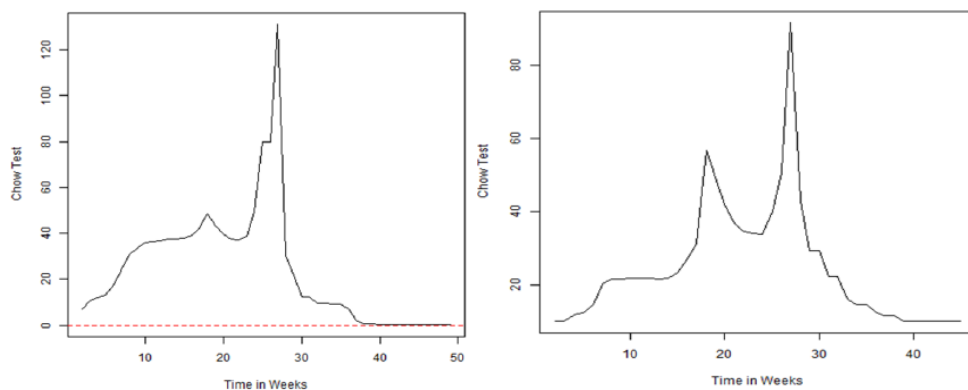


Figur 5 Visuell tilpassing av parametriske funksjoner til ToT KM-data for pembrolizumab + kjemoterapi (til venstre) og modellering av ToT for kjemoterapi basert på KM-data fra KN407 (til høyre), PD-L1 < 50% populasjon.

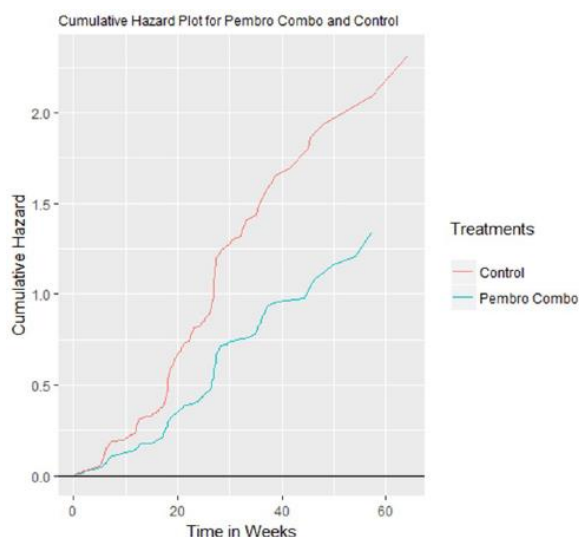
PFS

I modellen er progresjon vurdert ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR, *blinded independent central review*) ved bruk av Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST) v1.1-kriterier.

I KN 407 ble den første radiologiske tumorresponsvurderingen utført i uke 6. Dette resulterte i et protokoll-drevet fall i PFS mellom uke 5 og 7, noe som påvirket muligheten til å tilpasse en enkel parametriske kurve til PFS-data. Ytterligere evaluering av dataene for hver studiearm i ITT populasjonen via Chow-tester og kumulativ hasard plott indikerer at det er vesentlige endringer i stigningstallet i PFS-hasardfunksjonen også etter uke 6 (Figur 6, Figur 7). For å muliggjøre en tilfredsstillende kurvetilpassning, brukes KM-data fra studien fram til uke 26 i begge armer, etterfulgt av parametriske funksjoner. Tidspunktet der den parametriske halen er satt på («transition point»), er valgt basert på Chow-testresultatene, som indikerer at de tydeligste endringene i stigningstallet for hasarden skjer i nærheten av dette tidspunktet i begge armer.



Figur 6 Chow-test plot av PFS (BICR) for pembrolizumab + kjemoterapi (til venstre) og for kjemoterapi (til høyre) basert på KM-data fra KN407, ITT populasjon.

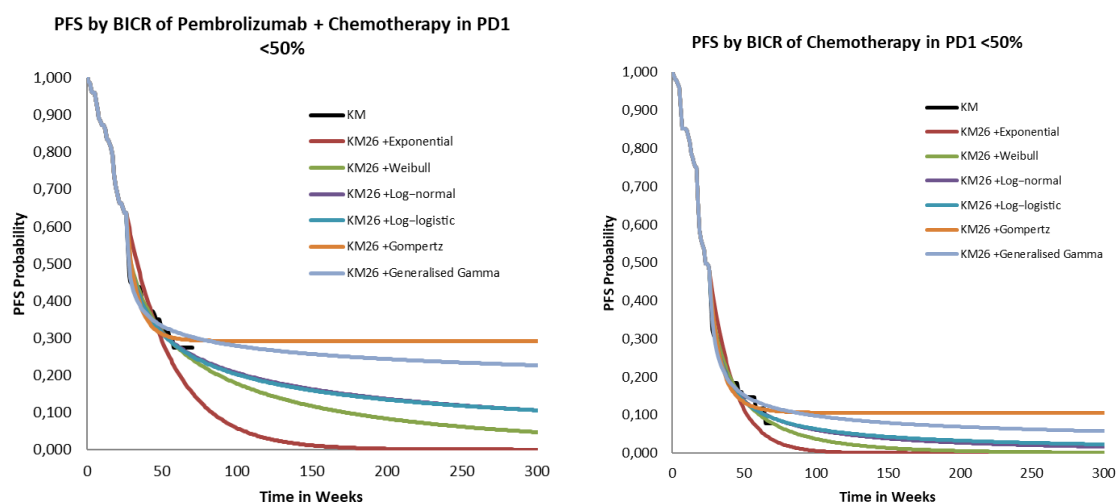


Figur 7 Kumulativ hasard plott for PFS (BICR), ITT-populasjon

Basert på log-kumulativ hasard plott i ITT-populasjonen har MSD vurdert at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene ikke er oppfylt, og behandlingsarmene ble modellert separat. I henhold til AIC- og BIC-verdier (Tabell 11) gir generalisert gamma funksjon den beste tilpasningen for PFS-ekstrapolering for begge studiearmene. Imidlertid avslører visuell inspeksjon av denne fordelingen (Figur 8) for pembrolizumab + kjemoterapiarmen en relativt tydelig utflating av PFS-kurven i løpet av den ekstrapolerte perioden (svært liten etterfølgende sykdomsutvikling), noe som ikke ser ut til å være i samsvar med de observerte KM-dataene fra studien, og som heller ikke er klinisk plausibelt. Den samme tydelige utflatingen av kurven blir også observert ved bruk av generalisert gamma distribusjon for modellering av kjemoterapiarmen. Lognormal distribusjon, som har de nest laveste AIC / BIC-verdiene i hver studiearm, gir en mer plausibel ekstrapolering av PFS over tid og er valgt som basecase distribusjon i innsendt modell fra MSD.

Tabell 11 Matematisk tilpassing av parametriske funksjoner til KM PFS (BIRC) data, avskjæringspunkt uke 26. PD-L1 <50% populasjon.

| Fitted Function, pembro+chemo arm | PD-L1 <50% population | | Fitted Function, chemo arm | PD-L1 <50% population | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------|--------------|
| | AIC | BIC | | AIC | BIC |
| Exponential | 383,1 | 385,7 | Exponential | 338,4 | 340,7 |
| Weibull | 358,5 | 363,6 | Weibull | 324,9 | 329,6 |
| LogNormal | 351,5 | 356,6 | LogNormal | 317,6 | 322,2 |
| LogLogistic | 355,7 | 360,8 | LogLogistic | 321 | 325,7 |
| Gompertz | 361,6 | 366,7 | Gompertz | 324,9 | 329,5 |
| GenGamma | 342 | 349,7 | GenGamma | 315,8 | 322,8 |



Figur 8 Visuell tilpassing av parametriske funksjoner til KM PFS (BIRC) data, avskjæringspunkt uke 26. PD-L1 <50% populasjon

OS

Ved datakutt april 2018 i KN 407 ble det observert 30,3% (60/198) dødsfall i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 43,8% (89/203) i kjemoterapiarmen. Maksimal oppfølgingstid var omtrent 19 måneder. I utgangspunktet utforsket MSD å tilpasse parametriske funksjoner fra uke 19 av KM-kurvene, og konkluderte med at eksponentiell funksjon gir best passform (Figur 9). Sammenligningen av den årlige dødelighetsrisikoen (Tabell 12) med registerdata tyder imidlertid på at den best tilpassede parametriske ekstrapoleringen med stor sannsynlighet vil overestimere dødeligheten over tid hos pasientene. MSD mener at studiepopulasjonen kan forventes å ha en lavere risiko for død i forhold til populasjonen i norsk klinisk praksis. I studien var pasienter med visse komorbiditeter eller dårlig prognose (kort tid til død) ekskludert, og studiepopulasjonen hadde også tilgang på senere linjers behandlinger (f. eks. immunterapi) som ikke nødvendigvis var tilgjengelig for alle pasienter som inngår i registrene. MSD valgte derfor å bruke:

1. overlevelse fra KN 407 det første året

2. overlevelse for årene 2-5 basert på **Kreftregisteret** med forventningsforholdet (hasardratio) mellom pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og kjemoterapi alene og

3. langtidsoverlevelse fra det amerikanske **SEER**-register fra år 6 og utover (likt for begge armene)

Punkt 2 og 3 er basert på betingede årlige dødelighetsrater, beregnet for pasientene som overlevde til det gitte året. Figur 10 viser langvarig ekstrapolering av OS når dødelighetsrisiko fra registrene brukes.

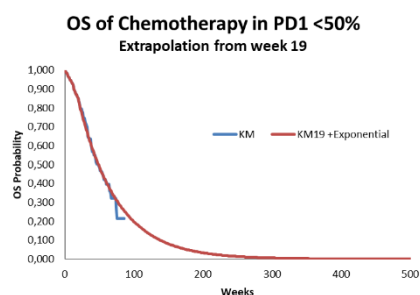
Kreftregisteret er et nært komplett populasjonsbasert register, der alle med en kreftrelatert ICD kode blir registrert. Datauttrekket omfattet 3176 pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC fulgt fra det andre året etter diagnose (fra 1992-2014), iht. at data for det første året i modellen er hentet fra KN 407. ICD-O kodene som ble benyttet i kreftregisteruttrekket er de samme ICD-O kodene som er benyttet for inklusjon i KN 407. Gjennomsnittlig tid fra diagnose til randomisering var to måneder i KN 407. For å matche mot dette benyttes data fra Kreftregisteret to måneder etter diagnose.

SEER står for *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, og er et program initiert av the National Cancer Institute i USA. SEER har samlet data fra populasjonsbaserte registerdata i 9 stater i USA for alle nye krefttilfeller siden 1. januar 1973, inkludert overlevelse hos disse. Populasjonen i SEER utgjør 26% av populasjonen i USA. Data for perioden 1992-2014 for pasienter med metastatisk NSCLC med plateepitel histologi var inkludert. Etersom pasientene i KN 407 var inkludert gjennomsnittlig 2 måneder etter diagnostidspunkt, har man analysert overlevelse fra 2 måneder etter diagnose for pasientene i SEER registeret. Data fra 2010 til 2014 ble benyttet for dødelighetsratene for oppfølgingsårene 2-5, og data fra år 2000 til 2014 ble benyttet for årene 6-9 og data fra 1992-2014 ble benyttet for årene 10-13. Det fantes ikke nok pasienter utover 13 år for å beregne stabile estimater for overlevelse.

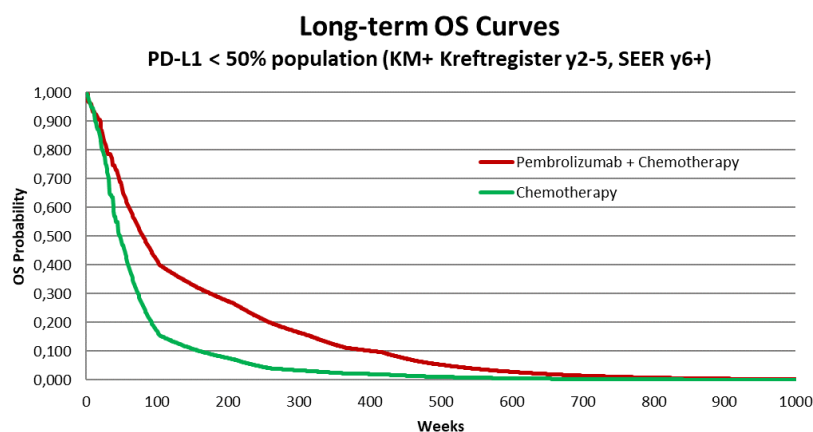
Tabell 12 Årlig dødelighetsrisiko for kjemoterapiarmen når ekstrapolert med en eksponentiell funksjon (koblet fra uke 19, ITT-populasjon) sammenlignet med Kreftregisteret- og SEER-data.

| Year | Annual Mortality Risk | | |
|------|--------------------------|---|--|
| | Parametric Extrapolation | Norwegian Mortality Data from the Cancer Registry | Mortality data from the SEER* database |
| 2 | 58.1% | 67.1% | 54.3% |
| 3 | 58.1% | 33.3% | 41.2% |
| 4 | 58.1% | 30.6% | 22.5% |
| 5 | 58.1% | 44.0% | 21.9% |
| 6 | 58.1% | 21.6% | 19.7% |
| 7 | 58.1% | 27.6% | 16.4% |
| 8 | 58.1% | 14.3% | 16.0% |
| 9 | 58.1% | 33.3% | 12.9% |
| 10 | 58.1% | 28.1% | 11.9% |
| 11 | 58.1% | 28.1% | 16.9% |
| 12 | 58.1% | 28.1% | 8.0% |
| 13 | 58.1% | 28.1% | 9.9% |

* Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)



Figur 9 Visuell tilpasning av eksponentiell funksjon til KM-data (PD-L1 <50% populasjon).



Figur 10 MSD basecase for modellering av OS i PD-L1<50% populasjonen; bruk av KM-data i år 1, fulgt av dødelighetsrisiko for kjemoterapiarm fra Kreftregister i årene 2-5 (med relativ risiko på 0,58 for pembrolizumab + kjemoterapiarm) og dødelighetsrisiko fra SEER for begge armer i år 6 og utover.

Totalt 75 pasienter (75/281; 26,7%) randomisert til kontrollarmen krysset over til pembrolizumab monoterapi etter sykdomsprogresjon (bekreftet av BICR) i KN 407. Ytterligere 14 pasienter (5,0%) fra kontrollarmen fikk en sjekkpunktinhibitor utenfor studien (pembrolizumab, atezolizumab eller nivolumab). Dette resulterte i en effektiv overkrysningsrate på 31,7% (89/281) i kontrollarmen i ITT-populasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

ToT og PFS

Legemiddelverket aksepterer separat modellering av legemiddelkostnader (basert på ToT) og effekt (basert på PFS).

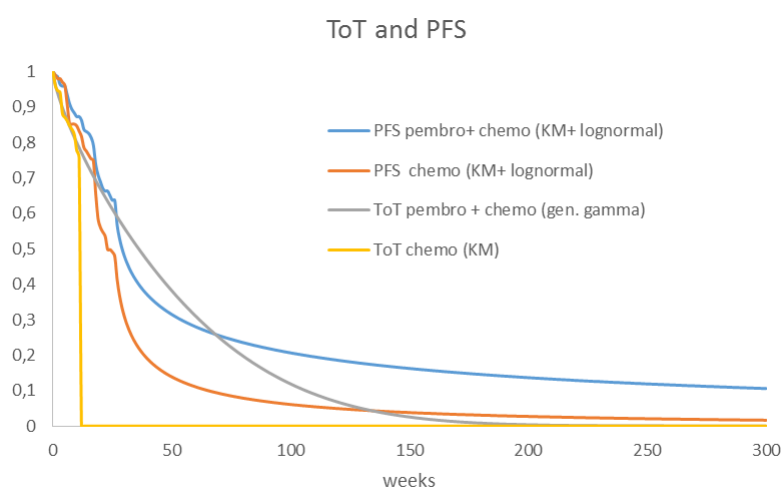
For ekstrapolering av ToT for pembrolizumab-armen støttes valget av generalisert gammadistribusjonen. Siden pasienter sluttet med kjemoterapi etter 12 uker, var det ikke nødvendig å bruke en parametrisk funksjon på KM-data.

For ekstrapolering av PFS foreslår MSD å bruke KM-data frem til uke 26, etterfulgt av en parametrisk hale (*piecewise* modell). Legemiddelverket undersøkte om en synlig endring i hasard kunne observeres fra uke 26. MSD har kun gitt Chow-testplott og kumulativ hasard plott for ITT-populasjonen. Disse plotene viser at det er endringer i stigningstallet i PFS-hasardfunksjonen rundt uke 26. Inspeksjon av KM overlevelsesdata for PD-L1 <50% populasjonen viser også at formen endres rundt den tiden. KM-kurvene fra datakutt 9. mai 2019 bekrefter at stigningstallet for PFS er mindre fra 6 måneder. Legemiddelverket har forsøkt å tilpasse parametriske funksjoner til alle KM-data (ikke vist) og konkluderer også med at den visuelle passformen er dårlig.

Hoved begrensningen med en *piecewise* modell er at den er koblet på en del av en KM-kurve, og at den derfor ikke bruker den fulle informasjonen fra studien. I uke 26 var det mindre enn 97 pasienter med risiko i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og mindre enn 75 pasienter med risiko i kjemoterapiarmen

(datakutt april 2018). Det var 55,1% av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 69% i kjemoterapiarmen som hadde opplevd en hendelse (progresjon eller død) på dette tidspunktet, noe som indikerer at dataene er rimelig modne. Som visualisert i Figur 1, er de sensurerte hendelsene jevnt fordelt over kurven, og oppfølgingstiden virker rimelig for å kunne fange formen på overlevelseskurvene. Totalt sett er Legemiddelverket enig i at KM-data fra 26 ukers oppfølgingstid gir mulighet for ekstrapolering av PFS.

MSD valgte lognormale funksjoner (2. beste matematiske passform) for begge armer, fordi generalisert gamma (1. beste matematiske passform) overvurderte PFS. Legemiddelverket er enig i at lognormal gir en bedre visuell passform. Validering mot lengre oppfølgingsdata (datakutt 9. mai 2019) bekrefter at valget av lognormal er rimelig. Ekstrapoleringen av ToT og PFS er presentert i Figur 11.



Figur 11 Ekstrapolering av ToT og PFS, PD-L1 <50% populasjon. Legemiddelverkets hovedanalyse.

OS

OS data i modellen basert på datakutt 3. april 2018 fra KN 407 var umodne. Ved dette tidspunktet var 69,7% av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 56,2% i kjemoterapiarmen sensurert (PD-L1 <50% populasjon), og median oppfølgingstid var bare 7,8 måneder. Legemiddelverket mener at usikkerheten i OS-ekstrapoleringen ville bli betydelig redusert hvis MSD hadde oppdatert modellen med resultatene fra seneste datakutt (9. mai 2019). Med de oppdaterte dataene var oppfølgingstiden på 14,3 måneder betydelig lengre, og sensurandelen sank også betydelig (38,9% for pembrolizumab + kjemoterapi og 27,1% for kjemoterapi, PD-L1 <50% populasjon). Et annet viktig poeng er at resultatene fra det siste datakuttet viser en mindre behandlingseffekt av pembrolizumab + kjemoterapi mot kjemoterapi (hasardratio (HR) på [redacted] sammenlignet med resultatene brukt i innsendt modell (0,58 (0,42, 0,82)). Bruken av HR for tolkning av effekt er bare veiledende ettersom antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene ikke ble oppfylt for den tidligere datakuttet.

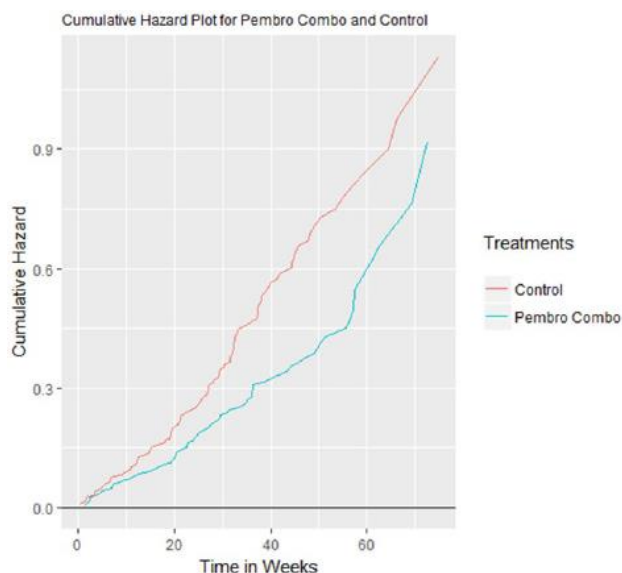
Til tross for Legemiddelverkets forespørsel, var MSD motvillig til å oppdatere modellen på grunn av antatt tidsbruk for MSD. Legemiddelverket har brukt resultatene fra det siste datakuttet for å validere modellresultatene, men understreker at en slik tilnærming ikke er ideell, og at oppdatert modell ville være å foretrekke. Basert på endringen i HR, mener Legemiddelverket at modellen sannsynligvis overvurderer behandlingseffekten av pembrolizumab + kjemoterapi og at IKER ville være høyere hvis resultatene fra nyere data ble brukt, isolert sett. På grunn av umodne OS data blir usikkerheten til resultatene rangert som høy.

MSD har brukt registerdata som direkte input for langtidsoverlevelse i modellen. Legemiddelverket godtar normalt ikke registerdata som en direkte kilde til effektdata, og bruker heller disse dataene for å validere parameterne i modellen. I den nåværende situasjonen er dataene fra SEER og Kreftregister ikke spesifikke for den aktuelle populasjonen i denne metodevurderingen, dvs. pasienter med PD-L1 <50%. Fire nylige metaanalyser sitert av MSD, viser at prognose varierer etter PD-L1 ekspresjonsstatus (12-14). I tillegg, som påpekt av MSD, forventes overlevelsen i studien å være forskjellig fra overlevelse i registrene på grunn av inklusjonsskriterier og tilgjengeligheten av nyere behandlinger i 2. linje i studien. Det er heller ikke mulig å skille ut pasienter inkludert i registrene som har deltatt i kliniske studier, og dermed har fått en annen behandling. Videre mangler vi informasjon om fordelingen av prognostiske og effektmodifiserende faktorer i registrene for å kunne bedømme hensiktsmessigheten av å bruke registerresultatene som om pasientene ble inkludert i KN 407. Til slutt, ved tilnærmingen til MSD antas en konstant behandlingseffekt (modellert som en relativ risiko på 0,58 basert på KM-data for måned 7-12) mellom behandlingsarmene i årene 2-5 når Kreftregister-data brukes. MSD har ikke gitt en tilstrekkelig begrunnelse for antakelsen om konstant behandlingseffekt opp til 5 år. MSD viser til at det i KN 010 ble observert en vedvarende klinisk overlevelsesgevinst i minst 3 år (MSD data on file). KN 010 var en fase 2/3 studie av pembrolizumab (2 mg/kg eller 10mg/kg) eller docetaxel i tidligere behandlet PD-L1 positiv NSCLC (15). Legemiddelverket mener at en konstant behandlingseffekt er usannsynlig siden PD-L1 / PD-1-hemmere er tilgjengelige i andrelinje for pasientene i kjemoterapi-armen. Tilnærmingen til MSD vil dermed overestimere effekten av 1. linje pembrolizumab på den totale overlevelsen.

Legemiddelverket har sammenlignet MSD sine basecase resultater, basert på bruk av registerdata, med resultater fra KN 407 basert på datakutt fra mai 2019. Den modellerte overlevelsen er overvurdert for pembrolizumab + kjemoterapiarmen (36% mot 30% overlevelse observert i KN 407 i uke 130), mens overlevelsen i kjemoterapiarmen er undervurdert (12,6% mot rundt 16-20% overlevelse observert i KN 407 i uke 130). Modelltilnærmingen til MSD overvurderer altså overlevelsesgevinsten av pembrolizumab vs. kjemoterapi, og resulterer dermed i en lavere IKER, isolert sett.

Legemiddelverket har derfor undersøkt bruken av parametriske funksjoner for ekstrapolering av OS. I en sensitivitetanalyse valgte MSD å tilpasse eksponentiell funksjon til KM-data fra uke 19 i begge armer på grunn av endring av hasard rate i kjemoterapiarmen ved dette tidspunktet. Legemiddelverket er uenig i at det er grunnlag for å koble en *piecewise* modell basert på uke 19 for pembrolizumab + kjemoterapiarmen, da kumulativ hasard plott (kun presentert for ITT populasjonen) ikke støtter dette (Figur 12). I tillegg er KM dataene for umodne til at en parametrisk funksjon kun kan kobles på en del av kurven. Legemiddelverket mener videre at eksponentiell funksjon med konstant hasard rate ikke er passende

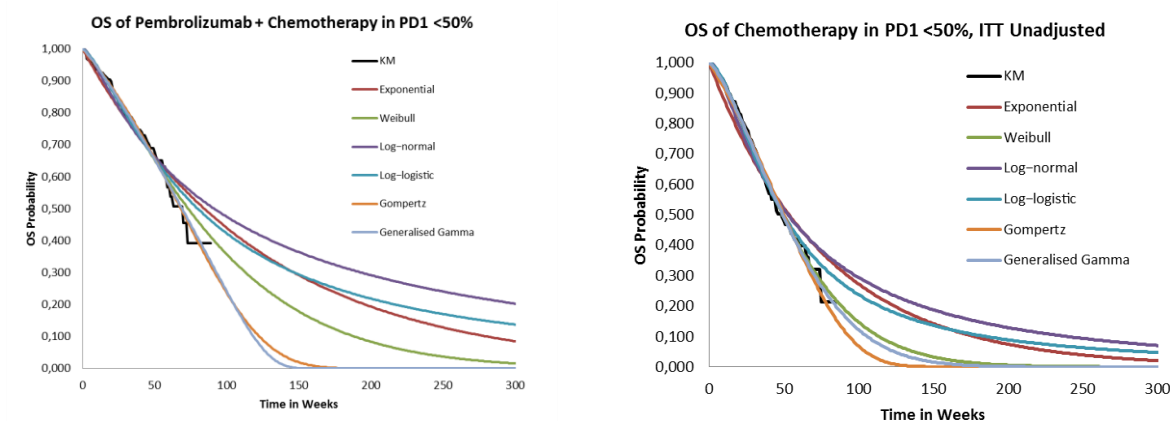
ettersom registerdata indikerer at hasarden avtar over tid (Tabell 12). Legemiddelverket har følgelig vurdert tilpasningen av fullparametriske funksjoner til KM data.



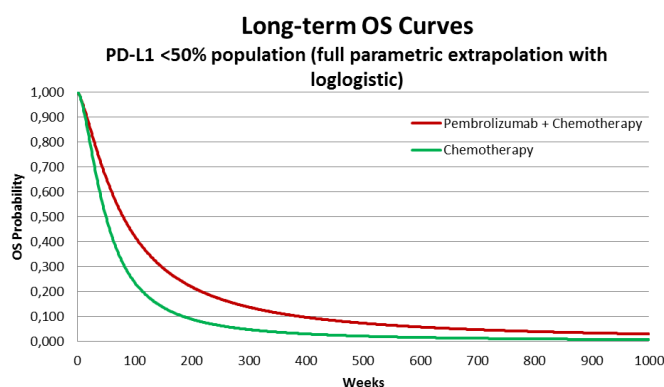
Figur 12 Kumulativ hasard plott for OS (ITT populasjon)

OS data med datakutt april 2018 er umodne, og resulterte i parametriske funksjoner med bred spredning i mulige langtids ekstrapoleringer (Figur 13). Den visuelle tilpasningen til KM dataene var dårlig, og valget av den best tilpassede funksjonen kunne ikke baseres på denne. I stedet brukte Legemiddelverket OS dataene fra det nyeste datakuttet fra mai 2019 for å veilede valget av funksjon.

Ekstrapolering med loglogistisk funksjon resulterte i en kumulativ sannsynlighet for overlevelse på 34% etter 130 uker i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 17% for kjemoterapiarmen, noe som ligger mye nærmere de empiriske KM dataene fra KN 407 enn i analysen til MSD hvor det ble brukt registerdata. OS er mer optimistisk i begge armer (Figur 14) enn i MSDs basecase (Figur 10), men siden PD-L1 / PD-1-antagonister er tilgjengelig i 2.linje, anser Legemiddelverket disse anslagene som plausible. De nylige resultatene for monoterapi med pembrolizumab gitt til behandlingsnaive NSCLC-pasienter (studie KN 001) viser en 5-års overlevelse på 23% (15,7% for PD-L1 1-49% populasjonen) (16). Hos pasienter som fikk pembrolizumab etter progresjon på kjemoterapi i KN 001, var 5-års overlevelsen 15,5% (12,6% for TPS 1-49%, 3,5% for TPS <1%).



Figur 13 Tilpassing av fulle parametriske funksjoner til OS KM-data, PD-L1 <50% populasjon.



Figur 14 Langsiktige OS projeksjoner med Legemiddelverkets foretrukne ekstrapoleringstilnærming, PD-L1<50% populasjon.

I KN 407 fikk 31,7% av kjemoterapi-pasientene en sjekkpunktinhibitor etter progresjon (ITT populasjon). MSD har derfor levert en rekke sensitivitetsanalyser med ulike metoder for justering av behandlingsbytte. Sjekkpunktinhibitorer er tilgjengelig i 2.linje i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket har ikke undersøkt disse metodene ytterligere. Legemiddelverket mener behandlingsbytte gjenspeiler norsk klinisk praksis og at det derfor ikke er nødvendig å justere for dette.

Sammendrag av vurdering av effekt

Oppsummert godtar Legemiddelverket separat modellering av legemiddelkostnader (basert på ToT) og effekt (basert på PFS og OS). For ekstrapolering av ToT for pembrolizumabarmen støttes valget av generalisert gammadistribusjonen. Siden pasienter sluttet med kjemoterapi etter 12 uker, var det ikke nødvendig å bruke en parametriske funksjon på KM-data. For PFS aksepteres valget om å bruke KM data fram til uke 26 i begge armer, og deretter en parametriske hale med lognormal funksjon.

Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Krefregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon. For å unngå urealistiske

ekstrapoleringer der PFS overlevelse er større enn OS, ble PFS kurven begrenset med OS kurven i modellen (dvs. sannsynligheten for progresjon var lik eller større enn sannsynligheten for død).

Legemiddelverket mener at bruk av umodne OS data fra datakutt april 2018 er en vesentlig begrensning i denne vurderingen, gitt at mer modne data fra datakutt mai 2019 er tilgjengelig. Legemiddelverket brukte de oppdaterte dataene til å validere OS projeksjoner i modellen, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i modellen kan være for optimistisk.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad, i KN407 var anemi, alopesi, nøytropeni, trombocytopeni og diaré. Nesten alle pasientene opplevde én eller flere bivirkninger, henholdsvis 98,2 % og 97,9 % i intervensjons- og komparatorarmen. For alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere, var det henholdsvis 69,8 % og 68,2 % som opplevde én eller flere hendelser.

Innsendt helseøkonomisk modell

MSD har valgt å inkludere bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt med en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere. I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter råd fra kliniker (kjent og relevant bivirkning assosiert med pembrolizumab), se Tabell 13. MSD har antatt at bivirkninger av lavere alvorlighetsgrad vil ha en neglisjerbar innvirkning på modellresultatene. De inkluderte bivirkningene har kun innvirkning på kostnadene, da nyttetap er inkorporert i nyttevektene tilknyttet helsestadiene, se kapittel 3.4.3 for nærmere informasjon om dette.

Tabell 13 Andel pasienter som fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN 407 (kilde: MSD)

| Adverse event | Pembrolizumab + Chemotherapy (KN407) | Chemotherapy (KN407) |
|--------------------------------|--|-------------------------|
| % of Patients with Grade 3+ AE | | |
| Anaemia | 15.5% | 20.4% |
| Febrile neutropenia | 5.4% | 3.9% |
| Neutropenia | 22.7% | 24.6% |
| Neutrophil Count Decreased | 6.1% | 8.6% |
| Pneumonia | 6.5% | 6.1% |
| Pneumonitis | 2.5% | 0.4% |
| Thrombocytopenia | 6.8% | 6.4% |

Legemiddelverkets vurdering

Det er gjort en rekke forenklinger i modellen. Kun bivirkninger av grad 3 eller høyere og som var rapportert av minst 5 % av pasientene ble inkludert i analysen. I tillegg hadde det vært ønskelig med frekvensdata og ikke kun andelen av pasientene som opplevde en bivirkning. Bivirkninger har imidlertid liten innvirkning på modellresultatene, og Legemiddelverket aksepterer derfor de forenklingene MSD har gjort. Det presiseres at bivirkningene i denne metodevurderingen ikke er fullt ut validerte, og at det må gjøres nye vurderinger ved eventuelle framtidige metodevurderinger av pembrolizumab mot NSCLC.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon og modellering av bivirkninger i analysen.

3.4.3 Helsenytt

Innsendt dokumentasjon og innsendt modell

Helserelatert livskvalitet ble målt med EQ-5D-3L og EORTC-QLQ-C30 i studien KN 407. EQ-5D ble målt i alle de første 7 behandlingssykluser, deretter hver tredje syklus til 48 uker så lenge behandlingen varte. EQ-5D ble også samlet inn ved seponering, og på 30-dagers oppfølgingsbesøk.

Nyttevektene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er hentet direkte fra KN 407. I modellen kan man velge om man ønsker å bruke samlede nyttevekter eller armspesifikke nyttevekter. MSD bruker samlede nyttevekter i sin basecase som utgangspunkt i beregningen av helsenytt i modellen.

MSD presenterer videre tre tilnærminger til å beregne nyttevekter: (1) Progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand (MSD sin basecase), (2) progresjonsbaserte nyttevekter, og (3) nyttevekter som er basert på tid-til-død.

- 1) I den første tilnærmingen inkluderes nyttetap for grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand (se Tabell 13 for en oversikt over bivirkningene opplevd i KN 407). Denne tilnærmingen bruker MSD i sin basecase. Nyttetapet knyttet til å oppleve grad 3+ bivirkninger ble beregnet basert på gjennomsnittlig EQ-5D skår for alle tidspunkt der pasientene i KN 407 rapporterte at de opplevde bivirkninger, minus gjennomsnittlig EQ-5D skår ved de tidspunkt der de ikke opplevde grad 3+ bivirkninger. Gjennomsnittlig varighet av grad 3+ bivirkninger var 41.4 dager i KN407.
- 2) I den andre tilnærmingen benyttes det nyttevekter som er basert på gjennomsnittlig EQ-5D skår for progresjonsfri (PF) og progrediert (PD) helsetilstand uten å justere for bivirkninger. Denne tilnærmingen ble anvendt i en scenarioanalyse av MSD. Alle EQ-5D målingene i KN 407 før sykdomsprogresjon er brukt til å beregne nyttevekter til PF, alle målingene etter progresjon for å beregne PD nyttevektene.
- 3) Den tredje tilnærmingen, tid-til-død tilnærmingen, gjenspeiler nedgangen i kreftpasienters livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden. Denne tilnærmingen ble anvendt i en scenarioanalyse av MSD.

I den helseøkonomiske modellen har MSD brukt den første tilnærmingen: Progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand. Uten justering for bivirkninger er nyttevektene i begge armer 0,768 i PF og 0,675 i PD (Tabell 14). Nyttetapet som er beregnet samlet for alle pasientene i begge armer som opplever grad 3+ bivirkninger er 0,072.

Tabell 14 Nytttevektene som er brukt i MSD sin basecase

| | Pembrolizumab + Chemotherapy | Chemotherapy |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Progression-Free w/o Grade 3+ AEs | 0,786 | 0,786 |
| Disutility of Grade 3+ AEs | 0,072 | 0,072 |
| Progressive Disease | 0,675 | 0,675 |

Forskjellige tariffen er brukt for å verdsette livskvalitetsdata i MSD sin basecase: US-tariff for pasienter som ble rekruttert i USA (17), UK-tariffen for pasienter fra UK (18), og EU-tariffen for alle andre pasienter som var med i studien (19).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i flere tidligere metodevurderinger vurdert bruken av samlede nyttevekter som er beregnet på enten gjenværende levetid (tid-til-død) versus nyttevekter basert på sykdomsprogresjon (20) (11). I tråd med tidligere metodevurderinger bruker Legemiddelverket i sin hovedanalyse samlede nyttevekter i PF og PD. For pasienter i progresjonsfri helsetilstand brukes det progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger.

Legemiddelverkets retningslinjer krever bruk av UK-tariffen. Derfor godkjenner Legemiddelverket ikke bruk av US- og EU-tariffene som MSD har brukt i sin basecase. Legemiddelverket anvender derfor UK tariff for alle pasientene. Når det kommer til helsenytte er dette den eneste forskjellen til MSD sin basecase. Nytttevektene som Legemiddelverket har brukt i sin analyse vises i Tabell 15.

Tabell 15 Nytttevekter som Legemiddelverket har brukt i sin hovedanalyse

| | Pembrolizumab + Chemotherapy | Chemotherapy |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Progression-Free w/o Grade 3+ AEs | 0,792 | 0,792 |
| Disutility of Grade 3+ AEs | 0,076 | 0,076 |
| Progressive Disease | 0,657 | 0,657 |

Legemiddelverket ville gjerne ha brukt armspesifikke nyttetap for å justere for grad 3+ bivirkninger. I modellen fra MSD er det ikke mulig å basere beregningen av nyttevektene på samlede nyttevekter og samtidig korrigere med nyttetapet som er spesifikk for hver behandlingsarm. Tabell 16 viser forskjell mellom samlet og armspesifikk nyttetap. Innvirkningen på IKER er minimalt og Legemiddelverket har derfor brukt samlede nyttevekter som MSD har gjort i sin basecase.

Tabell 16 Nyttetap for grad 3+ bivirkninger basert på samlede og armspesifikke nyttevekter

| Average disutility per patient due to grade 3+ AEs | Pembrolizumab + Chemotherapy | Chemotherapy |
|--|------------------------------|--------------|
| Samlede nyttevekter | 0,0056 | 0,0061 |
| Armspesifikke nyttevekter | 0,0070 | 0,0044 |

Legemiddelverket kan ikke se at nyttevektene har blitt aldersjustert i innsendt modell fra MSD slik det kreves i retningslinjene. Siden aldersjusteringen har lite å si når pasientene i modellen har kort forventet levetid, godtar Legemiddelverket ikke-aldersjusterte nyttevekter i denne saken.

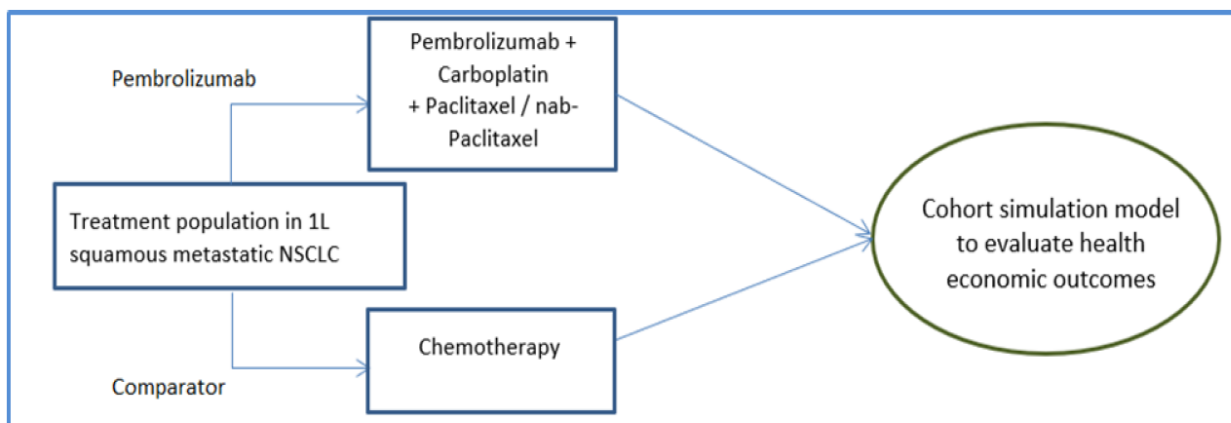
4 ØKONOMISK ANALYSE

I innsendt analyse fra MSD sammenliknes pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel med karboplatin og vinorelbin i en kostnad per QALY-analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

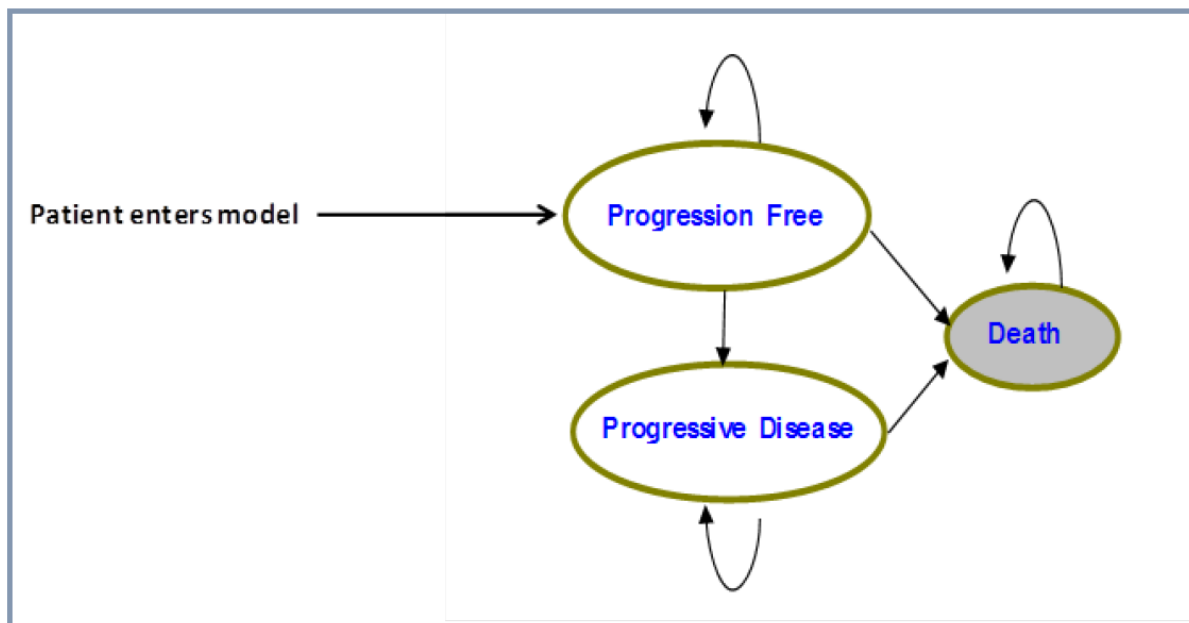
Modellbeskrivelse

MSD bruker en "partitioned survival approach" i sin helseøkonomiske modell til å estimere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnaden per oppnådd leveår (LY). Den viktigste datakilden til modellen er studien KN 407. Den helseøkonomiske analysen er illustrert i Figur 15.



Figur 15 Illustrasjon av den helseøkonomiske analysen

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene, og strukturen likner på strukturer for tilsvarende sykdomsområder som Legemiddelverket har metodevurdert tidligere.



Figur 16 Modellstruktur

Modellen baserer seg på tre ulike helsestadier (Figur 16):

- Progresjonsfritt stadium – stadiet pasientene går inn i modellen. Pasientene blir i dette stadiet så lenge de ikke opplever progresjon av sykdommen eller død.
- Progresjonsstadium – stadiet pasienter som har progrediert flyttes til. Det er ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientene kan bli værende i progresjonsstadiet over tid eller dø.
- Død

Denne typen «partitioned survival»-modell bruker direkte estimat på hvor mange pasienter som til enhver tid er i de ulike stadiene, i motsetning til en Markov modell, som baserer seg på overgangssannsynligheter. Kostnader og nyttevekter knyttes til hvert stadium. Det benyttes en sykluslengde på 1 uke.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener modellstrukturen er egnet for å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med bare kjemoterapi til behandling av pasienter med NSCLC i førstelinje. Modellstrukturen og tilnærmingen til problemstillingen er logisk og i tråd med tidligere metodevurderinger.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har en form for utvidet helsetjenesteperspektiv. Diskonteringsraten for kostnader og helsegevinster er 4 % per år. MSD benytter en tidshorisont på 20 år i hovedanalysen. MSD mener dette er

rimelig gitt at bare svært få pasientene er estimert til å være i live i modellen etter 20 år. Det er også mulig å velge andre tidshorisonter for å vurdere hvordan dette påvirker kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar en tidshorisont på 20 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene (eks. mva) i MSD sin basecase er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase.

Pembrolizumab administreres i en flat dose på 200 mg en gang hver tredje uke. Godkjent maksimalpris (AUP) for pembrolizumab er 30 375 NOK (eks mva) per 100 mg hetteglass. Listepriisen for en dose på 200 mg er dermed 60 899 NOK (Tabell 17). MSD antar ingen svinn for pembrolizumab.

Antall hetteglass per syklus for karboplatin og vinorelbin er hentet fra KN 407 kombinert med en algoritme. Modellen til MSD inkluderer kostnader for karboplatin (1 985 NOK per 400 mg) og vinorelbin (669 NOK per 25mg/m²). MSD antar 100% deling av hetteglass og ingen svinn for disse legemidlene. Legemiddelkostnadene er oppsummert i Tabell 17.

Tabell 17 Legemiddelkostnader per dose (AUP, eks mva)

| Legemiddel | Dosering i modellen | Kostnader per Dose (i NOK) |
|--------------------|--|-----------------------------|
| Karboplatin | 400 mg | 1 985 |
| Vinorelbine (IV) | 25 mg/m ² | 669 |
| Vinorelbine (Oral) | 60 mg/m ² | 1 274 |
| Paklitaxel | 200 mg/ m ² (ifølge KN407 og innsendte dokumentasjon fra MSD) | 10 831 |
| Pembrolizumab | 200 mg | 60 751 |

Tabell 18 viser etterlevelse av de ulike behandlingsalternativene som ble gitt i KN 407.

Tabell 18 Etterlevelse av behandling hos pasientene Antall hetteglass per syklus i KN 407

| Treatment regimen | Actual vs. Expected |
|---|---------------------|
| Pembrolizumab as a component of combination therapy | 93.5% |
| Carboplatin + nab-Paclitaxel | 97.1% |
| Carboplatin + Paclitaxel | 98.8% |

Behandlingen med pembrolizumab skal avsluttes etter 35 uker med kontinuerlig behandling og behandling med karboplatin + paklitaxel etter 12 uker (fire 3 ukers sykler). Behandlingsvarighet er basert på KN 407 og deretter på parametrisk ekstrapolering, se 3.4.1.

Kostnader for premedisinering ved kjemoterapi er tatt med i modellen.

Administrasjons- og monitoreringskostnader

Kostnader knyttet til administrasjon av en intravenøs infusjon er antatt til å være 1 391 NOK per infusjon basert på en fullstendig metodevurdering av Kunnskapssenteret fra Pike og kolleger (21), inflasjonsjustert til 2017.

Kostnader for PD-L1 testing er ikke inkludert siden dette er en standard test for alle ny-diagnostiserte pasienter med NSCLC.

Administrasjons- og monitoreringskostnader for helsestadiene progresjonsfri og progrediert er basert på tidligere metodevurderinger for pembrolizumab til behandling av NSCLC (11, 20) supplert med informasjon fra kliniske eksperter. Relevante DRG koder er hentet fra regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF) fra 2018 (22).

Kostnaden per uke for progresjonsfritt stadium i år 1 og 2 er satt til 1 304 NOK, mens kostnaden i år 3 er satt til 565 NOK per 3 måneder og i år 4 og 5 til 390 NOK per 6 måneder (

Tabell 19). Ingen kostnader er lagt inn i modellen fra år 6 og utover. Kostnader per uke som benyttes i progresjonsfritt stadium i den helseøkonomiske analysen er vist i

Tabell 19.

Tabell 19 Ressursbruk og enhetskostnader i progresjonsfri helsetilstand

| Cost elements progression-free phase | Share of patients | Frequency | Cost per unit (in kr) | Cost per week (cycle) year 1 and 2 | Year 3 (assume frequency reduced to every 3 months) (in kr) | Year 4-5 (assume frequency reduced to every 6 months) (in kr) | References |
|--|-------------------|---------------|-----------------------|------------------------------------|---|---|--|
| "Medical specialist visit. ""DRG 904C Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum."" Weight 0.052" | 100% | every 3 weeks | 2,258 | 753 | 174 | 87 | Expert Input, April 2018 |
| "CT Torax Estimate for CT Caput from ""Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)"" at OUS. Every 9 weeks (NLCG)" | 100% | every 9 weeks | 1,800 | 200 | 138 | 69 | Frønsdal et al, 2016 (40) |
| Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 100% | every 3 weeks | 108 | 36 | 8 | 4 | Blood tests in connection with public visits. Prices 701a, 108kr |
| Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 100% | every 3 weeks | 108 | 36 | 8 | 4 | General Practitioner |
| Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 100% | every 3 weeks | 108 | 36 | 8 | 4 | General Practitioner |
| T3, FTH, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR | 100% | every 6 weeks | 168 | 28 | 13 | 6 | General Practitioner |
| MR Caput only if suspicion of brain metastases. Estimate from "Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)" at OUS. | 10% | 1 time | 5,250 | 10 | 10 | 10 | Frønsdal et al, 2016 (40) <small>Error! Bookmark not defined.</small> |
| "Hospitalization: DRG 82 Svulster i åndedrettssystemet. Vekt 1,227" | 10% | 2 times | 53,286 | 205 | 205 | 205 | Expert Input, April 2018 |
| Progression-free state cost per week | | | | 1,304 | 565 | 390 | |

Kostnader per uke som benyttes i progrediert stadium i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 20. Den gjennomsnittlige kostnaden per uke i progrediert helsestadium er satt til 1 750 NOK for begge behandlingsarmene. Denne kostnaden er antatt å være den samme i alle årene.

Tabell 20 Ressursbruk og enhetskostnader i progrediert helsetilstand

| Cost elements progression-free phase | Share of patients | Frequency | Cost per unit (in kr) | week (cycle) (in kr) | References |
|--|-------------------|---------------|-----------------------|----------------------|--|
| "Medical specialist visit. ""DRG 904C Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum."" Weight 0.052" | 50% | every 8 weeks | 2,258 | 141 | Expert Input, April 2018 |
| "CT Torax, Estimate for CT Caput from ""Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)"" at OUS. Every 9 weeks (NLCG)" | 60% | 1 time | 1,800 | 21 | Frønsdal et al, 2016 (40) |
| Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 60% | every 3 weeks | 108 | 22 | Blood tests in connection with public visits. Prices 701a, 108kr |
| Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 60% | every 3 weeks | 108 | 22 | General Practitioner |
| Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR | 60% | every 3 weeks | 108 | 22 | General Practitioner |
| T3, FTH, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR | 60% | every 6 weeks | 168 | 17 | General Practitioner |
| MR Caput only if suspicion of brain metastases. Estimate from "Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)" at OUS. | 20% | 1 time | 5,250 | 20 | Frønsdal et al, 2016 (40) |
| "Radiation Therapy Visits: DRG 851D Poliklinisk ekstern strålebehandling ved lungekreft. Weight 0.034" | 40% | 10 days | 1,477 | 114 | Expert Input, April 2018 |
| "Palliative day care: DRG 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter. Weight 0.099" | 10% | every 3 weeks | 4,299 | 143 | Expert Input, April 2018 |
| "Hospitalization: DRG 82 Svulster i åndedrettsystemet. Weight 1.227" | 60% | 2 times | 53,286 | 1,230 | Expert Input, April 2018 |
| Progression-free state cost per week | | | | 1,750 | |

Kostnader til etterfølgende behandling

Varighet av etterfølgende behandling er hentet fra KN 407 og vises i Tabell 21. Kostnadene relatert til etterfølgende behandling er vist i Tabell 22. Største post er kostnadene til anti-PD1/PD-L1 legemidler i 2. linjebehandling. I modellen er kostnadene lagt inn som en engangskostnad. Engangskostnadene er vist Tabell 22 med legemiddelkostnad basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 21 Varighet (dager) til etterfølgende behandling

| Etterfølgende behandling | Pembrolizumab + kjemoterapi | Kjemoterapi |
|--|-----------------------------|-------------|
| Pasienter som bare fikk anti PD1/ PD-L1 terapi | NA | 75 |
| Pasienter som bare fikk kjemoterapi | 90 | 59 |
| Pasienter som fikk begge anti-PD1/ PD-L1 terapi og kjemoterapi | | |
| Anti-PD1/PD-L1 terapi | NA | 102 |
| Kjemoterapi | 92 | 58 |

Tabell 22 Kostnader til etterfølgende behandling

| Kostnader (i NOK) | Pembrolizumab + kjemoterapi | Kjemoterapi |
|--------------------------|-----------------------------|-------------|
| Totale kostnader | 12 709 | 89 105 |
| Legemiddelkostnader | 10 696 | 85 495 |
| Administrasjonskostnader | 2 013 | 3 609 |

Kostnader i livets slutfase

Kostnader til terminalpleie er satt til 50 981 NOK i modellen. Engangskostnaden knyttet til død er hentet fra en tidligere metodevurdering av pembrolizumab (23) og justert for inflasjon til 2017-tall basert på data fra Statistisk Sentralbyrå (SSB).

Bivirkningskostnader

Kostnader for bivirkninger er inkludert i modellen for bivirkninger av grad 3+ med en frekvens på $\geq 5\%$ fra KN 407. Basert på råd fra klinikere har MSD også inkludert kostnader for pneumonitt i modellen.

Bivirkningskostnadene er lagt inn som engangskostnad i første modellsyklus. Kostnadene som vises i Tabell 23 er gjennomsnittlige kostnader for bivirkninger av grad 3+, og relaterte monitoreringskostnader per pasient. Tabell 24 viser kostnader for bivirkninger av grad 3+ per hendelse.

Tabell 23 Modellerte kostnader knyttet til bivirkninger av grad 3+

| Adverse event | DRG Codes Applied | Cost per event (kr) |
|-----------------------------------|--|---------------------|
| Anaemia | DRG 395 Sykdommer i røde blodlegemer >17 år, vekt 1,025 (13% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (87% of pts.) | kr 12,625.39 |
| Febrile neutropenia | DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (92% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (8% of pts.) | kr 54,758.80 |
| Neutropenia | DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (8% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (92% of pts.) | kr 11,722.09 |
| Neutrophil count decreased | DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (10% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (90% of pts.) | kr 12,839.92 |
| Pneumonia | DRG 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk vekt 1,241 (91% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (9% of pts.) | kr 49,935.25 |
| Pneumonitis | DRG 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk vekt 1,241 (88% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (12% of pts.) | kr 48,139.94 |
| Thrombocytopenia | DRG 399 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk, vekt 0,879 (16% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (84% of pts.) | kr 12,771.13 |

Tabell 24 Kostnader for bivirkninger av grad 3+ per hendelse

| Treatment comparator | Total Cost Per Patient for Grade 3+ AEs |
|-------------------------------------|---|
| Pembrolizumab + Chemotherapy | kr 13,667 |
| Chemotherapy | kr 12,735 |

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar antakelsen om ingen svinn for pembrolizumab som følge av fast dosering (200 mg). Legemiddelverket godtar samme tilnærming for kjemoterapi, da dette er av mindre betydning for analysen.

Når det gjelder dosering av paklitaxel fant Legemiddelverket inkonsistent informasjon. I innsendt dokumentasjon fra MSD og i KN407 er 200 mg/m² beskrevet som brukt dose. Mens i modellen som MSD leverte er 175 mg/m² lagt inn som dose. I den norske preparatomtalen til paklitaxel er 175 mg/m² angitt (men da i kombinasjon med cisplatin). I preparatomtalen til pembrolizumab er ikke dosering angitt for paklitaxel. Legemiddelverket har valgt å ikke endre dosering av paklitaxel i modellen. Legemiddelverket vet ikke om klinikerne vil følge doseringen fra KN 407 eller preparatomtalen til paklitaxel. Dette har en neglisjerbar effekt på kostnadene i modellen.

Som etterfølgende behandling har 7% av pasientene i intervensjonsarmen i KN 407 fått immunterapi. Legemiddelverket vet ikke hvor mange dager behandlingen med immunterapi varte for disse pasientene. Det er derfor ikke mulig å ta med kostnadene som er knyttet til etterfølgende behandling med immunterapi i Legemiddelverket sin base case. Derfor underestimerer den viste IKER de faktiske kostnader i intervensjonsarmen.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadene brukt i modellen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Tabell 25 viser resultater fra MSD sin basecase med maks AUP uten mva. basert på PD-L1 < 50 %-populasjonen fra KN 407.

Tabell 25 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår fra MSD sin basecase. Basert på pasienter med PD-L1 < 50%. Per pasient. Diskonterte tall.

| | Kjemoterapi | Pembrolizumab + kjemoterapi | Differanse |
|------------------------------|-------------|--------------------------------|------------|
| Totale kostnader (NOK) | 276 087 | 1 110 819 | 834 731 |
| Totale QALYs | 0,99 | 1,95 | 0,95 |
| Totale leveår | 1,36 | 2,62 | 1,26 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 874 096 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 661 979 |

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse for PD-L1 <50% populasjonen

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse i pasienter med PD-L1 < 50 %. Forutsetningene er som i MSD sin analyse basert på pasienter med PD-L1 < 50% bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Kreftregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon
- Legemiddelverket bruker UK tariff for EQ-5D (ikke global tariff) til å verdsette livskvalitetsdata.
- Legemiddelverket har oppdatert sin hovedanalyse med maks AUP for alle legemidlene.
- Legemiddelverket velger kostnader for kombinasjonen karboplatin og paklitaksel i intervensjonsarmen for å sikre konsistens mellom effekt- og kostnadsdata i modellen.

Tabell 26 viser resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

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

| | Kjemoterapi | Pembrolizumab + kjemoterapi | Differanse |
|------------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|
| Totale kostnader (NOK) | 292 488 | 1 126 713 | 834 225 |
| Totale QALYs | 1,12 | 1,99 | 0,87 |
| Totale leveår | 1,57 | 2,66 | 1,09 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY | | | 961 895 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet leveår | | | 763 521 |

Med LIS priser er merkostnad per vunnet QALY ████████ NOK.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser for PD-L1<50% populasjonen

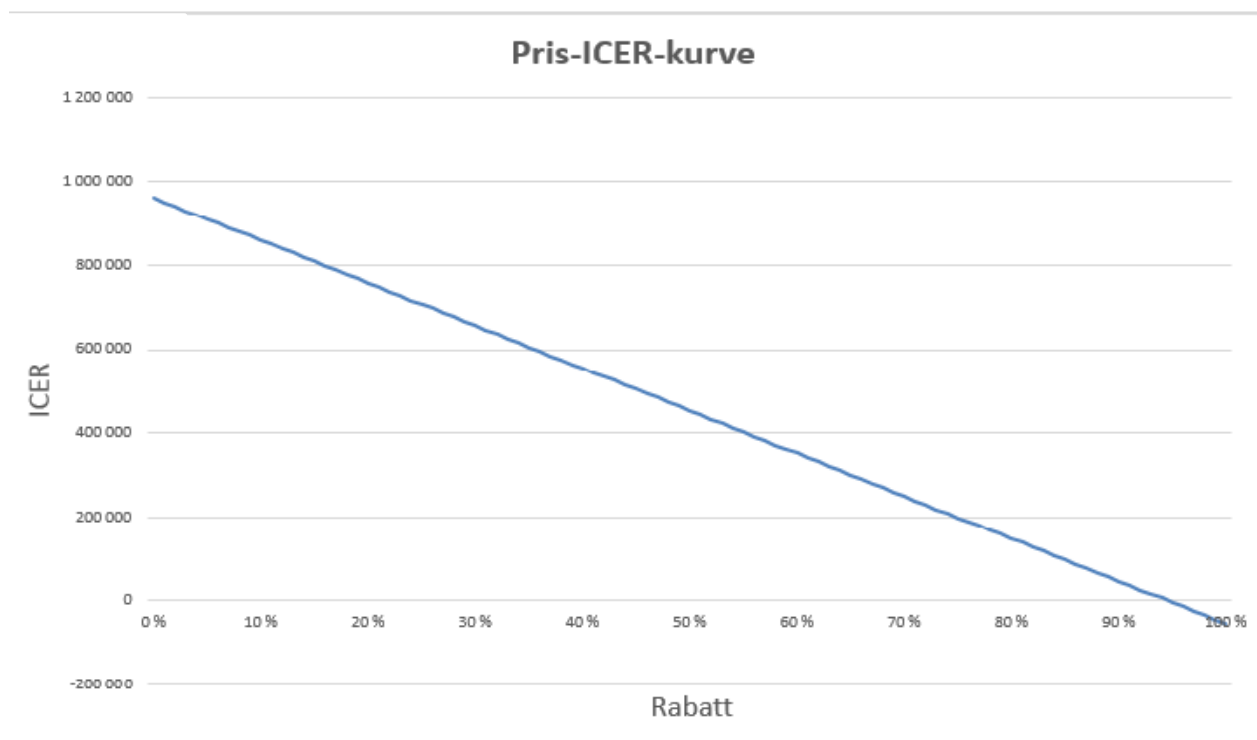
Legemiddelverket har beregnet følgende sensitivitetsanalysene. Parametere med størst innvirkning på IKER er valg av populasjon og kortere tidshorison.

| | Parametere | Legemiddelverkets hovedanalyse | Sensitivitets-analyser | IKER (NOK) |
|--|---|--------------------------------|------------------------|------------|
| | Legemiddelverkets hovedanalyse (PD-L1<50% populasjonen) | Se 4.2.2 for alle endringene | - | 961 895 |

| | | | | |
|---|--------------|--|--------------------------------------|-----------|
| 1 | Populasjon | PD-L1<50% populasjonen | ITT populasjon | 1 118 259 |
| 2 | Nyttevekter | Sammenslått for behandlingsarmene | Per behandlingsarm | 894 973 |
| 3 | Tidshorisont | 20 år | 30 år | 873 331 |
| 4 | Tidshorisont | 20 år | 10 år | 1 128 265 |
| 5 | Kostnader | Kostnader til paklitaxel i intervensjonsarmen og kostnader til vinorelbina i komparatorarm | Vinorelbinkostnader for begge armene | 926 196 |

Figur 17 viser kostnader per QALY ved ulike nivå av legemiddelprisen for pembrolizumab.

Figur 17: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris for pembrolizumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel sammenlignet med karboplatin i kombinasjon med vinorelbina:

961 895 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt på pembrolizumab og LIS-priser på de andre legemidlene (uten mva).

763 521 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).
Med LIS –priser (uten mva) ██████████ NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdata fra KN 407 viste at tillegg av pembrolizumab til karboplatin og paklitaksel ga lengre PFS og OS hos pasienter med plateepitel, metastatisk NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 %. OS data er imidlertid meget usikre. Modellen benytter umodne data fra interimanalyse 2 (datakutt april 2018). Nyere data fra april 2019 er tilgjengelig, men MSD valgte å ikke oppdatere modellen med nye data. Legemiddelverket har brukt oppdaterte data til å validere valg av parametrisering og ekstrapolering av langtidseffekter i modellen. Valg av ekstrapolering har stor innvirkning på estimert nytte av behandlingen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnader til pembrolizumab utgjør den klart største posten med hensyn til økt ressursbruk knyttet til denne metoden. Påfølgende behandling etter progresjon utgjør den nest største endringen i ressursbruk, i størrelsesorden ca. 1 tiendedel av pembrolizumab-kostnadene, i favør av intervensjonen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap på om lag 11 QALYs, basert på Kreftregisterdata som viser at gjennomsnittlig og median alder ved diagnosetidspunktet er 71 år for pasienter med plateepitel NSCLC med fjernmetastase. MSD velger å bruke alder fra studiepopulasjonen (65 år) som utgangspunkt for beregning av prognosetapet. Dette gir et absolutt prognosetap på om lag 15 QALYs. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis vil være så lav som 65 år.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er flere faktorer som bidrar til usikkerhet i analysen. Blant annet var studiepopulasjonen både yngre og i bedre allmenntilstand enn norsk populasjon. I Norge benyttes vinorelbin fremfor paklitaksel, som ble brukt i KN 407. Det er usikkert hvordan dette påvirker overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Den største usikkerheten er knyttet til langtidsoverlevelse. Modellen er basert på umodne data fra interimanalyse 2 (datakutt april 2018, median oppfølgingstid 7,8 måneder). Nyere data med lenger oppfølging og færre sensureringer er tilgjengelig (datakutt april 2019, median oppfølgingstid 14,3 måneder), men ble ikke brukt i modelleringen av langtidsoverlevelse. Legemiddelverket etterspurte en oppdatert modell basert på siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Oppdaterte data viste en mindre gunstig HR med hensyn på overlevelse, noe som kan indikere at IKER beregnet på bakgrunn av datakuttet fra april 2018 er underestimert. Legemiddelverket har brukt oppdaterte overlevelsesdata til å veilede valg av parametrisering av langtidsoverlevelse, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell og at dette er en vesentlig svakhet ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. All usikkerhet i modellen vil også gjenspeiles i budsjettvirkningene. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettvirkningene, er antall pasienter som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimert av antall pasienter vil føre til en henholdsvis for høy eller for lav beregnet budsjettvirkning.

Legemiddelverket har estimert budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og totale budsjett. Innføring av Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på henholdsvis 248 og 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettvirkningene på henholdsvis [redacted] og [redacted] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 31-03-2020

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Yvonne Anne Michel

Ania Urbaniak

Leung Ming Yu

saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/palliativ-livsforlengende>].
2. Norway CRO. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2018.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret; 2019.
4. Norsk legemiddelhåndbok. T2.2.2 Bronkialcancer [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T2.2.2/Bronkialcancer>].
5. European Medicines Agency. Preparatomtale Keytruda. 2019.
6. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Vinorelbin 2018 [
8. European Medicines Agency. Preparatomtale - Karboplatin 2018 [
9. European Medicines Agency. Preparatomtale - Paklitaksel 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4351.pdf>].
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
11. Legemiddelverk S. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft 2018.
12. Pan ZK, Ye F, Wu X, An HX, Wu JX. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(3):462-70.
13. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(4):450-6.
14. Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, et al. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) Expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(6):e515.
15. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
16. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. 2019;37(28):2518-27.
17. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJJMc. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. 2005:203-20.
18. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *J Medical care*. 1997:1095-108.

19. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. 2003;4(3):222-31.
20. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 %. . 2017.
21. Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal IvM, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, et al. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2015.
22. Helsedirektoratet. Regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF). <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-2018>; Helsedirektoratet; 2018.
23. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av malingt melanom. . 2015.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med karboplatin i kombinasjon med paklitaksel eller vinorelbin.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er den kliniske studien KN 407 og Kreftregisterdata. MSD legger til grunn en alder på 65 år, basert på KN 407. Data fra Kreftregisteret viser at gjennomsnittlig og median alder ved diagnosetidspunktet er 71 år for pasienter med plateepitel NSCLC med fjernmetastase. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at norsk klinisk praksis vil være så lavt som 65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 28 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALYs_A - P_A$

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

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

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

| | | |
|---|-------------|-----------------------|
| Alder | A | 65-71 |
| Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert) | $QALY_{SA}$ | 15,8- 11,9 |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) | P_A | 1,2 |
| Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap) | APT | 10,7- 14,6 |

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 11-15 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 28: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

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

Legemiddelverket har estimert antall pasienter aktuelle for førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 %. Legemiddelverkets estimat og metode sammenfaller i stor grad med MSD, med følgende forskjeller:

- Legemiddelverket har brukt siste utgave av Kreftregisterets årsrapport og Cancer in Norway-rapporten for å anslå antall nye lungekrefttilfeller i år 0.
- Legemiddelverket har antatt at en 2 % årlig økning i antall nye pasienter, i tråd med siste års utgaver av Cancer in Norway (mot 0 % i MSD sitt estimat)
- Andelen ikke egnet for kurativ behandling er satt til 62 %, basert på Kreftregisteret årsrapport 2018, mot MSD sitt anslag på 51 % basert på utenlandske registre

| | Andeler | År 0 | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Lungekreft ⁸ | | 3 351 | 3 415 | 3 481 | 3 547 | 3 615 | 3 685 |
| Plateepitelkarsinom ⁹ | 0,21 | 717 | 731 | 745 | 759 | 774 | 788 |
| Ikke egnet for kurativ behandling ¹⁰ | 0,62 | 445 | 453 | 462 | 471 | 480 | 489 |
| Egnet for legemiddelbehandling ¹¹ | 0,70 | 311 | 317 | 323 | 329 | 336 | 342 |
| PD-L1 < 50% ¹² | 0,73 | 228 | 233 | 237 | 242 | 246 | 251 |
| NSCLC 1. Linje | | 228 | 233 | 237 | 242 | 246 | 251 |

⁸ Cancer in Norway 2018 og 1,92 % årlig økning

⁹ Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

¹⁰ Antakelse basert på Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

¹¹ Antakelse basert på Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

¹² Basert på KN 407, PD-L1 fordeling som kalkulert av MSD

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Keytruda (pembrolizumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Keytruda tas i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|------|------|------|------|------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon | 233 | 237 | 242 | 246 | 251 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Keytruda IKKE tas i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|------|------|------|------|------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin | 233 | 237 | 242 | 246 | 251 |

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 3 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient (ekskl. administrasjonskostnader og andre kostnader), hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5. I henhold til studiedesign og nasjonale retningslinjer, er det antatt at legemiddelbehandling med pembrolizumab varer inntil 2 år.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon blir tatt i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1 | 857 080 | 262 991 | 0 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2 | | 857 080 | 262 991 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3 | | | 857 080 | 262 991 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4 | | | | 857 080 | 262 991 |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|---------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5 | | | | | 857 080 |
|---|--|--|--|--|---------|

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon IKKE blir tatt i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3 | | | 0 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4 | | | | 0 | 0 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5 | | | | | 0 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin | 129 186 | 129 186 | 129 186 | 129 186 | 129 186 |

A.1.4. Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon får refusjon | kr 199 296 167 | kr 264 267 887 | kr 269 516 032 | kr 274 680 116 | kr 279 943 148 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon ikke refundert | kr 30 039 455 | kr 30 615 029 | kr 31 201 630 | kr 31 799 472 | kr 32 408 768 |
| Budsjettvirkning av anbefaling | kr 169 256 712 | kr 233 652 858 | kr 238 314 401 | kr 242 880 644 | kr 247 534 379 |

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. Størrelsen på disse vil være avhengig av en rekke parametere som inngår i modellen (parametrisering av PFS og OS, behandlingsvarighet, enhetskostnader, osv). Disse er drøftet i rapporten. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettkonsekvensene, er antall pasienter

som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimert av pasienter vil føre til en henholdsvis for høy eller lav beregnet budsjettvirkning.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ████ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

A.1.5 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten (administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader).

A.1.6 Estimert av utgifter per pasient

Tabell 6 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda blir tatt i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1 | 975 416 | 320 466 | 27 011 | 15 503 | 10 296 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2 | | 975 416 | 320 466 | 27 011 | 15 503 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3 | | | 975 416 | 320 466 | 27 011 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4 | | | | 975 416 | 320 466 |
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5 | | | | | 975 416 |
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|--|---|---|---|---|---|

Tabell 7 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda IKKE blir tatt i bruk.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1 | 235 887 | 40 690 | 17 424 | 9 480 | 6 001 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2 | | 235 887 | 40 690 | 17 424 | 9 480 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3 | | | 235 887 | 40 690 | 17 424 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4 | | | | 235 887 | 40 690 |
| Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5 | | | | | 235 887 |

A.1.7 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 8 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Keytruda tas i bruk til aktuell indikasjon.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Keytruda tas i bruk: | kr 226 812 743 | kr 305 676 299 | kr 317 814 070 | kr 327 508 375 | kr 336 177 770 |
| Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten | kr 199 296 167 | kr 264 267 887 | kr 269 516 032 | kr 274 680 116 | kr 279 943 148 |
| Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten | 27 516 576 | 41 408 412 | 48 298 038 | 52 828 258 | 56 234 623 |
| Minus: | kr 54 850 728 | kr 65 363 242 | kr 70 667 263 | kr 74 225 597 | kr 77 043 294 |
| Keytruda tas ikke i bruk | | | | | |

| | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten | kr 30 039 455 | kr 30 615 029 | kr 31 201 630 | kr 31 799 472 | kr 32 408 768 |
| Hvorav: Andre relaterte kostnader for speslisthelsetjenesten | 24 811 273 | 34 748 213 | 39 465 633 | 42 426 125 | 44 634 526 |
| = Budsjettvirkning av anbefaling | kr 171 962 015 | kr 240 313 057 | kr 247 146 806 | kr 253 282 778 | kr 259 134 476 |

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. Størrelsen på disse vil være avhengig av en rekke parametere som inngår i modellen (parametrisering av PFS og OS, behandlingsvarighet, enhetskostnader, osv). Disse er drøftet i rapporten. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettkonsekvensene, er antall pasienter som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimerting av pasienter vil føre til en henholdsvis for høy og lav budsjettvirkning.

Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1-uttrykk < 50 %) med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, har en budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ████ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
