

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft ID2018\_125

**Oppdatering av tidligere  
helseøkonomisk vurdering**

Rapport 2 av 2

30-09-2020

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, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». 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](http://www.legemiddelverket.no)).

# INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE .....	3
1 LOGG .....	4
2 SAMMENDRAG.....	6
3 OPPDATERT HELSEØKONOMISK ANALYSE.....	10
3.1 OPPDATERTE KEYNOTE 407 DATA.....	10
3.2 PARAMETRISERING AV FORLØPSDATA.....	13
3.3 BIVIRKNINGER.....	18
3.4 ETTERFØLGENDE BEHANDLING.....	18
3.5 NYTTEVEKTER.....	20
4 OPPDATERTE HELSEØKONOMISKE RESULTATER.....	21
4.1 SCENARIOANALYSER FOR PD-L1<50% POPULASJONEN.....	23
5 OPPDATERTE BUDSJETTKONSEKVENSER.....	24
5.1 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN.....	25
5.2 BUDSJETTKONSEKVENSER TOTALT FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN.....	25
6 OPPSUMMERING .....	27
7 REFERANSER.....	29
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	30

# 1 LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	MSD Norge AS
<b>Preparat:</b>	Keytruda
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab
<b>Indikasjon:</b>	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC18
<b>Prosess</b>	
<b>Hendelse</b>	<b>Dato</b>
Oppdrag gitt	17.12.2018
Fullstendig dokumentasjonspakke Rapport 1 mottatt av Legemiddelverket	14.03.2019
Oppdatert dokumentasjonspakke med ny firma basecase mottatt av Legemiddelverket	01.07.2019
Forespørsel om oppdaterte data I	27.08.2019
Avklaring om oppdaterte data	27.09.2019
Rapport 1 ferdigstilt	31.03.2020
Beslutning i Bestillerforum RHF	27.04.2020
Ny dokumentasjonspakke Rapport 2 mottatt av Legemiddelverket	29.05.2020
Rapport 2 ferdigstilt	30.09.2020
Saksbehandlingstid Rapport 2:	124 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
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.	

Legemiddelverket fikk oppdraget ID2018\_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft 17.12.2018. Legemiddelverket mottok i utgangspunktet dokumentasjonspakken 14.03.2019. Etter samtaler med MSD, valgte de å levere en ny helseøkonomisk modell med ny basecase og tilhørende dokumentasjon. Denne ble mottatt 01.07.2019 og resulterte i metodevurderingsrapporten av 31.03.2020. Underveis i metodevurderingen har Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon fra MSD ved tre anledninger.

Legemiddelverket ba første gang om oppdatert modell med seneste datakutt fra Keynote 407 (KN 407) 27.08.2019. MSD sendte inn oppdaterte overlevelsesdata fra KN407, men ba om unntak fra å inkludere disse i oppdatert modell i sitt svar av 13.09.2019. Den 23.09.2019 etterspurte Legemiddelverket på nytt om en oppdatert modell med seneste datakutt. Etter en telefonsamtale med MSD og et internt arbeidsmøte med involverte saksbehandlere og enhetsledelsen, ble det besluttet at Legemiddelverket ville gå videre med metodevurderingen uten oppdatert modell. Usikkerheten som følge av dette ville bli belyst i rapporten. Overlevelsesdata fra seneste datakutt (mai 2019) ble ikke brukt direkte i modellen, men ble brukt for å validere og veilede valg av parametrisering av totaloverlevelse (OS). Forenklet vil det si at vi brukte oppdaterte overlevelsesdata fra KN407 til å validere OS som den helseøkonomiske modellen til MSD predikerte.

Metodevurderingen med tilhørende Rapport 1 i saken, ble ferdigstilt 31.03.2020 og oversendt til Nye metoder 02.04.2020. Saken ble diskutert i Bestillerforum RHF 27.04.2020, og det ble besluttet at MSD måtte levere inn oppdatert helseøkonomisk modell med overlevelsesdata fra siste datakutt. Denne nye innleveringen resulterte i Rapport 2.

## 2 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 paklitaxel eller nab-paklitaxel 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  $< 50\%$ .** Den første innleveringen var basert på data fra interimanalyse 2 (IA2) med datakutt 3. april 2018. Legemiddelverket vurderte dokumentasjonen basert på disse dataene i den opprinnelige rapporten. Denne oppdaterte rapporten er basert på mer modne overlevelseshdata fra sluttanalyse med datakutt i mai 2019. Fra IA2 til sluttanalysen har median oppfølgingstid økt fra 7,8 til 14,3 måneder.

### Pasientgrunnlag i Norge

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig, en økning fra 3353 tilfeller i 2018. Plateepitelkarsinom, som er relevant for denne vurderingen, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller. I den opprinnelige rapporten har Legemiddelverket estimert at om lag 233-251 nye pasienter med PD-L1-uttrykk  $< 50\%$  er aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel 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 (eng. *non-small cell lung cancer*) 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 (plateepitelkarsinom, 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 og metaanalyse 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 Keynote 407 (KN 407), en direkte sammenlignende, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie hvor behandling med pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel sammenliknes med placebo + karboplatin + paklitaxel eller nab-paklitaxel.

*Opprinnelig effektdokumentasjon basert på interimanalyse 2 (datakutt 2018):*

Etter en median oppfølgingstid på 7,8 måneder, var median totaloverlevelse (OS) på 15,9 og 11,3 måneder for hhv. intervensjons- og komparatorarmen. OS data fra mai 2019 var tilgjengelig, men den opprinnelige helseøkonomiske analysen var ikke basert på disse. Dette medførte høy usikkerhet rundt

langtidseffekten. Siden resultater fra sluttanalysen (mai 2019) viste en mindre gunstig OS hasard ratio (HR) enn ved IA2 (april 2018), mente Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i den opprinnelige analysen kunne være for optimistisk. I den opprinnelige analysen har MSD benyttet registerdata fra Kreftregisteret og det amerikanske SEER-registeret for å modellere langtidseffekt. Legemiddelverket benyttet ikke registerdata direkte i egen opprinnelig hovedanalyse, men registerdata ble benyttet til validering av modellresultatene.

*Oppdatert effektdokumentasjon basert på sluttanalyse (datakutt 2019):*

Oppfølgingstiden fra IA2 er doblet, og andelen sensurerte gikk ned fra 38 % til 15 % for PFS og fra 63 % til 33 % for OS. [REDACTED]

Siden 78,6% pasienter (av de som fikk etterfølgende behandling) i kjemoterapiarmen fikk immunterapi etter progresjon, har MSD presentert hasard ratio for OS justert for behandlingsbytte (*crossover*) som en valgmulighet i modellen. Justeringen resulterte i en forbedret relativ OS effekt for pembrolizumab + kjemoterapi fordi justeringen medførte at overlevelsen i kjemoterapiarmen avtok.

Legemiddelverket kan ikke godta justeringen fordi den immunterapibehandlingen som kjemoterapi-pasientene mottok etter progresjon i KN 407 gjenspeiler det de ville fått i norsk klinisk praksis. Immunterapi, spesifikt nivolumab for pasienter som ikke uttrykker PD-L1 (PD-L1 negative) og atezolizumab for pasienter som uttrykker PD-L1 (PD-L1 positive), basert på LIS-anbud, anbefales som en andrelinjebehandling i de nasjonale retningslinjene. Legemiddelverket mener ujustert analyse vil være representativt for klinisk praksis.

## **Sikkerhet**

*Opprinnelig sikkerhetsdata basert på interimanalyse 2 (datakutt 2018):*

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 KN407. Modellen inkluderte bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere (anemi, febril nøytropeni, nøytropeni, nedsatt antall nøytrofile, pneumoni, og trombocytopeni). I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter innspill fra kliniker.

*Oppdatert sikkerhetsdata basert på sluttanalyse (datakutt 2019):*

Forekomst av alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere er sammenlignbar mellom IA2 og sluttanalysen. I sluttanalysen har andel pasienter som får pneumoni og trombocytopeni økt i intervensjons- og komparatorarmen.

## **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse i pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC og PD-L1 < 50% og forutsetninger for denne.

*Oppdatert helseøkonomisk analyse basert på sluttanalyse (datakutt 2019):*

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i den oppdaterte analysen er de samme som i den oppdaterte basecase analysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket bruker kostnader basert på KN 407 for etterfølgende behandling for pasienter i kjemoterapiarmen, for å sikre konsistens med KN 407 studiedataene som ble brukt til å modellere relativ effekt (begrunnet i kapittel 3.4). I tillegg brukes docetaksel-kostnader for å representere kostnadene av kjemoterapi i etterfølgende behandling i begge armer. I en scenarioanalyse (kapittel 4.1) og budsjettberegningene (kapittel 5) bruker Legemiddelverket derimot antakelser som gjenspeiler norsk klinisk praksis basert på klinikerinnspill, som er i tråd med MSD sitt basecase.
- Legemiddelverket endrer varighet av etterfølgende kjemoterapi i kjemoterapiarmen fra 0 til 59 dager. Varighet av etterfølgende kjemoterapi ble ikke rapportert i den oppdaterte dokumentasjonen. For å kunne modellere etterfølgende behandling basert på KN 407, har Legemiddelverket valgt å bruke data fra datakutt 2018. Dette er et konservativt estimat, siden datakutt 2018 har kortere oppfølgingstid enn datakutt 2019.
- Legemiddelverket velger kostnader for kombinasjonen karboplatin og paklitaksel i intervensjonsarmen for å sikre konsistens mellom effekt- og kostnadsdata i modellen, mens MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin og effektdata for karboplatin og paklitaksel i intervensjonsarmen. I komparatorarmen bruker Legemiddelverket og MSD kostnader for karboplatin og vinorelbin (IV i dag 1 og kapslet i dag 8) fordi de er brukt i norsk klinisk praksis.
- Legemiddelverket antar vial sharing med 0 % svinn for kjemoterapi.
- Legemiddelverket har oppdatert legemiddelpriser til maks AUP.

Tabell 1 viser resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse og MSDs basecase basert på datakutt 2019.

Tabell 1: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår fra Legemiddelverkets hovedanalyse og MSDs basecase, DCO 2019. Basert på pasienter med PD-L1 <50%. Per pasient. Diskonterte tall. Maksimalpriser uten MVA.

	datakutt 2019 Legemiddelverkets hovedanalyse			datakutt 2019 MSD sitt basecase		
	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
<b>Totale kostnader (NOK)</b>	577 957	1 196 689	618 731	522 142	1 166 773	644 632
<b>Totale QALYs</b>	1,27	1,81	0,53	1,27	1,81	0,53
<b>Totale leveår</b>	1,81	2,49	0,68	1,81	2,49	0,68
<b>Merkostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 156 563</b>			<b>1 204 978</b>
<b>Merkostnad per vunnet leveår</b>			910 479			948 592

Med LIS priser er merkostnad per vunnet QALY basert på datakutt 2018 [REDACTED] NOK, og basert på datakutt 2019 [REDACTED] NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

## Budsjettkonsekvenser

Oppdatert budsjettkonsekvenser basert på sluttanalysen (datakutt 2019):

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på sluttanalysen av KN 407 og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle PD-L1 <50% pasienter med Keytruda (pembrolizumab) + kjemoterapi vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 195 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir



budsjettkonsekvensen på om lag [redacted] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på sluttanalysen av KN 407 og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med PD-L1 <50% med Keytruda (pembrolizumab) + kjemoterapi inkludert administrasjonskostnader (maksimum 2 år for pembrolizumab), kostnader knyttet til helsestadiene progresjonfri og progrediert, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 204 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag [redacted] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I den opprinnelige vurderingen konkluderte Legemiddelverket en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på 961 000 NOK. Den oppdaterte analysen viser at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår har økt og nå ligger i størrelsesorden 1,2 mill. NOK.

I sluttanalysen er det en større andel av pasientene i komparatorarmen som får immunterapi etter de har progrediert fra kjemoterapi. Dette medfører økte legemiddelkostnader i komparatorarmen og reduserer den relative effektforskjellen mellom intervensjons- og komparatorarmen.

I den oppdaterte analysen var reduksjonen i inkrementell nytte (QALY eller leveår) større enn reduksjonen i inkrementelle kostnader, noe som fører til en økt merkostnad per vunnet QALY sammenlignet med den opprinnelige analysen.

Med LIS-priser (uten mva) er merkostnad per vunnet QALY for pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene [redacted] NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

### 3 OPPDATERT HELSEØKONOMISK ANALYSE

---

#### 3.1 OPPDATERTE KEYNOTE 407 DATA

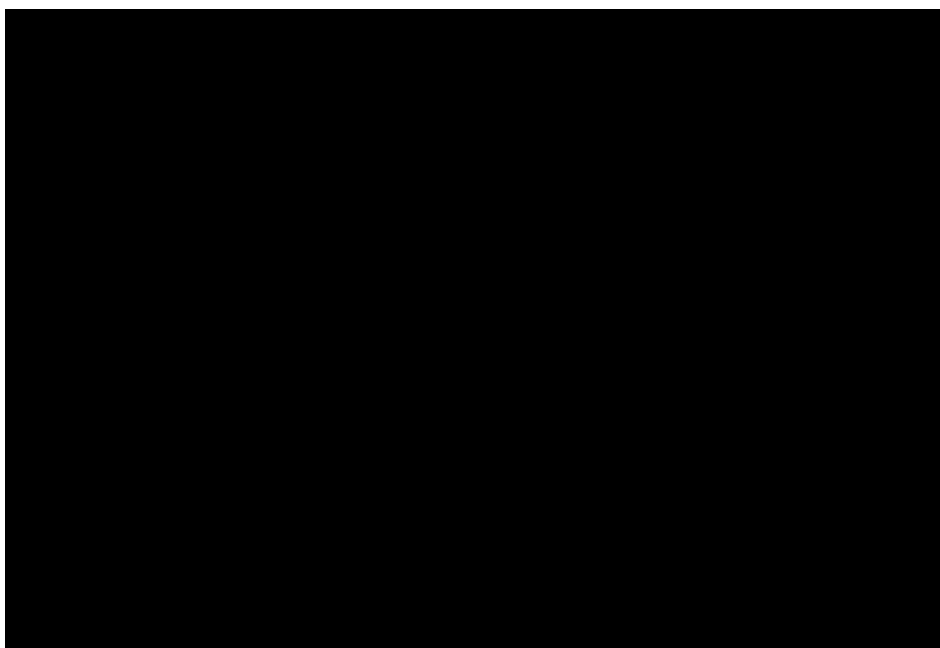
Keynote 407 (KN 407) er en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie (1). Pasientene hadde metastatisk NSCLC med plateepitelkarsinom og var tidligere ubehandlet. Pasientene ble randomisert i et 1:1 forhold til enten:

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

Ved progresjon, kunne pasientene i komparatorarmen krysse over til behandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser. Pasientene kunne delta i studien uavhengig av PD-L1 status, men PD-L1-uttrykk måtte bestemmes ved undersøkelse av en tumorprøve. PD-L1-uttrykk  $< 1\%$  og  $\geq 1\%$  var en predefinert stratifiseringsfaktor i studien.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon fra MSD, var resultatene fra KN 407 hentet fra interimanalyse 2 (IA2) med datakutt 3. april 2018. Median oppfølgingstid var 7,8 måneder (fra 0,1 til 19,1 måneder).

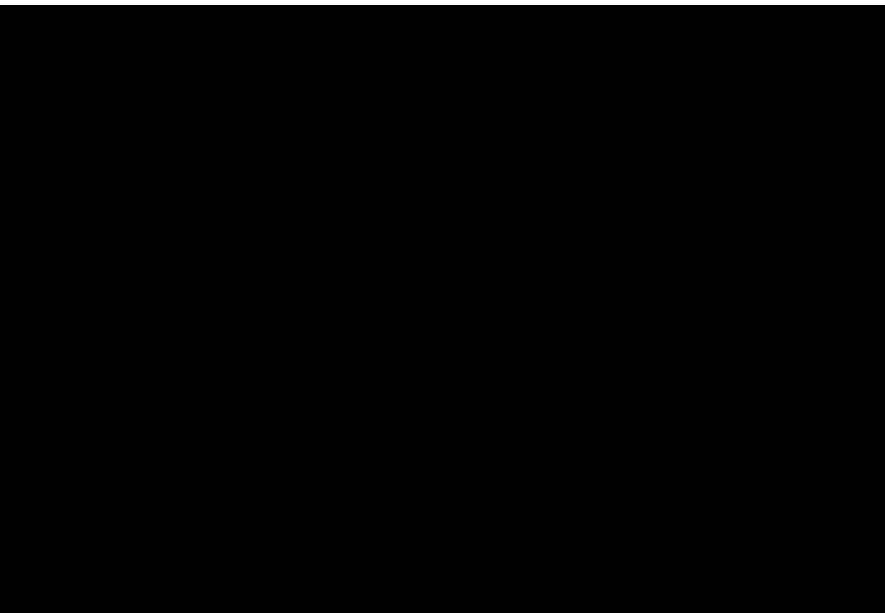
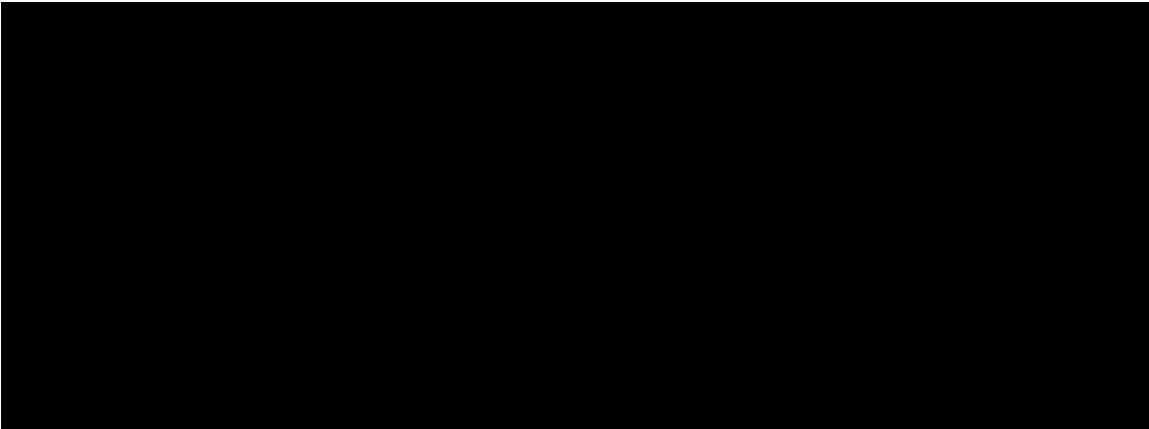
Den nåværende oppdaterte innsendingen er basert på sluttanalysen med datakutt 9. mai 2019. Median oppfølgingstid var økt fra 7,8 til 14,3 måneder. De viktigste oppdaterte resultatene for pasienter med PD-L1  $< 50\%$  er presentert nedenfor. [REDACTED]



Database Cutoff Date: 09MAY2019  
Source: [MK3475-KN407: adam-ads; adtte]

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver over progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter med PD-L1  $< 50\%$ , datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD.

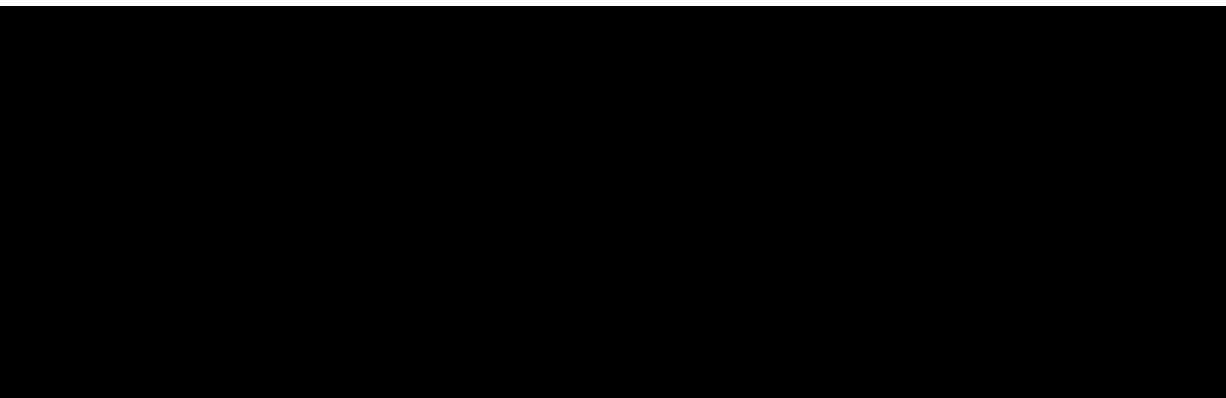
Tabell 2: PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD



Database Cutoff Date: 09MAY2019

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver over totaloverlevelse (OS) hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD.

Tabell 3: OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD



MSD har også presentert resultater for tid fra randomisering til neste progresjon (PFS2), for å markere verdien av å bruke pembrolizumab i første linje. Disse dataene ble imidlertid ikke brukt i den helseøkonomiske modellen. For pasienter som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi var PFS2 betydelig forbedret sammenliknet med kontrollgruppen. Resultatene viste en 41 % risikoreduksjon for progresjon eller død ved å gi pembrolizumab i første linje i ITT-populasjonen. Median PFS2 var 13,8 mnd (95% KI: 12,2-15,9) i pembrolizumab kombinasjonsarmen sammenliknet med 9,1 mnd (95% KI: 8,2-10,2) i kjemoterapiarmen (HR 0,59, 95% KI: 0,49-0,72). PFS2 til fordel for pembrolizumab kombinasjonsarmen ble også vist å være uavhengig av PD-L1 nivå (2).

MSD beskriver at bortsett fra den lengre oppfølgingstiden, skiller sluttanalysen seg fra IA2 med følgende:

1. Formell hypotesetesting ble gjennomført ved IA2. Det ble ikke gjennomført formell hypotesetesting (multiplicity controlled statistical tests) etter IA2 for KN 407.
2. Studieprotokollen for KN 407 var designet slik at pasienter i kontrollarmen kunne få pembrolizumab eller annen andrelinjebehandling ved progresjon. Andelen *crossover* fra kjemoterapi armen øker over tid etter som flere pasienter progredierer. Direkte *crossover* er *crossover* til pembrolizumab monoterapi innenfor studien, og indirekte *crossover* er bruk av enhver PD1/PDL1 terapi utenfor studien. [REDACTED]
3. Videre ble det den 28. juni 2018 gjort en endring som tillot avblinding av studien basert på de positive resultatene fra IA2. Dette kan ha påvirket andelen pasienter som krysset over mellom IA2 og sluttanalysen. Alle pasienter måtte vente til sykdommen hadde progrediert før de fikk bytte over til ny behandling, og det er derfor uklart for MSD i hvor stor grad dette har påvirket resultatene og andelen som har fått immunterapi i andrelinje. krysset over til intervensjonsarmen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket aksepterer de oppdaterte dataene som en kilde til relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen. Oppfølgingstiden fra forrige datakutt er doblet, og andelen sensurerte gikk ned fra 38 % til 15 % for PFS og fra 63 % til 33 % for OS.

Det er imidlertid noen viktige begrensninger i sluttanalysen. Mangelen på en formell hypotesetesting gjør det ikke mulig å trekke statistiske konklusjoner basert på konfidensintervallet og p-verdien for HR. Hverken HR eller konfidensintervallet brukes i den helseøkonomiske modellen fordi modellen ikke antar proporsjonal hasard. Legemiddelverket er enig med MSD at andelen som byttet behandling kan ha blitt påvirket av avblindingen etter positive resultater fra IA2.

Siden mange kjemoterapi-pasienter startet på immunterapi etter progresjon, har MSD presentert hasard ratio for OS justert for behandlingsbytte (direkte til pembrolizumab monoterapi og indirekte til andre PD1/PD-L1) som en valgmulighet i modellen. Justeringen resulterte i en forbedret relativ OS effekt for pembrolizumab + kjemoterapi fordi overlevelsen i kjemoterapiarmen avtok med justeringsmetoden. HR endret seg [REDACTED]

Legemiddelverket mener den immunterapibehandlingen som ble observert i KN 407 gjenspeiler norsk klinisk praksis. Immunterapi, spesifikt nivolumab for pasienter som ikke uttrykker PD-L1 (PD-L1 negative) og atezolizumab for pasienter som uttrykker PD-L1 (PD-L1 positive), basert på LIS-anbud, anbefales som en andrelinjebehandling i de nasjonale retningslinjene. Legemiddelverket bruker derfor ujusterte OS estimater for parametrisering og framskrivning av kjemoterapiarmen i den helseøkonomiske modellen.

Det er også viktig å nevne at *crossover* justeringsmetoder var designet for behandlingsbytte fra komparatorbehandling (her kjemoterapi) til intervensjonsbehandling (her pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) med en studie, og ikke kan brukes til å justere for andrelinjebehandling (her pembrolizumab monoterapi).

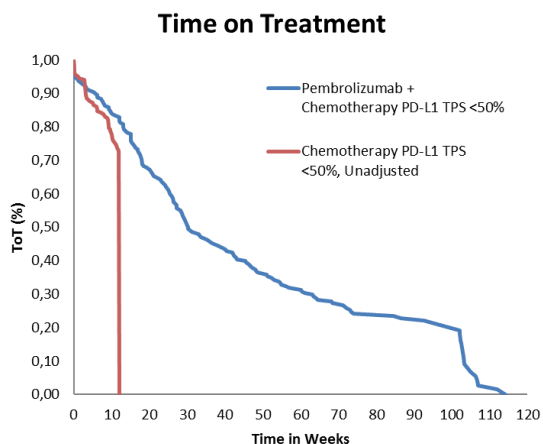
### 3.2 PARAMETRISERING AV FORLØPSDATA

MSD tilpasset følgende standard parametriske funksjoner til Kaplan-Meier (KM) data for gruppen pasienter med PD-L1<50 % fra sluttanalysen fra KN 407: 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 for å velge de best tilpassede parametriske fordelingene for bruk i basecase. Klinisk plausibilitet av de ekstrapolerte kurvene ble vurdert til slutt. Distribusjoner med noe MSD kaller usannsynlig lang overlevelse eller som førte til kryssing av overlevelseskurver ble ikke vurdert som plausible.

#### 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 basert på 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 fra studien og ikke PFS, for å modellere behandlingsvarighet og tilordne behandlingskostnader.

Etttersom ingen pasienter fortsatt var på pembrolizumab + kjemoterapi ved sluttanalysen, ble ToT direkte estimert ut fra KM-dataene (Figur 3), men begrensning på maksimal behandlingstid på 2 to år ble satt i modellen. Tilsvarende for kjemoterapiarmen, da maksimalt 4 behandlingssykluser var spesifisert i studien, ble KM-data for ToT brukt direkte i modellen.



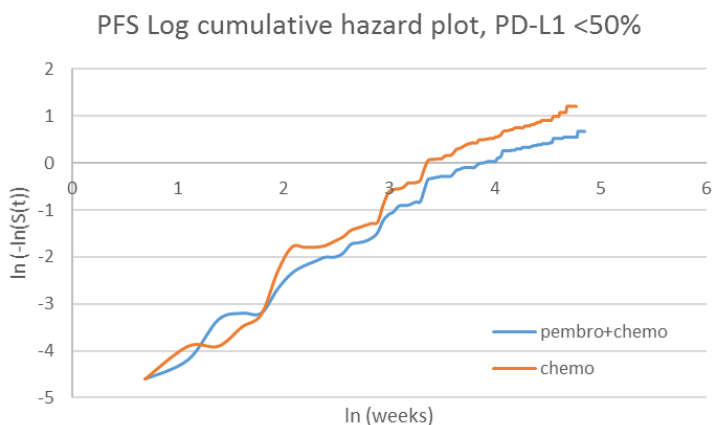
Figur 3: Behandlingstid i KN 407, Datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen.

#### Progresjonsfri overlevelse (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 vurderingen utført ved radiologisk undersøkelse 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

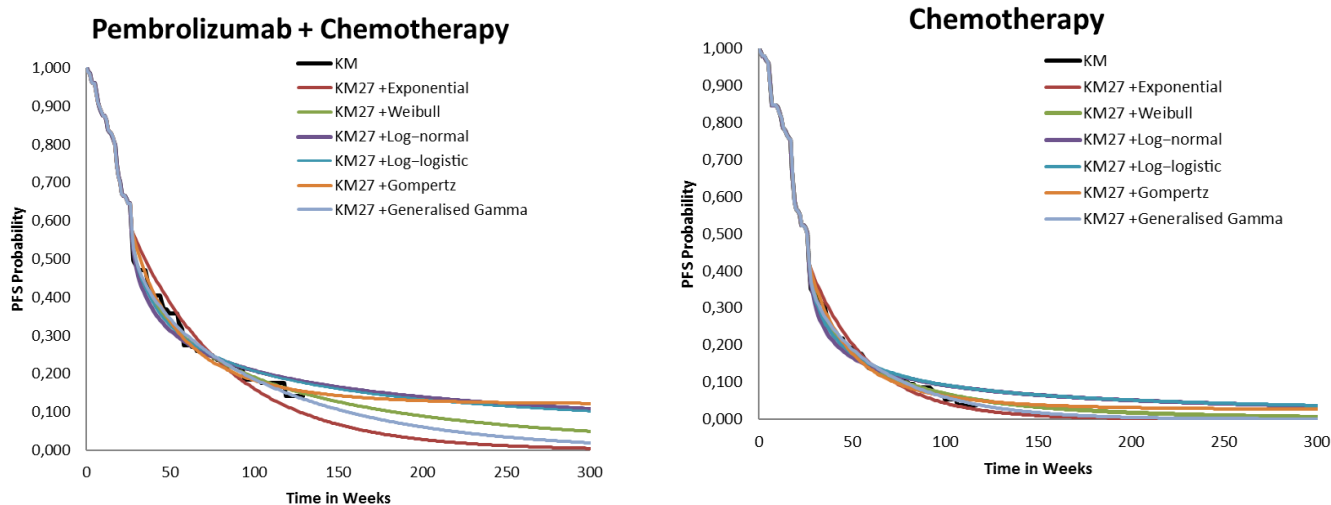
parametrisk kurve til PFS-data. Følgelig bestemte MSD seg for å tilpasse en parametrisk funksjon på halen på KM-kurven (dvs. *piecewise* modell) ved 27 uker. Utgangspunktet for at dette tidspunktet ble valgt var på grunn av endringen i hasarden rundt denne tiden. Log- kumulativ hasard plott viser at mønsteret endres ved uke 27 ( $\ln(\text{weeks})=3,30$  i Figur 4). MSD valgte Weibull i sitt basecase for begge armer på grunn av den beste matematiske passformen (Tabell 4).



Figur 4: Log-kumulativ hasard plott av PFS, PD-L1<50%-populasjonen. Legemiddelverket plottet kurven basert på overlevelsesdata per syklus.

Tabell 4: Matematisk passform av forskjellige parametriske funksjoner tilpasset PFS KM data fra uke 27. KN407, datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen.

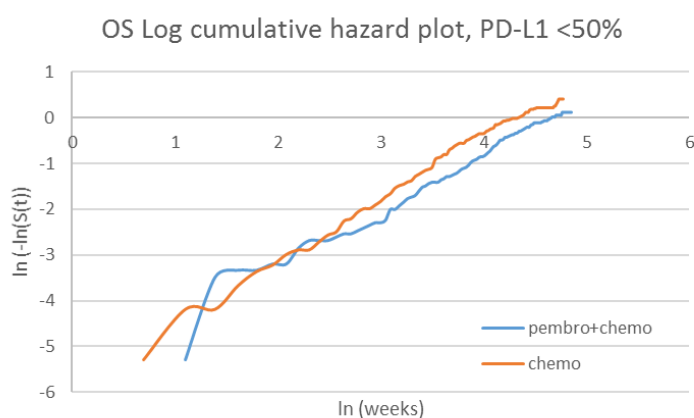
Fitted Function	Pembro+Chemo		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	749,5	752,3	601,3	603,7
Weibull	723,7	729,1	584,2	589,1
LogNormal	730,3	735,7	594,5	599,3
LogLogistic	728,5	733,9	592,6	597,4
Gompertz	741	746,4	597,9	602,8
GenGamma	724,6	732,8	584,3	591,6



Figur 5: Visuell passform av parametriske funksjoner tilpasset PFS KM-data fra uke 27. KN407, datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen.

### Totaloverlevelse (OS, Overall survival)

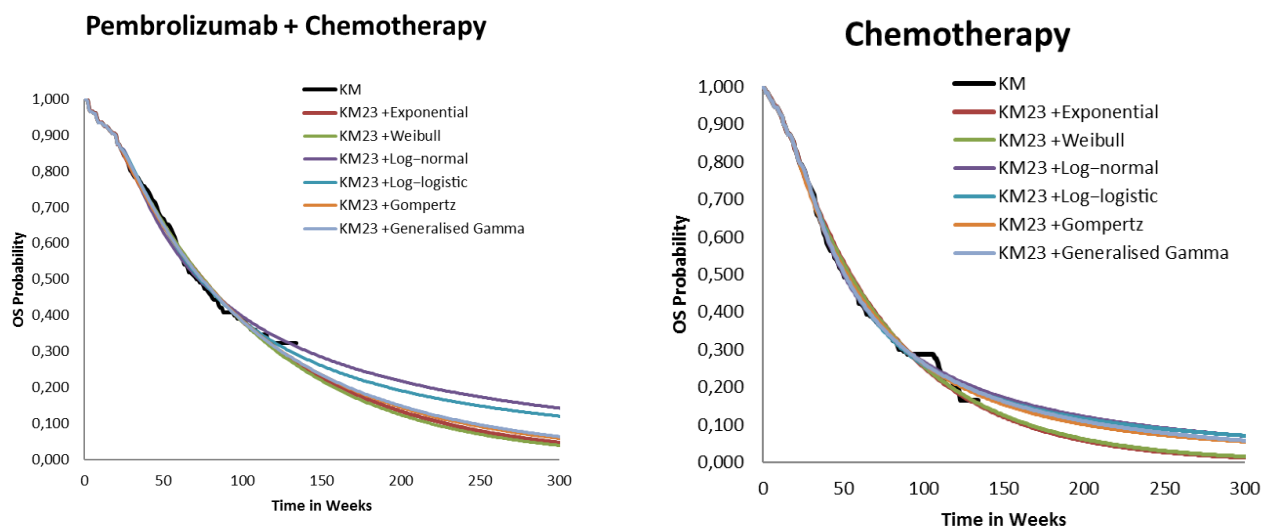
På samme måte som for PFS, tilpasset MSD en *piecewise* modell til OS ved å bruke KM-data med en parametrisert hale ved 23 uker basert på en endring i hazarden ved det tidspunktet ( $\ln(\text{weeks})=3,13$  i Figur 6). Loglogistisk og eksponentiell funksjon hadde tilnærmet lik matematisk tilpasning i pembrolizumab + kjemoterapiarmen (Tabell 5). Loglogistisk ble valgt over eksponentiell på grunn av synkende hazard. Den synkende dødelighetsrisikoen i metastatisk plateepitel NSCLC er ikke forenlig med konstant hazard som er antagelsen i en eksponentiell funksjon (3). Loglogistisk hadde også en av de beste matematiske passformene til KM-data i kjemoterapiarmen. Bruk av den samme parametriserte funksjonen ville forhindre kryssing av kurvene over tidshorisonten.



Figur 6: Log-kumulativ hazard plott av OS, PD-L1<50% -populasjonen. Legemiddelverket plottet kurven basert på overlevedesdata per syklus.

Tabell 5: Matematisk passform av forskjellige parametriserte funksjoner tilpasset OS KM data fra uke 27. KN407, datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen.

Fitted Function	Pembro+Chemo		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1046,1	1049,3	1117,5	1120,6
Weibull	1048	1054,2	1119,5	1125,6
LogNormal	1051,4	1057,7	1114,8	1121
LogLogistic	1047,2	1053,5	1115,7	1121,8
Gompertz	1048,1	1054,4	1118,3	1124,4
GenGamma	1049,5	1058,9	1116,5	1125,8



Figur 7: Visuell passform av parametriske funksjoner tilpasset OS KM-data fra uke 27. KN407, datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen.

## Legemiddelverket vurdering

### Tid på behandling (ToT)

I den opprinnelige innleveringen basert på datakutt 2. april 2018 fikk noen pasienter i KN 407 fortsatt pembrolizumab. ToT ble derfor ekstrapolert over tidshorizonten, men begrensning på maksimal behandlingstid på 2 år ble satt i modellen. I den oppdaterte innsendingen basert på datakutt 9. mai 2019, hadde alle pasienter avsluttet pembrolizumab-behandlingen i løpet av oppfølgingstiden, med en maksimal varighet på omtrent 27 måneder.

Legemiddelverket godtar bruken av KM-kurver over parametriske kurver opptil 2 år i den oppdaterte modellen. Den maksimale behandlingstiden på 2 år har blitt akseptert tidligere i metodevurdering av Keytruda for førstelinjebehandling av ikke-plateepitel NSCLC, etter tilbakemelding fra klinikere (4). I de nylig oppdaterte retningslinjene står det at «ingen data (fra immunterapi studier for NSCLC) støtter at lengre enn 2-års behandlingsvarighet gir bedre utkomme enn inntil 2-års varighet. Per i dag synes derfor en rimelig anbefaling å være at pasienter kan tilbys inntil 2 års behandling med immunterapi, men at kortere behandlingsvarighet kan være aktuelt både hos pasienter som oppnår komplett respons tidligere, og hos pasienter som utvikler vesentlige bivirkninger» (5).

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Legemiddelverket er enig i at hasarden for progresjon endres rundt uke 27 (Figur 4) og at å tilpasse en full parametriske funksjon kanskje ikke er passende. Gitt modenheten av PFS, er det akseptabelt å tilpasse den parametriske modellen til KM-data fra 27 uker (dvs. en *piecewise* modell).

*Piecewise* Weibull gir den beste matematiske passformen til både pembrolizumab+ kjemoterapiarmen og kjemoterapiarmen. Legemiddelverket har også vurdert loglogistisk da det er mer optimistisk og dermed vil møte OS-kurven raskere. Imidlertid gir *piecewise* loglogistisk ekstrapolering som er forskjellig fra de best tilpassede fullparametriske funksjonene (dvs. generalisert gamma og lognormal). *Piecewise* Weibull gir derimot tilsvarende estimater ved ekstrapolering som de to beste fullparametriske funksjonene. Dette viser at det å tilpasse Weibull til en del av KM-kurven gir resultater som samsvarer med KM data fra tidligere i studien.



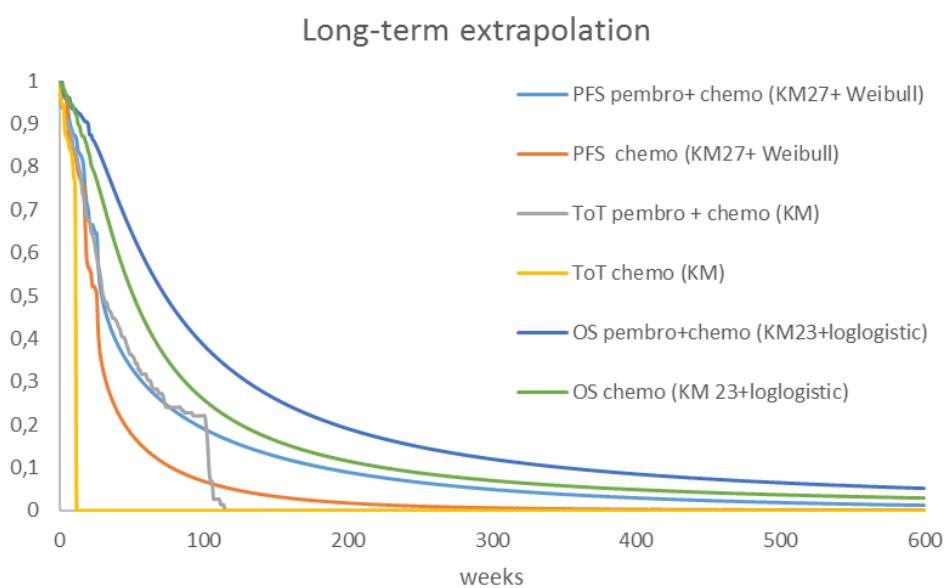
### Totaloverlevelse (OS)

I den opprinnelige vurderingen var Legemiddelverket uenig i at det er hensiktsmessig å tilpasse en *piecewise* modell til OS da KM-dataene var for umodne ved datakuttet 2. april 2018. I den oppdaterte innleveringen har OS lengre oppfølgingstid og andelen sensurerte avtok fra 63 % til 33 %.

Legemiddelverket aksepterer en *piecewise* modell fordi hasarden ser ut til å endre seg i uke 23 i pembrolizumab+ kjemoterapiarmen, og den visuelle tilpasningen av *piecewise* modeller er bedre enn fullparametriske modeller. Ved å tilpasse en *piecewise* modell fra uke 23 beholdes mye av datagrunnlaget fra KM-dataene. Resultatene fra fullparametrisering er ganske lik resultatene fra *piecewise* parametrisering.

MSD valgte *piecewise* loglogistisk (nest beste matematiske tilpasning) for å ekstrapolere OS i begge armer. Legemiddelverket er enig i at eksponentiell med konstant hasard (beste matematiske tilpasning i pembrolizumab + kjemoterapiarmen) ikke er sannsynlig gitt de Kreftregisteret- og SEER-dataen som ble presentert i den opprinnelige innsendingen. Loglogistisk parametrisering resulterer i mer optimistisk langtidsoverlevelse på 14 % ved 5 år, og slik langtidsoverlevelse er sannsynlig. Nye resultater for monoterapibehandling 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) (6). 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%).

*Totalt sett aksepterer Legemiddelverket de parametriske funksjonene som ble brukt i MSD sitt basecase. De faktiske ToT KM-kurvene fra KN 407 brukes i modellen. PFS er ekstrapolert med piecewise Weibull, mens OS er ekstrapolert med piecewise loglogistisk. Ekstrapoleringene over modellens tidshorisont er presentert i Figur 8.*



Figur 8 Ekstrapolering av PFS og OS basert på KN 407 KM-data, datakutt 9. mai 2019, PD-L1<50%-populasjonen. MSD sitt basecase akseptert av Legemiddelverket.

### 3.3 BIVIRKNINGER

Andel pasienter som fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere er sammenlignbar mellom IA2 og sluttanalysen. I sluttanalysen har andel pasienter som får pneumoni, pneumonitt og trombocytopeni økt med mer enn 0,6% i intervensjonsarmen, mens bare andel med pasienter med pneumoni økte med mer enn 0,6% i komparatorarmen (Tabell 6). I begge armer var det færre pasienter (-0,3%) med redusert nøytrofiltall.

Tabell 6: Andel pasienter som fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN 407 IA2 og sluttanalysen (kilde: MSD)

Adverse event	Pembrolizumab + Chemotherapy (KN407)		Chemotherapy (KN407)	
	% of Patients With Grade 3+ AE			
	IA2	Sluttanalyse	IA2	Sluttanalyse
Anaemia	15.5%	15.8%	20.4%	20.7%
Febrile neutropenia	5.4%	5.4%	3.9%	4.3%
Neutropenia	22.7%	23.0%	24.6%	24.6%
Neutrophil Count Decreased	6.1%	5.8%	8.6%	8.2%
Pneumonia	6.5%	7.2%	6.1%	6.8%
Pneumonitis	2.5%	3.2%	0.4%	0.4%
Thrombocytopenia	6.8%	8.3%	6.4%	6.8%

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godkjenner de oppdaterte bivirkningsdataene.

### 3.4 ETTERFØLGENDE BEHANDLING

Basert på sluttanalysen fra KN 407 fikk 37,4% av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-armen og 60,7% av pasientene i kjemoterapiarmen etterfølgende behandling (Tabell 7). Andelene var henholdsvis 27,4% i pembrolizumab + kjemoterapi og 51,9% i kjemoterapi ved IA2.

Tabell 7: Fordeling av etterfølgende behandling i KN 407 (kilde: MSD)

Post-discontinuation regimen	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy
% receiving 2L therapy in discontinued patients	37.4%	60.7%
<b>Distribution of 2<sup>nd</sup> line therapies</b>		
<b>Anti-PD1/PD-L1 therapies</b>		
atezolizumab	0.0%	1.2%
nivolumab	2.2%	7.2%
pembrolizumab	0.0%	70.1%
<b>Chemotherapies</b>		
carboplatin + gemcitabine	15.7%	1.7%
carboplatin + nab-paclitaxel	3.5%	0.9%
carboplatin + paclitaxel	8.7%	3.4%
cisplatin + gemcitabine	12.2%	3.4%

cisplatin + paclitaxel	0.0%	0.0%
docetaxel	24.4%	3.4%
gemcitabine	33.2%	8.6%

I KN 407, datakutt 2019, har 2,2 % av pasientene i intervensjonsarmen fått immunterapi (nivolumab), og 97,8% av de som mottok 2.-linjebehandling fikk ulike typer kjemoterapi som etterfølgende behandling (Tabell 7). I kjemoterapiarmen fikk 78,6% av pasientene som mottok 2.-linjebehandling immunterapi (atezolizumab 1,2% /nivolumab 7,2% /pembrolizumab 70,1%) og 21,4% fikk ulike typer kjemoterapi. I norsk klinisk praksis får alle pasienter som progredierer fra kjemoterapi og hvor videre behandling er aktuelt, tilbud om immunterapi som etterfølgende behandling.

I den opprinnelige analysen (IA2) har MSD valgt å bruke andel pasienter som får immunterapi og kjemoterapi som etterfølgende behandling direkte fra KN 407 (datakutt 2018). MSD hadde dermed antatt at 71,3% av pasientene som fikk kjemoterapi fikk etterfølgende behandling med immunterapi og 17,6% fikk kjemoterapi (docetaxel).

I den oppdaterte analysen (datakutt 2019) har MSD derimot antatt at 100 % av pasientene i intervensjonsarmen får etterfølgende behandling med kjemoterapi (docetaxel) og at 100 % av pasienter i komparatorarmen får immunterapi (nivolumab) som etterfølgende behandling (Tabell 8). Behandlingsvarighet vises i Tabell 9. MSDs oppdaterte basecase er derfor basert på det som forventes i norsk klinisk praksis, heller enn på studiedata fra KN 407 (datakutt 2019).

Tabell 8: Etterfølgende behandling tilpasset til norsk klinisk praksis, sluttanalyse (kilde: MSD)

Post-discontinuation regimen	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy without adjustment
<b>% receiving 2L therapy in discontinued patients</b>	37.4%	60.7%
<b>Distribution of 2nd line therapies</b>		
<b>Anti-PD1/PD-L1 therapies</b>		
nivolumab		100.0%
<b>Chemotherapies</b>		
docetaxel	100.0%	

Tabell 9: Varighet av etterfølgende behandling (i dager) Kilde: KN 407 for etterfølgende kjemoterapibruk & Checkmate 017 (7) for etterfølgende anti-PD1/PD-L1 terapibruk. N/A- ikke inkludert.

Post-discontinuation regimen	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy without adjustment
<b>2nd Line Therapies</b>		
Anti-PD1/PD-L1 therapies	N/A	253
Chemotherapies	83	N/A

### Legemiddelverkets vurdering

Pasientandelen som fikk etterfølgende behandling økte i begge armer av KN 407 ved sluttanalysen sammenlignet med IA2 (37,4 % vs 27,4 % i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 60,7 % vs 51,9 % i kjemoterapiarmen). Dette vurderes som plausibelt siden mer modne data fra den siste analysen fører til flere pasienter som progredierer og som kan være aktuelle for etterfølgende behandling. Klinikere som

Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at mellom 60-70 % av pasientene som progredierer på kjemoterapi får etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis.

Av de 60,7% som fikk etterfølgende behandling i KN 407 fikk 78,6 % pasienter i kjemoterapiarmen immunterapi etter progresjon. Legemiddelverket velger å bruke studiedata fra KN 407 for å beregne kostnader for etterfølgende behandling i sin hovedanalyse. I en scenarioanalyse og budsjettberegningene velger Legemiddelverket derimot å anta at 100 % av pasientene som får 2.-linjebehandling, får immunterapi etter de har progrediert fra kjemoterapi. Dette er i tråd med klinikerinnspill som bekrefter at alle pasienter som progredierer fra kjemoterapi får tilbud om immunterapi som etterfølgende behandling.

MSD har antatt at alle pasientene i komparatorarmen som får etterfølgende behandling med immunterapi får nivolumab i norsk klinisk praksis. Under vurderingen korrigerer MSD disse antagelsene basert på LIS-anbudsresultatene i 2020 hvor atezolizumab vil være mest relevant for pasientene som har PD-L1 uttrykk 1%-49% og at nivolumab vil være mest relevant for de som er PD-L1 negative. MSD antar at fordelingen er 50:50 mellom disse to, og Legemiddelverket aksepterer dette.

Til slutt, endrer Legemiddelverket varighet av etterfølgende kjemoterapi i kjemoterapiarmen fra 0 til 59 dager. Varighet av etterfølgende kjemoterapi ble ikke rapportert i den oppdaterte dokumentasjonen. For å kunne modellere etterfølgende behandling basert på KN 407, har Legemiddelverket valgt å bruke data fra datakutt 2018. Dette er et konservativt estimat, siden datakutt 2018 har kortere oppfølgingstid enn datakutt 2019.

### 3.5 NYTTEVEKTER

MSD har levert oppdaterte nyttevekter basert på EQ-5D-3L data fra KN 407, datakutt mai 2019 (Tabell 10). Nyttevektene er beregnet med samme metodikk som MSD og Legemiddelverket brukte i sine opprinnelige helseøkonomiske analyser, dvs. samlede nyttevekter for progresjonsfri og progrediert helsetilstand). Nyttetap er inkludert for grad 3+ bivirkninger i modellen. UK-tariffen er brukt til å estimere nyttevektene.

Tabell 10: Samlede nyttevekter brukt i MSD sitt basecase fra KN 407, IA2 og sluttanalysen (kilde: MSD)

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy	
	IA2 (basert på US, UK & EU tariffer)	Sluttanalyse (basert på UK tariff)	IA2 (basert på US, UK & EU tariffer)	Sluttanalyse (basert på UK tariff)
Progression-Free w/o Grade 3+ AEs	0,786	0,799	0,786	0,799
Disutility of Grade 3+ AEs	0,072	0,081	0,072	0,081
Progressive Disease	0,675	0,652	0,675	0,652

Nyttetapet per pasient relatert til grad 3+ bivirkninger har økt i begge armer fra IA2 til sluttanalysen (Tabell 11).

Tabell 11: Endring i nyttetapper pasient relatert til grad 3+ bivirkninger fra IA2 til sluttanalysen

Average disutility per patient due to grade 3+ AEs	Pembrolizumab + kjemoterapi	Chemotherapy
Samlede nyttevekter, IA2	0,0056	0,0061
Samlede nyttevekter, sluttanalyse	0,0091	0,0095

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar metodikken for å bergene nyttevektene. Bruk av UK-tariffen (8) er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Nyttevekter fra sluttanalysen er sammenlignbare med IA2 ved bruk av UK-tariff: progresjonsfri 0,799 vs 0,792 og progrediert 0,652 vs 0,657.

Nyttetapet relatert til grad 3+ bivirkninger har økt. Dette vurderes som plausibelt, siden lengre oppfølgingstid resulterer i flere bivirkningshendelser (Tabell 6).

Legemiddelverket godkjenner de oppdaterte nyttevektene.

## 4 OPPDATERTE HELSEØKONOMISKE RESULTATER

Legemiddelverket bruker de samme forutsetningene som MSD i sin hovedanalyse basert på pasienter med PD-L1 < 50% bortsett fra at Legemiddelverket

- bruker kostnader basert på KN 407 for etterfølgende behandling for pasienter i kjemoterapiarmen, for å sikre konsistens med KN 407 studiedataene som ble brukt til å modellere relativ effekt. I tillegg brukes docetaksel-kostnader for å representere kostnadene av kjemoterapi i etterfølgende behandling i begge armer (i samsvar med MSD sine antagelser)
- endret varighet av etterfølgende kjemoterapi i kjemoterapiarmen fra 0 til 59 dager. Varighet av etterfølgende kjemoterapi ble ikke rapportert i den oppdaterte dokumentasjonen. For å kunne modellere etterfølgende behandling basert på KN 407, har Legemiddelverket valgt å bruke data fra datakutt 2018. Dette er et konservativt estimat, siden datakutt 2018 har kortere oppfølgingstid enn datakutt 2019.
- velger kostnader for kombinasjonen karboplatin og paklitaksel i intervensjonsarmen for å sikre konsistens mellom effekt- og kostnadsdata i modellen, mens MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin og effekt data for karboplatin og paklitaksel i intervensjonsarmen. I komparatorarmen bruker Legemiddelverket som MSD kostnader for karboplatin og vinorelbin.
- antar vial sharing med 0% svinn for kjemoterapi.
- har oppdatert legemiddelpriser til maks AUP.

Tabell 12 viser resultater fra Legemiddelverkets og MSDs basecase basert på datakutt 2018.

Tabell 13 viser oppdaterte resultater basert på sluttanalysen fra datakutt 2019. I sluttanalysen er det en større andel av pasientene som får immunterapi i komparatorarmen etter de har progrediert fra kjemoterapi. Dette medfører økte legemiddelkostnader i komparatorarmen og reduserer den relative effektforskjellen mellom intervensjon- og komparatorarm.

I tillegg viser den oppdaterte helseøkonomiske analysen økte legemiddelkostnader på grunn av lengre oppfølgingstid, som fører til økt merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Tabell 12 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår fra datakutt 2018 (den opprinnelige vurderingen). Basert på pasienter med PD-L1 <50%. Per pasient. Diskonterte tall. Maksimalpriser uten MVA

	DCO 2018 Legemiddelverkets basecase			DCO 2018 MSD sin basecase		
	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
<b>Totale kostnader (NOK)</b>	292 488	1 126 713	834 225	276 087	1 110 819	834 731
<b>Totale QALYs</b>	1,12	1,99	0,87	0,99	1,95	0,95
<b>Totale leveår</b>	1,57	2,66	1,09	1,36	2,62	1,26
<b>Merkostnad per vunnet QALY</b>			<b>961 895</b>			<b>874 096</b>
<b>Merkostnad per vunnet leveår</b>			763 521			661 979

Tabell 13 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår fra datakutt 2019 (den nåværende oppdaterte vurderingen). Basert på pasienter med PD-L1 <50%. Per pasient. Diskonterte tall. Maksimalpriser uten MVA

	DCO 2019 Legemiddelverkets basecase			DCO 2019 MSD sin basecase		
	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
<b>Totale kostnader (NOK)</b>	577 957	1 196 689	618 731	522 142	1 166 773	644 632
<b>Totale QALYs</b>	1,27	1,81	0,53	1,27	1,81	0,53
<b>Totale leveår</b>	1,81	2,49	0,68	1,81	2,49	0,68
<b>Merkostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 156 563</b>			<b>1 204 978</b>
<b>Merkostnad per vunnet leveår</b>			910 479			948 592

Med LIS priser er merkostnad per vunnet QALY basert på datakutt 2018 [REDACTED] NOK, og basert på datakutt 2019 [REDACTED] NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

#### 4.1 SCENARIOANALYSER FOR PD-L1<50% POPULASJONEN

Legemiddelverket har beregnet følgende scenarioanalyser for analysene basert på datakutt 2019 (Tabell 14).

Tabell 14: Scenarioanalyser, datakutt 2019

Parametere	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyser	IKER AUP (NOK) (+/- endring fra hovedanalyse)	ICER LIS pris (NOK)
	<b>Legemiddelverkets hovedanalyse (PD-L1&lt;50% populasjonen)</b>	<b>Se kapittel 4 for alle endringene</b>	-	<b>1 156 563</b>
<b>1</b>	Kilde til etterfølgende behandling i kjemoterapiarmen	KN 407: - 1,2% atezolizumab - 7,2% nivolumab - 70,1% pembrolizumab	Norsk klinisk praksis: - 50% atezolizumab - 50% nivolumab	<b>1 250 191 (økning på 93 626 kr på grunn av høyere pembrolizumab Max AUP)</b>
<b>2</b>	Tidshorisont	20 år	30 år	<b>1 112 899 (-43 664)</b>
<b>3</b>	Kostnader	Kostnader til paklitaksel i intervensjonsarmen og kostnader til vinorelbin i komparatorarm	Kostnader til vinorelbin i begge armene	<b>1 096 673 (-59 890)</b>

Kilde til etterfølgende behandling i kjemoterapiarmen har en stor innvirkning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). I hovedanalysen baserte Legemiddelverket kostnadene for etterfølgende behandling på pasientandeler fra KN 407 ettersom den relative effekten i modellen er basert på disse andelene. I scenarioanalyse 1 er andel pasienter som fikk etterfølgende behandling basert på hva klinikere forventer for norsk klinisk praksis. Basert på klinikerinnspill og i tråd med LIS-anbud 2020 antar Legemiddelverket at 100 % av pasientene i intervensjonsarmen som får ytterligere behandling får etterfølgende kjemoterapi (docetaksel) og at 100 % av pasientene i komparatorarmen som får etterfølgende behandling får immunterapi. Hvilken immunterapi pasientene får er avhengig av deres PD-L1 uttrykk. For å følge LIS anbudet vil atezolizumab være den foretrukne etterfølgende behandlingen for pasientene med PD-L1 1%-49% i kjemoterapiarmen og nivolumab den foretrukne etterfølgende behandlingen for pasientene som er PD-L1 negative i kjemoterapiarmen. Siden det er omtrent lik andel med pasienter som har PD-L1 uttrykk mellom 1%-49% og under 1% i KN 407 (37,8% og 35,5%), antar Legemiddelverket at halvparten av pasientene som fikk etterfølgende behandling får atezolizumab og andre halvparten får nivolumab. Dette gjelder gjeldende anbud, og kan endre seg med fremtidig anbud.

## 5 OPPDATERTE BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettberegninger er basert på antagelsen om at kjemoterapipasienter som får etterfølgende behandling (dvs. 60,7 %) bare vil få immunterapi (50 % atezolizumab og 50 % nivolumab). Dette gjenspeiler gjeldende LIS-anbud og norsk klinisk praksis.

I den opprinnelige rapporten (appendiks 2) har Legemiddelverket 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 <sup>8</sup>		3 351	3 415	3 481	3 547	3 615	3 685
Plateepitelkarsinom <sup>9</sup>	0,21	717	731	745	759	774	788
Ikke egnet for kurativ behandling <sup>10</sup>	0,62	445	453	462	471	480	489
Egnet for legemiddelbehandling <sup>11</sup>	0,70	311	317	323	329	336	342
PD-L1 < 50% <sup>12</sup>	0,73	228	233	237	242	246	251
NSCLC 1. Linje		228	233	237	242	246	251

<sup>8</sup> Cancer in Norway 2018 og 1,92 % årlig økning

<sup>9</sup> Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

<sup>10</sup> Antakelse basert på Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

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

<sup>12</sup> Basert på KN 407, PD-L1 fordeling som kalkulert av MSD

Det antas at alle pasienter vil motta Keytruda + kjemoterapi dersom Keytruda + kjemoterapi får refusjon. På den annen side vil alle pasienter motta karboplatin i kombinasjon med vinorelbin dersom Keytruda + kjemoterapi ikke får refusjon.



## 5.1 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 15.

Tabell 15 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom Keytruda+ kjemoterapi tas i bruk i PD-L1 <50%-populasjonen, beregnet med **maksimal AUP** inkl. mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon får refusjon*	kr 198 350 886	kr 274 840 781	kr 280 271 958	kr 285 642 133	kr 291 115 203
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon ikke refundert**	kr 89 344 328	kr 91 056 218	kr 92 800 908	kr 94 579 028	kr 96 391 217
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	kr 109 006 558	kr 183 784 563	kr 187 471 050	kr 191 063 105	kr 194 723 985

\* kostnader per pasient per år i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapiarmen: kr 857 080 (1.år), kr 262 991kr (2.år), kr 794 (3.år), \*\*kostnader per pasient per år i kjemoterapiarmen: kr 384 228 (1.år)

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.

### Oppdatert konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (basert på datakutt 2019):

Basert på oppdaterte data er budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi for de angitte pasientene (PD-L1 <50%) beregnet til å ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 195 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag      millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## 5.2 BUDSJETTKONSEKVENSER TOTALT FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

Budsjettkonsekvensene totalt inkluderer legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader til spesialisthelsetjenesten (administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene progresjonfri og progredierte, bivirkningskostnader, og terminale kostnader).

Tabell 16 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Keytruda+ kjemoterapi tas i bruk i PD-L1 <50%-populasjonen, beregnet med **maksimal AUP** inkl. mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Keytruda + kjemoterapi kombinasjon tas i bruk:</b>	kr 226 275 671	kr 316 554 636	kr 328 489 738	kr 338 397 712	kr 347 567 505
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 198 350 886	kr 274 840 781	kr 280 271 958	kr 285 642 133	kr 291 115 203
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 27 924 785	Kr 41 713 855	Kr 48 217 780	Kr 52 755 579	Kr 56 452 302
<b>Minus:</b>	kr 114 188 134	kr 125 999 028	kr 132 991 045	kr 138 477 473	kr 143 281 636

<b>Keytruda + kjemoterapi kombinasjon tas ikke i bruk</b>					
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 89 344 328	kr 91 056 218	kr 92 800 908	kr 94 579 028	kr 96 391 217
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 24 843 806	kr 34 942 810	kr 40 190 137	kr 43 898 445	kr 46 890 419
<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	kr 112 087 537	kr 190 555 608	kr 195 498 693	kr 199 920 239	kr 204 285 869

Oppdatert konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (basert på datakutt 2019):

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (PD-L1<50%) med Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene progresjonfri og progrediert, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 204 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING

---

### Oppdatert vurdering av nytte:

Denne oppdaterte rapporten er basert på data fra sluttanalysen fra KN 407, i stedet for data fra interimanalyse 2 (IA2) som ble brukt i den opprinnelige metodevurderingen. Legemiddelverket aksepterer de oppdaterte dataene som en kilde til relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen. Oppfølgingstiden fra forrige datakutt av KN 407 er doblet, og andelen sensurerte gikk ned fra 38 % til 15 % for PFS og fra 63 % til 33 % for OS. 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 %. Sammenlignet med IA2 var

### Oppdatert vurdering av usikkerhet:

Bruk av mer modne data i den oppdaterte vurderingen reduserte usikkerheten rundt relativ effekt som ble fremhevet i den opprinnelige vurderingen.

Det er imidlertid fortsatt flere andre faktorer som bidrar til usikkerhet i analysen. Blant annet var studiepopulasjonen både yngre og i bedre allmenntilstand enn forventet norsk pasientpopulasjon (referer til den opprinnelige rapporten). I Norge benyttes vinorelbin fremfor paklitaksel, som ble brukt i KN 407. Det er usikkert hvordan begge disse faktorene påvirker overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

I den oppdaterte innsendingen valgte MSD å modellere etterfølgende behandling i henhold til norsk klinisk praksis. I den opprinnelige analysen brukte MSD derimot data fra KN 407. Blant kjemoterapi-pasienter som fikk en andrelinjebehandling i KN 407 (dvs. 60,7 %), fikk 78,6 % av pasientene immunterapi og 21,1 % fikk ulike typer kjemoterapi. I norsk klinisk praksis får alle kjemoterapi-pasienter tilbud om immunterapi i andrelinje. Legemiddelverket velger å bruke pasientandelen fra KN407 for å sikre konsistens mellom effektdata og kostnader for etterfølgende behandling. Pasientandelen fra norsk klinisk praksis brukes i en scenarioanalyse 1 og budsjettberegningene. En høyere pasientandel som får immunterapi i komparatorarmen (MSD basecase DOC 2019) øker kostnadene i komparatorarmen. Etterfølgende behandling i kjemoterapiarmen har en stor innvirkning på IKER.

### Oppdatert vurdering av budsjettvirkninger:

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den oppdaterte 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) i kombinasjon med kjemoterapi i PD-L1 <50% populasjonen vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på henholdsvis 195 og 204 millioner NOK inkl. mva. i

det femte budsjettåret med maks AUP priser. Med LIS-AUP blir budsjettvirkningene på henholdsvis [redacted] og [redacted] millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Lavere budsjettkonsekvenser i den oppdaterte analysen i forhold til den opprinnelige vurderingen er hovedsakelig drevet av høyere legemiddelkostnader i komparatorarmen på grunn av at en høyere pasientandel fikk immunterapi etter progresjon.

Statens legemiddelverk, 30-09-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ania Urbaniak  
Leung-Ming Yu  
Yvonne Anne Michel

## 7 REFERANSER

---

1. 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.
  2. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. LBA82 Pembrolizumab (pembro)+ chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. 2019;30(Supplement\_5):mdz394. 080.
  3. Kristiansen IS, Sæther EM. Valg av modell for beregning av leveårsgevinst ved førstelinjebehandling av plateepitelcarcinom i lungene med fjernspredning. Dokumentasjon sendt til Legemiddelverket 16.12.2019: Oslo Economics; 2019.
  4. Legemiddelverk S. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft 2018.
  5. 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>].
  6. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(28):2518-27.
  7. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(4):959-65.
  8. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *J Medical care*. 1997:1095-108.
-

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen,

30. september 2020



### Oppdrag ID2018\_125 – Keytruda (pembrolizumab) Indikasjon XII

Ikke-småcellet lungekreft, NSCLC, består hovedsakelig av to histologiske undergrupper, adenokarsinom (NSQ) og plateepitel karsinom (SQ). I april 2019 fikk den største gruppen, adenokarsinom, godkjent førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi av Beslutningsforum (ID2018\_043) basert på studie KN-189. Denne indikasjonsutvidelsen for pembrolizumab (basert på studie Keynote-407) gjelder førstelinjebehandling for den andre gruppen lungekreftpasienter, SQ.

Når det gjelder alvorlighet bemerkes det at pasienter med plateepitel karsinom i dag ikke har tilgang på innovative behandlingsoalternativer i førstelinje og utgjør derfor den gruppen blant pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har dårligst prognose med kun standard kjemoterapi-behandling som alternativ. Immunterapi er derimot godkjent som andrelinjebehandling. I Keynote-407 (KN-407) studien falt imidlertid 40% av pasientene bort i kjemoterapiarmen før de fikk mulighet til å få immunterapi i andrelinje.

KN-407 studien viser signifikant forbedret overlevelse ved median oppfølging på 14,3 måneder, med en hasard ratio for OS i pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen på [REDACTED] sammenliknet med pasienter behandlet med kjemoterapi alene. Resultater fra KN-407 viser også tid fra randomisering til neste progresjon (PFS2). PFS2 resultatene fra KN-407 viser at pasientene får en større helsegevinst av å få pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje enn i andrelinjebehandling, sammenliknet med kontrollgruppen. Det ble vist en 41% risikoreduksjon for progresjon eller død ved å gi pembrolizumab i første linje uavhengig av PD-L1 nivå. Median PFS2 var 13,8 mnd (95% KI: 12,2-15,9) i pembrolizumab kombinasjonsarmen sammenliknet med 9,1 mnd (95% KI: 8,2-10,2) i kjemoterapiarmen (HR 0,59, 95% KI: 0,49-0,72).

Innledningsvis i rapporten beskriver Legemiddelverket prosessen for sak ID2018\_125. MSD ønsker å presisere at det ikke eksisterte en oppdatert modell på det tidspunktet Legemiddelverket forespurte dette for data som skulle presenteres senere på ESMO 2019. MSD anmodet derfor om muligheten for å fortsette analysen med eksisterende modell for å unngå en forsinkelse på flere måneder for pasientene ved å vente til en oppdatert modell var tilgjengelig. Legemiddelverket og MSD ble enige om å fortsette analysen med eksisterende modell. Det har medført en stor forsinkelse for pasientene som i dag kun har tilbud om kjemoterapi i første linje, at det 27.april 2020 ble pålagt ny analyse. Modell var da tilgjengelig, og vi kunne levere analyse i løpet av mai.

Vi håper på en snarlig sluttbehandling av saken.

Med vennlig hilsen,

MSD (Norge) AS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Anne Lebesby Høeg", is shown within a white rectangular box.

Anne Lebesby Høeg