

Hurtig metodevurdering

Keytruda® (pembrolizumab) for
behandling av tilbakevendende
(residiv) eller
behandlingsrefraktær Hodgkins
lymfom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

1-11-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. 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.

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

3 SIDERS OPPSUMMERING

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (Pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller hos pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD (Norge) AS for pembrolizumab samt tidligere metodevurdering av nivolumab med overlappende bruksområde ved Hodgkins lymfom (1).

MSD har i samråd med Legemiddelverket levert en forenklet metodevurdering for pembrolizumab ved kHL. I praksis inngår pembrolizumab og nivolumab i de årlige LIS-anbudene for onkologi. Basert på en antagelse om at disse legemidlene har tilsvarende effekt og sikkerhet ved kHL har Legemiddelverket gjort en forenklet kostnadsminimeringsanalyse.

Pasientgrunnlag i Norge

Klassisk Hodgkins lymfom er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling. Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til bruk langt ut i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget til mellom 10-15 pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

kHL er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har tidligere beregnet alvorligheten for denne pasientpopulasjonen til et absolutt prognosetap (APT) på ca. 32-36 QALYs (1).

Behandling i norsk klinisk praksis

Standardbehandling er en kombinasjon av strålebehandling og cellegift. I avanserte tilfeller, som ved tilbakefall av sykdommen, er det aktuelt med beinmargstransplantasjon. Pasienter under 65 år med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) eller med andre eller senere residiv er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). For pasienter med residiverende eller refraktær kHL etter ASCT er ulike kjemoterapiregimer et alternativ. Brentuksimab vedotin er et nyere behandlingsalternativ som er tatt i bruk for noen pasienter. Hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket er nivolumab et behandlingsalternativ.

I forhold til tidligere metodevurdering for nivolumab har pembrolizumab et noe videre bruksområde som også inkluderer pasienter uten tidligere ASCT og som har hatt behandlingssvikt med brentuksimab vedotin.

Felles for både pasientgrunnlaget til pembrolizumab, som denne metodevurderingen er for, og tidligere vurdering for nivolumab er at det ellers ikke finnes noen etablert standardbehandling med godt evidensgrunnlag så langt ut i behandlingslinjene. Ifølge kliniske eksperter er mulige behandlingalternativer ulike kombinasjoner av kjemoterapi, evt. bendamustin eller rebehandling med brentuksimab vedotin. Allogeen stamcelletransplantasjon (alloSCT) kan være et alternativ hos utvalgte yngre pasienter med god helsetilstand.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studiene som ligger til grunn for godkjent indikasjon var en enarmet fase 1 (Keynote 13, n=31) og en fase 2 studie (Keynote 87, n= 210). Primært utfallsmål i Keynote 087 var objektiv responsrate (ORR), definert som pasienter som i løpet av oppfølging enten oppnådde komplett remisjon (CR) eller partiell remisjon (PR). ORR var 69% og 22% oppnådde komplett basert på en uavhengig sentral vurdering.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var sekundære utfallsmål. Median PFS var 10,3 måneder og svært få pasienter var døde i løpet av ett år.

Ettersom de kliniske studiene av pembrolizumab ved kHL er utført uten komparator er ikke effektforskjellen mot dagens standardbehandling godt dokumentert. Data for overlevelse er basert på få observasjoner over en kort oppfølgingsperiode og effekten av pembrolizumab i klinisk praksis er derfor heftet med stor usikkerhet. Studiedesignet gir også begrensede muligheter for å gjøre en formell justert indirekte sammenlikning. En enkel sammenlikning av effektresultater og bivirkninger på tvers av studiene som ligger til grunn for MT for de to legemidlene med kHL, støtter opp under at klinisk effekt og sikkerhet pembrolizumab er tilsvarende som for nivolumab.

Sikkerhet

I det kombinerte datasettet for pembrolizumab 200 mg, som monoterapi på tvers av tumortyper, var de vanligst forekommende bivirkningene (> 10 %) ved bruk av pembrolizumab fatigue , kløe , utslett, diaré og kvalme . Pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert forstyrrelser i tyreoidafunksjonen og type I diabetes.

Hos pasienter som fikk allo-SCT etter behandling med pembrolizumab forekom akutt transplantat-mot-vert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet i flere tilfeller enn forventet sammenliknet med historiske kontroller. Preparatomtalen oppgir at det bør gjøres en nøye vurdering av risiko vs. nytte av allo-SCT hos pasienter som er behandlet med pembrolizumab.

Kostnadseffektivitet

Nivolumab ved kHL ble besluttet innført i juni 2017. Legemiddelverket konkluderte med at usikkerheten i meroverlevelsen med nivolumab ved dette bruksområdet sammenliknet med dagens behandlingalternativer var svært høy, og konkluderte derfor ikke mht. om kriteriet om kostnadseffektivitet var oppfylt.

Pembrolizumab og nivolumab inngår i de årlige LIS-anbudene for onkologi der det antas sammenlignbar klinisk effekt og sikkerhet. Legemiddelverket mener at pembrolizumab kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som nivolumab ved kHL, der indikasjonene er overlappende.

Dersom det fremkommer data som tilsier at denne antagelsen ikke holder, bør det gjennomføres en kostnad per QALY analyse som det også bør tas hensyn til i fremtidige anbudsprosesser.

Pembrolizumab har en litt bredere indikasjon enn nivolumab siden legemiddelet også er godkjent for bruk hos pasienter som ikke kan gjennomgå transplantasjon men har hatt behandlingssvikt med BV. Legemiddelverket har ikke gjort noen egen vurdering av dette bruksområdet da dokumentasjon for behandlingsoalternativene er svært begrenset. Effekten i pasientgruppen som ikke har gjennomgått ASCT vurderes å være i samsvar med effekten hos pasienter som har fått residiv etter ASCT og behandling med BV (hhv kohort 2 og kohort 1 i Keynote 87 i appendiks 2). Kostnadseffektiviteten i denne pasientgruppen antas derfor å være sammenlignbar med pasientene som har fått residiv etter ASCT og behandling med BV.

Budsjettkonsekvenser

Dersom pembrolizumab inkluderes i LIS-anbudet på lik linje med nivolumab til behandling av pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, vil ikke dette medføre økte budsjettkonsekvenser såfremt LIS anbefalingene for denne pasientgruppen følges i klinisk praksis.

Bruk hos pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV anslås å utgjøre ca. 5 pasienter i året. Dersom antall pasienter holder seg stabilt, vil budsjettkonsekvensene basert på dagens LIS-priser utgjøre ca. ■■■ millioner kroner i året for denne pasientgruppen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
3 SIDERS OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	6
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 KLASSISK HODGKINS LYMFOM (KHL).....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.4 BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM.....	10
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab (5)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB	20
3.3 KOMPARATOR	20
3.4 UTFALLSMÅL	21
4 ØKONOMISK ANALYSE	22
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	23
6 DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	24
REFERANSER.....	26
APPENDIKS 1: BASELINE KARAKTERISTIKK- KEYNOTE 087	27
APPENDIKS 2: BASELINE KARAKTERISTIKK OG RESULTATER , KEYNOTE 087 OG CHECK MATE 205.....	28
APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	31
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	35

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	MSD (Norge) AS	
Preparat:	Keytruda	
Virkestoff:	Pembrolizumab	
Indikasjon:	Residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV	
ATC-nr:	L01X C18	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		24-01-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		25-04-2017
Klinikere kontaktet for første gang		30-08-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		Ikke kontaktet ifm denne metodevurderingen
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		31-05-2017; 02-08-2017; 03-08-2017;
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		02-08-2017; 07-08-2017
Rapport ferdigstilt:		01-11-2017
Saksbehandlingstid:		190 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra MSD (Norge) AS.
Saksutredere:		Søren Toksvig Klitkou Kristian Samdal Hilde Røshol
Kliniske eksperter:		Peter Meyer Unn Merete Fagerli Harald Holte Jr
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
Allo-SCT	Allogen stamcelletransplantasjon
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BICR	Blindet, uavhengig sentral radiologisk komité
BSA	Body Surface Area
CR	Komplett remisjon (Complete response)
CUA	Cost-Utility-Analyse
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell Kostnadseffektivitets Ratio
kHL	klassisk Hodgkins lymfom
KM	Kaplan Meier kurve
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
ORR	Objektiv reponsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
PR	Partiell respons (Partial response)
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
SoC	«Standard of care»

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen er klinisk effekt og sikkerhet av pembrolizumab vurdert og sammenliknet med nivolumab som er metodevurdert tidligere på tilsvarende bruksområde.

I praksis inngår pembrolizumab og nivolumab i de årlige LIS-anbudene for onkologi. Basert på en antagelse om at disse legemidlene har tilsvarende effekt og sikkerhet har Legemiddelverket gjort en forenklet kostnadsminimeringsanalyse.

1.2 Klassisk Hodgkins lymfom (kHL)

kHL er en lymfevevskreft. Gjennomsnittlig alder for kHL er 43 år ved diagnosetidspunktet (2). Foruten alder som har et bimodalt forhold til forekomst (økt risiko for yngre under 30 og igjen for de over 50) disponerer kjønn (forhold menn:kvinner 1,4:1) og genetiske faktorer for sykdommen. kHL er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år. Utviklingen innen behandling (effektive cytostatikaregimer, bedret bruk av strålebehandling, mer fullstendig utredning) de siste tiårene har økt overlevelseshraten for denne typen lymfom betraktelig. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling.

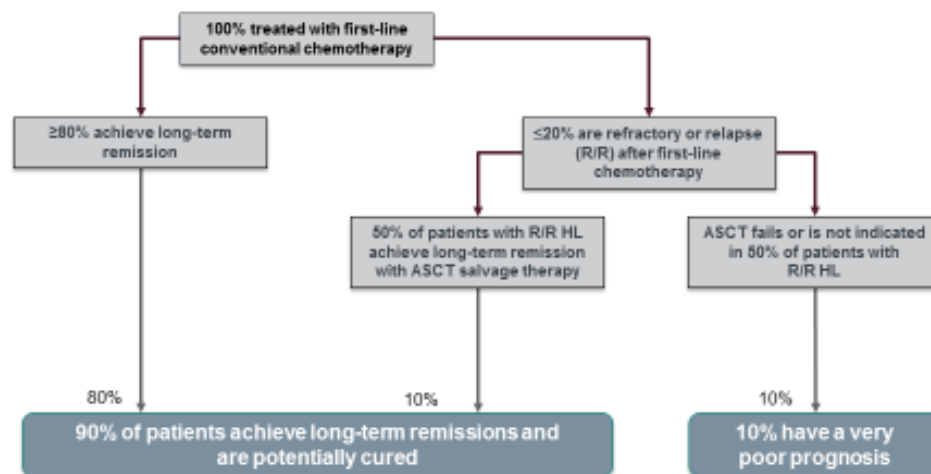
Pasientgrunnlag for pembrolizumab

Pembrolizumab fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV. Pembrolizumab har derfor et noe utvidet bruksområde ved kHL i forhold til nivolumab (pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon men som har hatt behandlingssvikt med BV).

Behandling med pembrolizumab vil generelt starte mange år etter opprinnelig fastsatt kHL-diagnose. Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til langt ut i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget til mellom 10-15 pasienter årlig.

Figur 1: Pasientflyt- kHL

Illustrative Patient Flow for cHL



ASCT = Autologous Stem Cell Transplant; R/R = Relapsed or Refractory

1. Eichenseher DA et al. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):i70-75.
2. De Angelis R, et al. *Eur J Cancer*. 2015;51:2254-2262.
3. Vassilakopoulos TP, Angelopoulos HK. *Semin Hematol*. 2013;50(1):4-14.
4. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma*. V3, 2016.
5. Hernandez-Ilizaliturri FJ. *ASCO Education Book*. 2011.

6. Jessing A et al. *Ann Oncol*. 2005;16(1):116-123.
7. Sirshil B et al. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312-1319.
8. Herzig S, et al. *Ann Oncol*. 19:118, 2008 (Suppl 4):120. Abstract 118.
9. Alwan I and Blum KA. *Blood*. 2010; 127(3):287-295.

Kilde : NCCN (3) og ESMO (4) m. flere

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær Hodgkins lymfom (1). Alvorlighetsberegningene antas å være overførbare til denne metodevurderingen.

Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.

1.4 BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM

1.4.1 Behandling med pembrolizumab (5)

- Indikasjon

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV.

- Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.
- Dosering
Intravenøs infusjon à 200 mg over 30 minutter hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.
- Bivirkninger
De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt og leddsmerter. Kronisk tretthet, diaré, kvalme og leddsmerter er sett hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med pembrolizumab, uavhengig av indikasjon. Sikkerheten av pembrolizumab er vurdert i kliniske studier med 3194 pasienter med avansert melanom, NSCLC eller cHL over fire doser (2 mg/kg hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg hver 2. eller 3. uke). Hos disse pasientene var de vanligst forekommende bivirkningene (> 10 %) ved bruk av pembrolizumab fatigue (22 %), kløe (15 %), utslett (13 %), diaré (12 %) og kvalme (10 %). De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Komplikasjoner ved allogen HSCT (hematopoietisk stamcellebehandling) ved klassisk Hodgkins lymfom

Tilfeller av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD) er observert hos pasienter som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for pembrolizumab. Akutt transplantat-mot-vert-sykdom (aGVHD) forekom i 23 pasienter med kHL som begynte på allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab. Seks pasienter utviklet 6 (26 %) GVHD hvor 1 var fatal, og 2 pasienter (9 %) utviklet alvorlig hepatisk VOD etter kondisjonering med redusert intensitet hvor 1 var fatal. De 23 pasientene hadde en median oppfølgingstid etter allogen HSCT på 5,1 måneder.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av pembrolizumab henvises det til preparatomtalen.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom (6). Behandlingsretningslinjer for Hodgkins lymfom er også beskrevet i Oncolex (7).

Når Hodgkins lymfom er diagnostisert, blir kreften stadiebestemt. Stadiebestemmelse beskriver plasseringen og spredningen av sykdommen. Det finnes fire generelle stadier av Hodgkins lymfom, fra stadium I til stadium IV, med stigende alvorlighetsgrad. Svulstens stadium er avgjørende for valg av terapi.

Standardbehandling er en kombinasjon av strålebehandling og cellegift. I avanserte tilfeller, f. eks. ved tilbakefall av sykdommen, er det aktuelt med beinmargstransplantasjon.

Behandling ved tilbakefall

Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingen residivet oppstår. Pasienter under 65 år med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) eller med andre eller senere residiv er aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Ved begrenset residiv uten B-symptomer (allmennsymptomer definert som lymfomassosierte) og der residivet ligger utenfor tidligere strålefelt kan residivbehandling uten HMAS overveies.

Residiv etter autolog stamcellestøtte (HMAS). Der kurativt siktemål ikke lenger er mulig, vil regimer som CEKP¹, BOP², gemcitabin og trosfosfamid være aktuelle med den hensikt å gi responser, palliasjon og evt. livsforlengelse. Lokal strålebehandling kan være en god palliativ behandling ved kjemoresistent sykdom. For pasienter med residiverende eller refraktær kHL etter autolog stamcelletransplantasjon er brentuksimab vedotin (Adcetris) et nyere behandlingsalternativ som er metodevurdert og besluttet innført.

Pembrolizumab har godkjent bruksområde for en avgrenset gruppe; pasienter som har residiv eller er refraktære etter ASCT og behandling med brentuksimab vedotin. En annen PD-1 hemmer, nivolumab, er godkjent for samme bruksområde og dette legemiddelet ble innført i juni 2017.

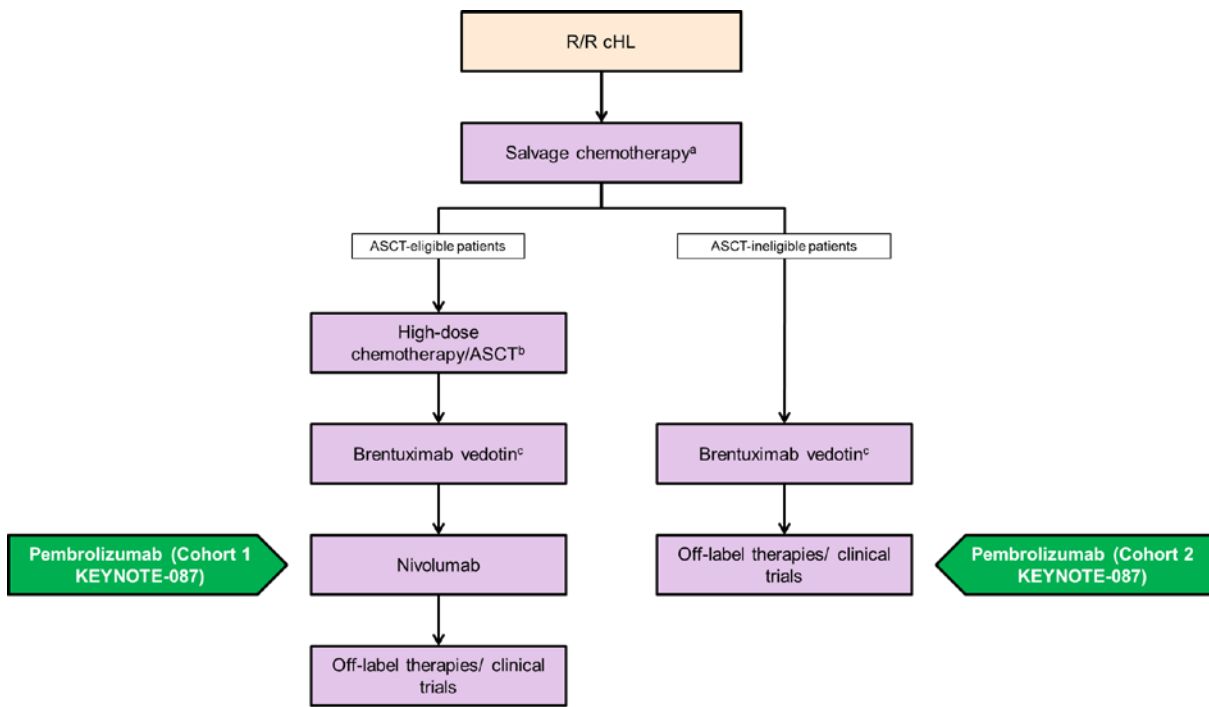
Pembrolizumab er også aktuelt for pasienter som har residiv eller refraktær sykdom som har prøvd behandling med brentuksimab vedotin men som er uegnet for ASCT. (Se figur 2).

Det finnes ingen anbefalinger med godt evidensgrunnlag så langt ut i behandlingslinjene ved kHL. Alloge stamcelletransplantasjon (alloSCT), dvs. der pasienten får stamceller fra en annen person (donor), er nevnt i nasjonale retningslinjer som et alternativ hos utvalgte pasienter. AlloSCT kan gi økt langtidsoverlevelse hos noen pasienter. AlloSCT er anbefalt der sykdommen progredierer etter ASCT i yngre pasienter med god helsetilstand og som samtidig er kjemosensitive. Behandlingen er forbundet med akutt transplantat-mot-vert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet. Alternativ behandling er iht. kliniske eksperter også kjemoterapi (tropofosfamid, bendamustin, gemcitabin, vinblastin og deksametason/cytarabin/cisplatin (DHAP)) og palliativ strålebehandling.

¹ CEKP-Lomustin, Etoposid, klorambucil, prednisolon

² BOP- Bleomycin, vinkritisin, prednisolon

Figur 2: Plassering av pembrolizumab i behandlingslinjen ved kHL (Kilde MSD)



2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pembrolizumab fikk norsk markedsføringstillatelse for aktuelt bruksområde ved kHL i 2017.

Den innsendte dokumentasjonen for pembrolizumab er basert på data fra to tidlig-fase studier som inkluderte pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin. (Keynote 013 og Keynote 087).

Det finnes ikke direkte sammenliknede studier med pembrolizumab mot dagens behandlingsalternativer ved kHL. Produsenten har gjennomført systematiske litteratursøk for å finne relevante studier som grunnlag for effekt ved behandlingsalternativene. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Effektdata for sammenlikningsalternativet er basert på én mindre kliniske studie basert på utfall i klinisk praksis og én studie basert på utfall observert i klinisk studie for nivolumab. Produsenten har utført en justert indirekte sammenlikning av pembrolizumab mot nivolumab. Studiene er kort omtalt i appendiks 2.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Keynote 087 (8)

Dette er en pågående fase 2, åpen, multikohort, multisenter, enkeltarmet studie med pembrolizumab 200 mg gitt intravenøst hver tredje uke for pasienter med langt kommet kHL som har fått tilbakefall etter eller er behandlingsrefraktær til først ASCT og senere BV.

Totalt var 210 pasienter med i studien som var inndelt i 3 separate kohorter:

- Kohort 1 (n=69): Pasienter uten respons eller med progresjon etter ASCT og med residiv eller manglende respons etter BV.
- Kohort 2 (n=81): Pasienter uten CR eller PR ved salvage kjemoterapi som ikke er kvalifisert for ASCT og som har hatt residiv eller manglende respons med BV.
- Kohort 3 (n=60): Pasienter uten respons eller progresjon etter ASCT og som ikke har mottatt BV etter ASCT. Disse kan tidligere ha mottatt BV enten som primærbehandling eller som salvagebehandling.

Tabell 1: Oversikt over Keynote 087

Studie (akronym)	Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (Keynote 087)
Populasjon	Inklusjonskriterier: Menn og kvinner ≥ 18 år med refraktær eller residiv kHL; Pasienten kan 1) Ha manglet respons ved eller ha progrediert etter, eller være uaktuell for ASCT; 2) Ha manglet respons ved eller ha progrediert etter, eller være tidligere ubehandlet med BV; ECOG status 0-1; Målbar sykdom; Adekvat organfunksjon. Eksklusjonskriterier: Immunsuppresiv/mottaker av immunsuppresiv behandling 7 dager innen mottak av pembrolizumab; tidligere ASCT; Sykdom i det sentrale nervesystem; annen behandlingskrevende progredierende sykdom; HIV; Hepatit B; Hepatit C; behandlingskrevende autoimmun sykdom seneste 2 år; tidligere eller nåværende lungebetennelse.
Intervensjon	200 mg pembrolizumab intravenøst hver tredje uke inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon.
Kontrollarm	Uten komparator
Primære utfallsmål	Objektiv responsrate ved blindet, uavhengig sentral radiologisk komité definert som pasienter som iløpet av oppfølging enten oppnådde komplett remisjon (CR) eller partiell remisjon (PR, $\geq 50\%$ tumorregresjon) i henhold til kriterier fra International Working Group (IWG) fra 2007.) Andel (%) med minst én alvorlig bivirkning (AE). Andel (%) med AE som medfører seponering av pembrolizumab.
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate, utprøvervurdert Komplett remisjonsrate Varighet av respons (DOR- duration of response) Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse
Andre utfallsmål	Endring i helse relatert livskvalitet med EQ-5D (VAS-skala) ved uke 12 Endring i EORTC QLQ-C30 ved uke 12

Pasientkarakteristika for de ulike kohortene ved studiestart i Keynote 087 gjengis i appendiks 1.

Keynote 013 (9)

En åpen fase 1b, multisenter, multikohorte studie med pembrolizumab ved residiverende/refraktær hematologisk kreftsykdom. Kohort 3 i Keynote 013 inkluderte 31 pasienter med klassisk HL som ble behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg.

Tabell 2: Oversikt over Keynote 013

Studie (akronym)	Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (Keynote 013)
Populasjon	Inklusjonskriterier: -Menn og kvinner ≥ 18 år med refraktær eller residiv kHL; Pasienten kan ha manglet respons ved eller ha progrediert etter, eller være uaktuell for ASCT og ha manglet respons eller ha progrediert etter brentuksimab vedotin. -ECOG status 0-1; Målbart sykdom; Adekvat organfunksjon. Eksklusjonskriterier: Pasienter med aktiv ikke-infeksiøs pneumonitt, aktiv autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon var ikke aktuelle for studien
Intervensjon	10 mg/kg hver 2.uke inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon.
Kontrollarm	Uten komparator
Primære utfallsmål	Komplett remisjonsrate, utprøvervurdert Sikkerhet
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate ved blindet, uavhengig sentral radiologisk komité definert som pasienter som iløpet av oppfølging enten oppnådde komplett remisjon (CR) eller partiell remisjon (PR, $\geq 50\%$ tumorregresjon) i henhold til kriterier fra International Working Group (IWG) fra 2007. Varighet av respons (DOR- duration of response) Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse

Pasientkarakteristika ved studiestart i Keynote 013

Median alder 32 år (7 % var 65 år eller eldre), 58 % menn, 94 % hvite, og henholdsvis 45 % og 55 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av kHL var 5 (varierte fra 2 til 15). 87 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 39 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 74 % av pasientene hadde fått auto-SCT, 26 % var ikke aktuelle for transplantasjon, og 42 % av pasientene hadde fått strålingsterapi.

Tabell 3 : Effekt resultater KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013, totalpopulasjonen (5)

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks n=31
Objective response rate^c		
ORR % (95% CI)	69% (62.3, 75.2)	58% (39.1, 75.5)
Complete Remission	22%	19%
Partial Remission	47%	39%
Response duration^c		
Median in months (range)	11.1 (0.0+, 11.1) ^d	Not reached (0.0+, 26.1+) ^e
% with duration ≥ 6-months	76% ^f	80% ^g
% with duration ≥ 12-months	---	70% ^h
Time to response		
Median in months (range)	2.8 (2.1, 8.8) ^d	2.8 (2.4, 8.6) ^e
PFS^c		
Number (%) of patients with event	70 (33%)	18 (58%)
Median in months (95% CI)	11.3 (10.8, Not reached)	11.4 (4.9, 27.8)
6-month PFS rate	72%	66%
9-month PFS rate	62%	---
12-month PFS rate	---	48%
OS		
Number (%) of patients with event	4 (2%)	4 (13%)
6-month OS rate	99.5%	100%
12-month OS rate	97.6%	87.1%

^a Median follow-up time of 10.1 months

^b Median follow-up time of 28.7 months

^c Assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria by PET CT scans

^d Based on patients (n=145) with a response by independent review

^e Based on patients (n=18) with a response by independent review

^f Based on Kaplan-Meier estimation; includes 31 patients with responses of 6 months or longer

^g Based on Kaplan-Meier estimation; includes 9 patients with responses of 6 months or longer

^h Based on Kaplan-Meier estimation; includes 7 patients with responses of 12 months or longer

Resultater i de ulike kohortene (1,2 og 3) er vist i appendiks 2

Bivirkninger

De 210 pasientene i Keynote 087 (N=210) ble eksponert for pembrolizumab i gjennomsnittlig 183 dager og mottok i gjennomsnitt 9 administrasjoner. Bivirkninger ble rapportert hos 137 patients (65.2%). Disse var for det meste milde og moderate og kun en mindre andel pasienter opplevde grad 3-5 bivirkninger (8.6%). De mest vanlige grad 3-5 bivirkningene var anaemi (2.4%), neutropeni (1.4%), thrombocytopeni (1%), diaré (1%), pneumoni (1%), og sepsis (1%).

I det kombinerte datasettet for pembrolizumab 200 mg, som monoterapi på tvers av tumortyper, var de vanligst forekommende bivirkningene (> 10 %) ved bruk av pembrolizumab fatigue, kløe, utslett, diaré og kvalme. Pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert forstyrrelser i tyreoidfunksjonen og type I diabetes.

Hos pasienter som fikk allo-SCT etter behandling med pembrolizumab forekom akutt transplantat-mot-vert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet i flere tilfeller enn forventet sammenliknet med historiske kontroller. Preparatomtalen oppgir at det bør gjøres en nøye vurdering av risiko vs. nytte av allo-SCT hos pasienter som er behandlet med pembrolizumab.

Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Måling av livskvalitet viste forbedring ved behandling med pembrolizumab i total studiepopulasjon ved 12 uker. Det ble benyttet generisk instrument i form av EQ-5D

Visual Analog Scale og sykdomsspesifikt instrument; EORTC-QLQ-C30.

Pågående studier

Tabell 4 viser pågående studier rapportert av MSD (Norge) AS. Pembrolizumab har foreløpig ikke godkjent bruksområde for pasienter som har gjennomgått ASCT og ikke er behandlet med brentiximab vedotin (kohort 3 i Keynote 087). Det pågår imidlertid en randomisert, kontrollert fase 3-studie NCT02684292 for å kartlegge effekten av pembrolizumab sammenliknet med brentuksimab vedotin ved dette bruksområdet. I denne studien er det også planlagt å følge overlevelse inntil 40 måneder etter randomisering. Studien er forventet avsluttet i mai 2018. Det pågår også studier med pembrolizumab for en rekke andre indikasjoner, disse er ikke relevante for denne metodevurderingen.

Tabell 4. Oversikt over pågående studier (kilde: MSD)

Trial Name (Sponsor) / Trial #	Trial Design	Population	Intervention	Comparator	Primary Trial Reference
cHL trials					
KEYNOTE-204 (MSD) NCT02684292	Phase III, randomized, open-label, multi-centre, two-arm trial	N=300, 1:1 randomization ratio cHL patients who 1) have failed to achieve a response or progressed after ASCT and have not had previous treatment with brentuximab vedotin; or 2) are ASCT-ineligible	Pembrolizumab (200 mg Q3W, IV)	Brentuximab vedotin (1.8 mg/kg Q3W, IV)	<ul style="list-style-type: none"> Trial protocol: ESMO 2016 (10)
Paediatric trials					
KEYNOTE-051 (MSD) NCT02332668	Phase I/II multi-cohort, multi-centre, single-arm trial	Part 1 population: approximately 310; enrolment open <ul style="list-style-type: none"> Patients aged >6 months to ≤18 years with advanced melanoma of PDL1 positive refractory or relapsed solid tumour carcinoma or lymphoma Part 2 cHL cohort: planned 20 <ul style="list-style-type: none"> Children and adolescents with R/R cHL aged > 5 to ≤18 years 	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W	N/A – single-arm trial	<ul style="list-style-type: none"> None available

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon for pembrolizumab består av to enarmede studier i fase Ib og II. Dokumentasjonen er basert på et begrenset pasientantall og oppfølgingstiden er kort. Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk.

Det er brukt relevante utfallsmål iht. tidlig fase studier der formålet er å dokumentere sikkerhet, dosering og anti-tumor effekt (ORR objektiv responsrate). Et studiedesign uten kontrollarm er bl.a begrunnet med at det er få dokumenterte behandlingsalternativer så langt ut i behandlingslinjen.

En svakhet med KN-013 er at doseringen er betydelig høyere enn det som er anbefalt i klinisk praksis (10 mg/kg, sammelignet med 200 mg, altså 2-3 mg/kg).

PFS og OS var sekundære utfallsmål og median OS var ikke nådd ved 10 måneders median oppfølgingstid. Modne data for PFS og OS er derfor ikke tilgjengelig. Eventuelle antagelser om forløp av PFS og OS er foreløpig beheftet med svært stor usikkerhet.

Klinikerne bemerket for metodevurdering av nivolumab for kHL at responsratene var høye, sammenlignet med remisjonsrate og responsvarighet for solide svulster. Pembrolizumab har i hovedstudien Keynote 087 vist tilsvarende ORR som i hovedstudien med nivolumab (Chekmate 205). For en sammenlikning av baselinekarakteristikk for pasientene i de to studiene, se appendiks 1(11).

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Norsk klinisk praksis

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kHL der behandling med ASCT og BV har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at gjennomsnittsalder for aktuelle grupper av HL pasienter er 35-40 år. Dette er noe lavere enn gjennomsnittlig alder ved diagnose av HL på 43 år for årene 2011-2015 (2). Aldersfordelingen for HL som helhet refereres ofte til som bimodal ettersom insidensraten er relativt høyere før fylte 30 år og igjen etter fylte 50 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at pasientene som er inkludert i de kliniske studiene, og som ligger til grunn for markedsføringstilatelsen, vil være i samsvar med de pasientene som vil få behandling med pembrolizumab i klinisk praksis.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB

Norsk klinisk praksis

Det antas at pembrolizumab vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både med hensyn til dosering og behandlingsvarighet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering og behandlingsvarighet i studiene med pembrolizumab er i delvis samsvar med anbefalinger for godkjent dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen. I Keynote 013 var doseringen justert etter vekt (10mg/kg iv hver 2. uke) mens preparatomtalen anbefaler fast dosering med 200 mg iv hver 3. uke iht doseringsregimet benyttet i Keynote 087.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering av pembrolizumab i klinisk praksis vil være i samsvar med godkjent preparatomtale. Behandlingsvarigheten kan bli lenger enn observert i kliniske studier siden det er anbefalt at pasientene forsetter så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Nivolumab ble innført ved behandling av residiverende eller refraktært kHL etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med BV i juni 2017. Det antas derfor at nivolumab brukes innenfor dette bruksområdet i dag, anslagsvis for 5-10 pasienter per år.

Pembrolizumab som monoterapi er også indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kHL som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV. Potensielt utgjør disse ca. 5 pasienter per år.

Behandlingsalternativer til PD-1 hemmere for disse pasientgruppene vil kunne være ulike palliative kjemoterapiregimer. Dette inkluderer bendamustine, samt rebehandling med brentuksimab vedotin. For pasienter med respons på dagens standardbehandling vil også alloge stamcelletransplantasjon (alloSCT) kunne være aktuelt ved residiv etter autolog stamcellebehandling (ASCT).

Innsendt klinisk dokumentasjon

MSD har sendt inn analyser som inkluderer en indirekte sammenlikning av pembrolizumab basert på data fra kohort 1 i Keynote 078 (n=69) og nivolumab basert på data fra kohort B i Check Mate 205. Kohort B i Checkmate 205 inkluderte 90 pasienter med med residiverende eller refraktær kHL etter behandling med ASCT og BV (11). Utvalgte baslinekarakteristika for de aktuelle kohortene fra de to studiene finnes i appendiks 2. Her vises også resultater fra de ulike kohortene i KeyNote 087 og fra Kohort B i Checkmate 205.

I den indirekte sammenlikningen har MSD benyttet en metode som er basert på individuelle pasientdata (IPD) for pembrolizumab for å predikere utfall for en populasjon som matcher bestemte

pasientkarakteristikker fra en «komparator studie» (her Checkmate 205). De justerte estimater er basert på "Outcome regression approach" (ORA) .

Legemiddelverket har ikke vurdert kvalitet eller det metodiske grunnlaget for denne indirekte sammenlikningen. Den indirekte sammenlikningen viste imidlertid sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab og nivolumab. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter støttet denne oppfatningen. I tillegg antas det sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab og nivolumab i LIS anbudene. På bakgrunn av dette antar også Legemiddelverket sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab og nivolumab.

Som et alternativ til behandling med nivolumab er det gjort forsøk på å sammenlikne pembrolizumab ved begge bruksområder (både de som har og ikke har gjennomgått ASCT) med «standardbehandling». Sammenlikningen er basert på en obersvasjonsstudie med 97 pasienter der 66 hadde gjennomgått ASCT og behandling med brentuksimab vedotin. 79 av pasientene fikk ny behandling etter brentuksimab vedotin hvor ulike utprøvende behandlinger (n=28) inkludert PD1 hemmere var mest vanlig fulgt av behandling med gemcitabine (n=15), bendamustin (n=12). Denne studien er nærmere omtalt i metodevurderingen for nivolumab (12).

Legemiddelverkets vurdering

Nivolumab er et aktuelt sammenlikningsalternativ til pembrolizumab for pasienter med residiverende eller refraktær kHL etter behandling med ASCT og BV. Det er ikke kjent om pasienter som ikke har gjennomgått ASCT og som har sviktet på BV i dag behandles med PD-1 hemmere dvs. om nivolumab benyttes «off-label» for disse pasientene, eller om pembrolizumab allerede er tatt i bruk hos disse pasientene.

Alternativ behandling til PD-1 hemmere kan være ulike palliative kjemoterapiregimer og bendamustine, eventuelt rebehandling med brentuksimab vedotin. For pasienter med respons på dagens standardbehandling vil også allogen stamcelletransplantasjon (alloSCT) kunne være aktuelt.

3.4 UTFALLSMÅL

Hovedresultater fra Keynote 87 og Keynote 13 er vist under kap 2.1. Resultater for de ulike kohortene i Keynote 87 og relevant kohort fra nivolumabstudien er vist i appendiks 2.

4 ØKONOMISK ANALYSE

MSD har i samråd med Legemiddelverket innsendt en forenklet metodevurdering uten beregning av QALY og IKER. Bakgrunnen for dette er at pembrolizumab antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil som nivolumab, som allerede er innført for behandling av pasienter med residiverende eller refraktær kHL.

I praksis inngår pembrolizumab og nivolumab i de årlige LIS-anbudene for onkologi, der man antar sammenlignbar effekt og sikkerhet. Legemiddelverket har derfor satt opp en enkel kostnadsminimeringsanalyse, som sammenligner relevante kostnader for pembrolizumab og nivolumab der det forutsettes tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil.

Relevante kostnader som er inkludert i kostnadsminimeringsanalysen er legemiddelkostnader (eks mva), administrasjonskostnader, transportkostnader og kostnader for pasientene i forbindelse med tidsbruk til behandling. Legemiddelkostnader per år er basert på maks AUP fra Legemiddelverkets prisdatabase og anbefalt dosering i preparatomtalene. De øvrige kostnadene er basert på enhetskostnader fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (REF). Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5: Resultater kostnadsminimeringsanalyse

Årskostnader	Pembrolizumab	Nivolumab
Legemiddelkostnader (AUP, eks mva)	1 102 017 ⁴	825 103 ⁵
Administrasjonskostnader ⁶	20 800	31 200
Transportkostnader ⁷	7 349	11 024
Kostnader relatert til tidsbruk av behandling ⁸	13 659	20 488
Totale kostnader	1 143 825	887 815

Denne kostnadsminimeringsanalysen har imidlertid begrenset verdi da prisene som ligger til grunn er basert på maks AUP, og ikke de reelle LIS-prisene. På grunn av anbudsprosessen vil LIS-prisene variere fra år til år, og en kostnadsminimeringsanalyse basert på dagens LIS-priser vil derfor kun være gjeldende for 2017. Med forutsetningene som ligger til grunn for kostnadsminimeringsanalysen viser resultatene høyere kostnader for pembrolizumab sammenlignet med nivolumab. Legemiddelverket mener likevel pembrolizumab bør inngå i LIS tilbudet på lik linje som nivolumab for behandling av pasienter med residiverende eller refraktær kHL der behandling med autolog stamcelletransplantasjon og brentuksimab

⁴ Dosering pembrolizumab: 200 mg hver 3. uke.

⁵ Dosering nivolumab: 3 mg/kg hver 2. uke, antatt gjennomsnittsvikt 70 kg.

⁶ Kostnad per infusjon: 1200 kr

⁷ Gjennomsnittlig transportkostnad per spesialistbehandling: 424 kr.

⁸ Antatt tidsbruk for pasient i forbindelse infusjon (reisetid og behandlingstid) 4t. Timesats 197 kr/time.

vedotin har vært mislykket. Videre mener Legemiddelverket at behandlingsoalternativet med lavest totale kostnader etter LIS-anbudene i utgangspunktet bør være anbefalt behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Dersom pembrolizumab inkluderes i LIS-anbudet på lik linje med nivolumab til behandling av pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, vil ikke dette medføre økte budsjettkonsekvenser såfremt LIS anbefalingene for denne pasientgruppen følges i klinisk praksis

Pembrolizumab har i motsetning til nivolumab også indikasjon for pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV. Det er antatt at dette utgjør ca. 5 pasienter i året. Budsjettkonsekvensene av å behandle disse pasientene med pembrolizumab er estimert på bakgrunn av at pembrolizumab antas å fortrenge dagens standardbehandling. Dagens standardbehandling er antatt å tilsvare standardbehandlingen som ble definert i Tabell 4 i metodevurderingen av nivolumab, det vil si bestående av forskjellige monoterapibehandlinger⁹ (13). Budsjettkonsekvensene omfatter kun legemiddelkostnader.

Årskostnad¹⁰ med pembrolizumab per pasient er estimert til [redacted] kr (inkl mva) med dagens LIS AUP. Dette er basert på anbefalt dosering i preparatomtalen, dvs 200 mg hver 3. uke. Årlig legemiddelkostnaden med standardbehandling per pasient er beregnet til 106 969 kr (13).

Med disse antagelsene vil årskostnaden for bruk av pembrolizumab på pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV bli ca. [redacted] millioner kroner. Legemiddelkostnadene relatert til definert standardbehandling utgjør ca. 530 000 kr per år.

Med dagens LIS-priser, vil budsjettkonsekvenser ved å innføre pembrolizumab til behandling av pasienter med kHL utgjøre ca. [redacted] millioner kroner per år.

Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

⁹ Trophosphamide, bendamustine, gemcitabine, vinblastine, DHAP (dexamethasone/cytarabine (AraC)/cisplatin)

¹⁰ Avrundet til 51 uker

6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Residiverende/refraktær kHL etter gjennomgått ASCT og behandling med brentuksimab vedotin er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 32-36 kvalitetsjusterte leveår sammenliknet med den generelle befolkningen.

Behandlingsalternativene så langt ut i behandlingsforløpet er begrenset. Nivolumab har godkjent indikasjon for tilsvarende bruksområde, og dette legemidlet er tidligere metodevurdert og ble innført i juni 2017.

Pembrolizumab har vist tilsvarende effekt som nivolumab på objektiv responsrate i enarmede studier (fase I-II) ved residiverende eller refraktær kHL etter behandling med ASCT og brentuksimab vedotin.

MSD har i samråd med Legemiddelverket levert en forenklet metodevurdering for pembrolizumab ved kHL. Basert på en antagelse om at disse legemidlene har tilsvarende effekt og sikkerhet ved kHL har Legemiddelverket gjort en forenklet kostnadsminimeringsanalyse.

Pembrolizumab har en litt bredere indikasjon enn nivolumab siden legemiddelet også er godkjent for bruk hos pasienter som ikke kan gjennomgå transplantasjon men har hatt behandlingssvikt med BV. Legemiddelverket har ikke gjort noen egen vurdering av dette bruksområdet da dokumentasjon for behandlingsalternativene er svært begrenset. Effekten i pasientgruppen som ikke har gjennomgått ASCT vurderes å være er i samsvar med effekten hos pasienter som har fått residiv etter ASCT og behandling med BV (hhv kohort 2 og kohort 1 i Keynote 87 i appendiks 2). Kostnadseffektiviteten i denne pasientgruppen antas derfor å være sammenliknbar med pasientene som har fått residiv etter ASCT og behandling med BV.

Konklusjon:

- Legemiddelverket anser at kriteriet for alvorlighet er oppfylt.
- Pembrolizumab har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet basert på objektiv responsrate, og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. Det er imidlertid svært stor usikkerhet knyttet til effektdataene (PFS og OS) for pembrolizumab.
- Tilsvarende som for nivolumab har Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om dette bruksområdet for pembrolizumab er kostnadseffektiv behandling eller ikke sammenliknet med dagens behandlingsalternativer.
- Basert på en antagelse om at pembrolizumab og nivolumab har tilsvarende effekt og sikkerhet ved kHL har Legemiddelverket gjort en forenklet kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket mener at pembrolizumab kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som nivolumab ved kHL, der indikasjonene er overlappende.

Statens legemiddelverk, 1--11-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Søren Toksvig Klitkou
Kristian Samdal
Hilde Røshol

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av psoriasisartrit. Oslo: Statens legemiddelverk; 2016.
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2015. Cancer incidence, mortality, survival, and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016.
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(5):608-38.
4. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2014;25(suppl_3):iii70-iii5.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC). Pembrolizumab.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
7. Oncolox. Hodgkins lymfom. Oslo universitetssykehus HF; 2017.
8. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;0(0):JCO.2016.72.1316.
9. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016.
10. Fanale M, Kline J, Chen R, Ribrag V, Salles G, Matsumura I, et al. Pembrolizumab Versus Brentuximab Vedotin in Relapse or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Randomized Phase 3 KEYNOTE-204 Study. ESMO 2016; 2016.
11. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1283-94.
12. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Ann Oncol. 2016;27(7):1317-23.
13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom. Oslo: Statens legemiddelverk; 2017.
14. MSD. Network meta-analysis of pembrolizumab for the treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma 2017 [
15. Merck & Co. KEYNOTE-087 CSR, Data on file. Merck & Co., ; 2016.
16. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC). Opdivo.

APPENDIKS 1: BASELINE KARAKTERISTIKK- KEYNOTE 087

Tabell 2. Baselinekarakteristika i de ulike kohortene og den samlede pasientpopulasjonen i Keynote 087 (Kilde: MSD Norge AS)

	Pembrolizumab 200 mg Q3W			
	Cohort 1 (n=69)	Cohort 2 (n=81)	Cohort 3 (n=60)	ASaT population (N=210)
Male, n (%)	36 (52.2)	43 (53.1)	34 (56.7)	113 (53.8)
Age				
Median (range), years	34.0 (19 to 64)	40.0 (20 to 76)	32.0 (18 to 73)	35.0 (18 to 76)
≥65, n (%)	0 (0.0)	15 (18.5)	3 (5.0)	18 (8.6)
US region, n (%)				
US	13 (18.8)	20 (24.7)	19 (31.7)	52 (24.8)
Ex-US	56 (81.2)	61 (75.3)	41 (68.3)	158 (75.2)
ECOG PS, n (%)				
0	29 (42.0)	44 (54.3)	29.9 (48.3)	102 (48.6)
1	39 (56.5)	37 (45.7)	31 (51.7)	107 (51.0)
2	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Baseline B symptoms present, n (%)	22 (31.9)	26 (32.1)	19 (31.7)	67 (31.9)
Prior lines of therapy				
Median, lines	4	4	3	4
≥3, n (%)	68 (98.6)	78 (96.3)	36 (60.0)	182 (86.7)
Prior brentuximab vedotin use, n (%)	69 (100.0)	81 (100.0)	25 (41.7)	175 (83.3)
Prior radiation, n (%)	31 (44.9)	21 (25.9)	24 (40.0)	76 (36.2)
Time of relapse since ASCT failure				
Median, months	12.6	-	1.9	7.9
<12 months, n (%)	32 (46.4)	-	53 (88.3)	85 (40.5)

Source: [127]

Analysis cut-off: June 27, 2016

ASaT: All patients as treated; ASCT: Autologous stem-cell transplant; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status;

Q3W: Every 3 weeks; US: United States

APPENDIKS 2: BASELINE KARAKTERISTIKK OG RESULTATER , KEYNOTE 087 OG CHECK MATE 205

Baseline pasient karakteristika for kohort C fra Keynote 087 og kohort B fra Checkmate 205; Pasienter uten respons eller progresjon etter ASCT, og med residiv eller manglende respons etter BV (14).

Trial ID	Sub-group	N	Age, median (range)	Males, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	ECOG 2, n (%)	Relapsed, n (%)	Refractory, n (%)	B symptoms, n (%)
KEYNOTE-87	C1 ^a	69	34 (19 - 64)	36 (52%)	29 (42%)	39 (57%)	1 (1%)	46 (67%)	23 (33%)	22 (32%)
Check Mate 205	B	80	37 (28 - 48) ^b	51 (64%)	42 (53%)	38 (48%)	--	--	--	18 (23%)

Trial ID	Sub-group	N	Prior chemotherapy lines, median (range)	Radiotherapy, n (%)	ASCT, n (%)
KEYNOTE-87	C1 ^a	69	4 (2 - 12)	31 (45%)	69 (100%)
CheckMate 205	B	80	4 (4 - 7) ^b	59 (74%)	80 (100%)

Resultater Keynote 087, i ulike kohorter

- **Kohort 1=** Pasienter uten respons eller progresjon etter ASCT og med residiv eller manglende respons etter BV.
- **Kohort 2=** Pasienter uten CR eller PR ved salvage kjemoterapi som ikke er kvalifisert for ASCT og som har hatt residiv eller manglende respons med BV.
- **Kohort 3=** Pasienter uten respons eller progresjon etter ASCT og som ikke har mottatt BV etter ASCT. **Foreløpig ikke en del av godkjent bruksområde.**

Tabell 5.: ORR resultat, KEYNOTE-087

	Pembrolizumab 200 mg Q3W			
	Cohort 1 (n=69)	Cohort 2 (n=81)	Cohort 3 (n=60)	ASaT population (N=210)
ORR (CR + PR), % (95% CI^a)	73.9 (61.9, 83.7)	64.2 (52.8, 74.6)	70.0 (56.8, 81.2)	69.0 (62.3, 75.2)
CR, % (95% CI ^a)	21.7 (12.7, 33.3)	24.7 (15.8, 35.5)	20.0 (10.8, 32.3)	22.4 (16.9, 28.6)
PR, % (95% CI ^a)	52.2 (39.8, 64.4)	39.5 (28.8, 51.0)	50.0 (36.8, 63.2)	46.7 (39.8, 53.7)
SD, % (95% CI ^a)	15.9 (8.2, 26.7)	12.3 (6.1, 21.5)	16.7 (8.3, 28.5)	14.8 (10.3, 20.3)
PD, % (95% CI ^a)	7.2 (2.4, 16.1)	21.0 (12.7, 31.5)	13.3 (5.9, 24.6)	14.3 (9.9, 19.8)
NE, % (95% CI ^a)	2.9 (0.4, 10.1)	2.5 (0.3, 8.6)	0.0 (0.0, 0.0)	1.9 (0.5, 4.8)

Source: (15)

Data cut-off: September 25, 2016

^aBased on binomial exact confidence interval method

ASaT: All patients as treated; CI: Confidence interval; CR: Complete response; NE: Non-evaluable; ORR: Overall response rate; PD: Progressive disease; PR: Partial response; Q3W: Every 3 weeks; SD: Stable disease

Tabell 6: Varighet av respons, KEYNOTE-087

	Pembrolizumab 200mg Q3W			
	Cohort 1 (n=69)	Cohort 2 (n=81)	Cohort 3 (n=60)	ASaT population (N=210)
Patients with response, n (%)	51 (73.9)	52 (64.2)	42 (70.0)	145 (69.0)
Time to response, months				
Mean (SDev)	3.3 (1.4)	3.0 (0.9)	3.7 (1.6)	3.3 (1.3)
Median (range)	2.7 (2.1 to 8.3)	2.8 (2.2 to 5.6)	2.8 (2.6 to 8.8)	2.8 (2.1 to 8.8)
Response duration, months				
Median (range)	8.7 (0.0+ to 11.1)	NR (0.0+ to 8.7+)	8.5 (0.0+ to 8.7+)	11.1 (0.0+ to 11.1)
95% CI	8.7, 11.1	NR, NR	8.5, NR	8.7, 11.1
Number of patients with response ≥ 6 months ^a , %	13 (82.2)	9 (70.0)	9 (75.6)	31 (75.6)

Source: (15)

Data cut-off: September 25, 2016

^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

ASaT: All patients as treated; CI: Confidence interval; DOR: Duration of response; NR: Not reached; Q3W: Every 3 weeks; SDev: Standard deviation

Tabell 7: PFS resultater, KEYNOTE-087

	Pembrolizumab 200mg Q3W			
	Cohort 1 (n=69)	Cohort 2 (n=81)	Cohort 3 (n=60)	ASaT population (N=210)
PFS events, n (%)	19 (27.5)	31 (38.3)	20 (33.3)	70 (33.3)
Median PFS, months	13.7	NR	11.3	11.3
95% CI for median PFS	(11.2, 13.7)	(7.6, NR)	(8.5, NR)	(10.8, NR)
PFS rate at 6 months, %	77.0	66.7	74.4	71.7
PFS rate at 9 months, %	69.8	52.9	65.7	62.2

Source: (15)

Data cut-off: September 25, 2016

Tabell 8: OS resultater, KEYNOTE-087

	Pembrolizumab 200mg Q3W			
	Cohort 1 (n=69)	Cohort 2 (n=81)	Cohort 3 (n=60)	ASaT population (N=210)
Death, %	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.7)	4 (1.9)
Median survival, months ^a	NR	NR	NR	NR
95% CI for median survival ^a	(NR, NR)	(NR, NR)	(NR, NR)	(NR, NR)
OS rate at 6 months, % ^a	98.6	100.0	100.0	99.5
OS rate at 12 months, % ^a	98.6	97.0	97.3	97.6

Source: (15)

Data cut-off: September 25, 2016

^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

Tabell 9 Effektresultater CheckMate 205 kohort B (16)

	CA209205 kohort B (n = 80)
Objektiv responsrate (95 % KI)	54 (68 %); (56, 78)
Fullstendig remisjonsrate (95 % KI)	6 (8 %); (3, 16)
Delvis remisjonsrate (95 % KI)	48 (60 %); (48, 71)
Stabil sykdom, n (%)	17 (21)
Median varighet av respons (måneder) (95 % KI) Min, maks	13,1 (8,7, NE) 0,0+, 14,2+
Median tid til respons (måneder) Min, maks	2,1 1,6, 11,1
Median varighet av oppfølging (måneder) variasjon (måneder)	15,4 1,9 til 18,5
PFS rate ved 12 måneder (95 % KI)	55 (41, 66)
Median PFS måneder	14,78 (11.33, NA)
OS rate ved 12 måneder	97,5%

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 behandlingsmessige 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 nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil 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)

VEDLEGG 1
Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 31. oktober 2017

**VEDLEGG 1 til søknad om hurtig metodevurdering av Keytruda® (pembrolizumab).
Oppdrag ID 2017-005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller
behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom**

MSD takker for en tydelig rapport og konstruktiv dialog med Legemiddelverket underveis i prosessen.

Legemiddelverket anslår det faktiske pasientgrunnlaget for denne indikasjonen til mellom 10-15 pasienter årlig. Omtrent 10 av disse pasientene har i dag tilbud om behandling med nivolumab, godkjent av Beslutningsforum i juni 2017.

Keytruda har en noe bredere indikasjon enn nivolumab. Keytruda er godkjent for bruk hos pasienter som ikke kan gjennomgå transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med brentuksimab vedotin (BV)¹. Legemiddelverket anslår dette til å utgjøre ca. 5 pasientene i året. Effekten i denne pasientgruppen vurderes av Legemiddelverket til å være i samsvar med effekten av den gruppen som allerede har godkjent behandling med nivolumab. Videre antar Legemiddelverket at kostnadseffektiviteten i gruppene også er sammenliknbar.

Indikasjonsutvidelsen¹ ble godkjent av EMA 2. mai 2017 og MSD håper Beslutningsforum fatter rask beslutning slik at disse alvorlig syke pasientene får rask tilgang til behandlingen.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS

Karen Irgens
Market Access Manager

1. Indikasjonstekst *klassisk Hodgkins lymfom (cHL)*:
Behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær cHL der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV.