

## Hurtig metodevurdering

Pembrolizumab (Keytruda).

Indikasjon V:

Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-01-2018

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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling ID2017\_060 Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V. Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel til behandling av urotelialt karsinom (blærekreft). Den generelle kliniske effekten ved behandling av urotelialt karsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200-225 pasienter er aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med urotelialt karsinom i andrelinje hovedsakelig med karboplatin/paklitaksel eller vinflunin. Effekten av Keytruda er dokumentert gjennom KeyNote 045, en randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab med vinflunin, paklitaksel eller docetaksel. De helseøkonomiske analysene tar utgangspunkt i vinflunin som komparator. *Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.*

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at urotelialt karsinom er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelialt karsinom for denne populasjonen behandlet med Javlor (vinflunin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Keytruda står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Keytruda, sammenlignet med Javlor:

874 018 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

601 403 NOK per vunnet leveår.

MSD har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for Keytruda. Merkostnad for Keytruda sammenlignet med Javlor ved bruk av rabatterte pris er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
■ NOK per vunnet leveår.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det er særlig usikkerhet knyttet til hvor stor andel av pasientene som vil kunne leve lenge, og dette har vesentlig påvirkning på analysens resultater. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda ved behandling av urotelialt karsinom vil være om lag 178 millioner NOK per år i år fem (maks AUP). Budsjettvirkningen beregnet med LIS AUP er omtrent ■ millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling ID2017\_060, *Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V. Behandling av blærekreft (urotelkarsinom)*, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

### Pasientgrunnlag i Norge

Pembrolizumab er godkjent til behandling av urotelialt karsinom hos pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har estimert at om lag 200-225 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at urotelialt karsinom er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelialt karsinom for denne populasjonen behandlet med vinflunin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

De nasjonale retningslinjene anbefaler i dag vinflunin 375 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke som andrelinjes behandling for pasienter med urotelialt karsinom, da dette er eneste godkjente preparatet for disse pasientene (tilbys yngre pasienter med god almenntilstand). Kombinasjonen karboplatin/paklitaxel kan være et alternativ.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av pembrolizumab er dokumentert gjennom en randomisert kontrollert fase III studie mot behandlerens valg av kjemoterapi: vinflunin, paklitaxel eller docetaxel (KeyNote 045). I denne studien var median overlevelse 10,3 måneder med pembrolizumab og 7,4 måneder med kjemoterapi. Legemiddelverket har etter en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon konkludert med at vinflunin kan brukes som komparator, selv om ikke dette reflekterer andrelinjes behandling av alle pasienter med urotelialt karsinom i Norge. Legemiddelverket har lagt effektdata fra KeyNote 045 til grunn for den helseøkonomiske analysen.

### Sikkerhet

Pembrolizumab er generelt godt tolerert. De viktigste bivirkningene av pembrolizumab er knyttet til autoimmune reaksjoner som colitt, pneumonitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati.

*Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene

Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Det er benyttet Weibull parametrisering for progresjonsfri overlevelse (PFS) for vinflunin, i stedet for eksponentiell.
- Det er benyttet Weibull parametrisering for total overlevelse (OS) for vinflunin, i stedet for eksponentiell.
- Det er benyttet Weibull for behandlingsvarighet (time on treatment, ToT) for vinflunin, i stedet for generalisert gamma.
- Cut off time for KM-kurven PFS 9 uker, i stedet for 15 uker.
- Cut off time for KM-kurven OS 24 uker, i stedet for 32 uker.
- ToT er satt til maks 3 år for pembrolizumab, i stedet for 2 år.
- Ikke etterfølgende behandling.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av pembrolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når pembrolizumab sammenlignes med vinflunin. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Vinflunin</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 091 037	244 803	874 018
Totale QALYs	1,41	0,44	0,97
Totale leveår	2,04	0,63	1,41
Merkostnad per vunnet QALY			874 018
Merkostnad per vunnet leveår			601 403

Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med vinflunin, når prisen for pembrolizumab er basert på maksimal AUP uten merverdiavgift, er:

874 018 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

601 403 NOK per vunnet leveår.

MSD har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for pembrolizumab. Merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med vinflunin ved bruk av rabatterte pris er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
██████████ NOK per vunnet leveår.

Base case analysen til MSD avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Vinflunin</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 119 399	273 314	846 086
Totale QALYs	1,56	0,49	1,07
Totale leveår	2,27	0,70	1,57
Merkostnad per vunnet QALY			791 227
Merkostnad per vunnet leveår			538 132

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at legemiddelkostnaden for pembrolizumab og effekten av pembrolizumab på OS betyr mest for modellresultatene.

#### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av urotelialt karsinom vil være om lag 178 millioner NOK per år i år fem (maks AUP).

Budsjettvirkningen beregnet med LIS AUP er omtrent ■■■ millioner NOK per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har valgt å akseptere vinflunin som komparator. Vinflunin er det eneste legemidlet med indikasjon for behandling av urotelialt karsinom etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes, et annet alternativ som benyttes i norsk klinisk praksis er kombinasjonen karboplatin/paklitaksel. Det er særlig usikkerhet knyttet til hvor stor andel av pasientene som vil kunne leve lenge, og dette har vesentlig påvirkning på analysens resultater. I modellen innebærer dette usikkerhet rundt valg av parametrisk funksjon for ekstrapolering av overlevelse, og dette er diskutert i rapporten. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	12
1.2 UROTELIALT KARSINOM (BLÆREKREFT) .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.4 BEHANDLING AV UROTELIALT KARSINOM FOR PASIENTER SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI... 13	
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i> .....	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	14
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	15
1.4.4 <i>Behandling med vinflunin</i> .....	15
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>20</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	20
3.2 INTERVENSJON .....	21
3.3 KOMPARATOR .....	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	29
3.4.3 <i>Helsenytt/ helsetap</i> .....	31
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>33</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	34



4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	34
4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	38
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET .....	41
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	42
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	42
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	43
5.3	BUDSJETTVERKNING .....	43
6	DISKUSJON .....	45
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 2: PD-L1 UTTRYKK .....	50
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	52
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	56
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA MSD (VEDLAGT SEPARAT) .....	59

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2017_060: Hurtig metodevurdering av pembrolizumab (Keytruda) til behandling av blærekreft (urotelkarsinom).</i>	
<b>Forslagstiller:</b>		
<b>Legemiddelfirma:</b>	Merck Sharp & Dohme Ltd (MSD)	
<b>Preparat:</b>	Keytruda	
<b>Virkestoff:</b>	Pembrolizumab	
<b>Indikasjon:</b>	Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi	
<b>ATC-nr:</b>		
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-04-2017	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-06-2017	
Klinikere kontaktet for første gang	15-09-2017	
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-12-2017	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	NA	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	NA	
Rapport ferdigstilt:	22-01-2018	
Saksbehandlingstid:	220 dager	
Saksutredere:	Ingrid Johanne Bettum Fredrik Holmboe Anja Schiel Christina Kvalheim	
Kliniske eksperter:	Svein Inge Helle Daniel Heinrich	
<p>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.</p>		

## ORDLISTE

---

AE	Adverse event (bivirkning)
AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Best supportive care
DOR	Responsvarighet (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
KN045	KeyNote 045
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
MSD	Merck Sharp & Dohme Ltd
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PET-scan	Positron emission tomography-scan
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RPT	Relativt prognosetap
ToT	Time on treatment (behandlingstid)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Pasienter med urotelialt karsinom med tilbakefall etter platinumbasert kjemoterapi har få behandlingsalternativer og enda færre alternativer dokumentert gjennom fase III studier. MSD har sendt inn dokumentasjon for metodevurdering av PD-1 hemmeren pembrolizumab på denne indikasjonen basert på KeyNote 045, en randomisert, kontrollert fase III studie, sammenliknet med vinflunin, docetaxel eller paklitaxel.

## 1.2 UROTELIALT KARSINOM (BLÆREKREFT)

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (insidens menn:kvinner er 3:1). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, gjennomsnittsalder (median) på diagnosetidspunkt er 71 år for menn og 69 år for kvinner. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Flere livsstils- og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for urotelialt karsinom, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste (1).

I 2015 ble det registrert 1731 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Ved utgangen av 2015 levde 13382 personer i Norge med diagnosen blære-, urinleder eller urinrørskreft (2).

Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren sykdomsgruppens mortalitet (1). I 2015 døde 373 pasienter av kreft i urinblære, urinleder eller urinrør (2).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at pembrolizumab vil brukes til andrelinjebehandling av urotelialt karsinom etter progresjon på platinabasert kjemoterapi, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med urotelialt karsinom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap ca. 14 QALY.

## **1.4 BEHANDLING AV UROTELIALT KARSINOM FOR PASIENTER SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI**

### **1.4.1 Behandling med pembrolizumab**

- Indikasjon

Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

Keytruda som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$  «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.

Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 1\%$  TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før behandling med Keytruda starter.

Keytruda 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.

Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi.

De to siste indikasjonene gjelder urotelialt karsinom. Det er levert dokumentasjon for følgende indikasjon til denne metodevurderingen: Keytruda som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne *som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi* (se pkt. 5.1), og denne rapporten omhandler kun denne pasientpopulasjonen.

Dokumentasjon i henhold til indikasjonen «behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi» er levert, og vil bli vurdert separat.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Programmert celledød-1

reseptorer (PD-1) er en negativ regulator av T-celleaktivitet og er involvert i T-cellenes immunrespons. En av dens viktige funksjoner er å redusere autoimmunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan, som andre kroppsegne celler, uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og bremser aktiveringen av T-celler, immunresponsen og T-cellenes angrep på tumorcellene. Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes (3).

- Dosering

Dosering: Keytruda skal administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter hver 3. uke.

Anbefalt dose av Keytruda er:

- 200 mg for pasienter med NSCLC som tidligere ikke er behandlet med kjemoterapi eller for cHL eller for pasienter med urotelialt karsinom.
- 2 mg/kg for pasienter med NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi eller for pasienter med melanom (3).

For aktuell indikasjon behandlet i denne rapporten gjelder dosering som nevnt i første punkt (200 mg fast dose over 30 minutter hver 3. uke).

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med pembrolizumab er diaré, kvalme, utslett, kløe og fatigue (3). Frekvens og alvorlighet av bivirkninger rapportert i KN045 tilsvarer det som tidligere er beskrevet ved behandling med pembrolizumab. De viktigste rapporterte autoimmune reaksjonene er kolitt, pneumonitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati (se kapittel 3.4.2)

Det henvises til SPC for «Keytruda» for ytterligere informasjon (3).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet oppdaterte i 2016 retningslinjene for behandling av urotelialt karsinom (1). Sykdommen har høy kurasjonsrate, men har også høy residivfrekvens. Pasienter som ikke kan behandles kurativt pga sykdomsutbredelse, allmenntilstand eller komorbiditet, behandles palliativt med kjemoterapi.

Pasienter som fortsatt har en relativt god ECOG-status<sup>1</sup> (ECOG  $\leq$ 1) med progresjon under cisplatin-basert kjemoterapi eller residiv innen 6 måneder etter avsluttet cisplatin-basert kjemoterapi, kan være aktuelle for andrelinjes kjemoterapi. Det er sparsomt med dokumentasjon for denne problemstillingen. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet i andrelinjes behandling og kan tilbys yngre pasienter med god almenntilstand. Kombinasjonen karboplatin/paklitaksel kan være et alternativ.

Med utgangspunkt i fase III studier foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjes behandling.

---

<sup>1</sup>ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

Europeiske retningslinjer anbefaler også vinflunin som eneste godkjente preparat i andrelinjes behandling (vinflunin er imidlertid ikke godkjent for denne indikasjonen i USA) (4).

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anvender enten vinflunin (eventuelt i kombinasjon med gemcitabin) eller en kombinasjon av karboplatin og paklitaksel som andrelinjes kjemoterapibehandling. Alternativt benyttes monoterapi av enten paklitaksel eller docetaksel hos enkelte pasienter.

Det antas at både vinflunin og karboplatin/paklitaksel kombinasjonene vil kunne fortrenses i andrelinjes behandling.

### 1.4.3 Komparator

MSD har valgt vinflunin som hovedkomparator i sin analyse basert på at vinflunin er det eneste legemidlet med indikasjon for behandling av urotelialt karsinom etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes. Vinflunin, et 3. generasjons vinka-alkaloid, er testet mot "best supportive care" (BSC) i en randomisert faste III-studie hos pasienter tidligere behandlet med platinumbasert kjemoterapi. Studien viste en total responsrate på 8,6 % i vinflunin-armen (n=357, median OS 6,9 md. vs. 4,3 md., p=0,04) (5).

Legemiddelverket bemerker at vinflunin nylig ble trukket fram som et eksempel på kreftlegemidler godkjent av EMA på marginal dokumentasjon (6, 7). Det er påpekt flere svakheter ved nevnte fase III studie, da vinflunin kun viste signifikant bedret overlevelse (over støttebehandling/best supportive care) etter justering av behandlingsgruppen til kun å innebefatte de pasienter som møtte inklusjonskriteriene for studien, ikke den totalt behandlede populasjonen. I handlingsprogrammet for blærekreft konkluderes det som følger: «på bakgrunn av at data fra vinfluninstudien er inkonklusive er det imidlertid ikke grunnlag for å anbefale vinflunin som standard andrelinjes behandling» (1).

I tillegg til vinflunin er også karboplatin/paklitaksel en relevant komparator, men det er sparsomt med kliniske data for denne kombinasjonen. Handlingsprogrammet for blærekreft refererer til en fase-II studie med ukentlig administrasjon av karboplatin/paklitaksel (n=32, ORR 32,3%, median overlevelse 7,9 md) (8). Etter en avveining basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at vinflunin kan benyttes som hovedkomparator for denne metodevurderingen.

Kombinasjonen karboplatin/paklitaksel som komparator til pembrolizumab er ikke vurdert i denne metodevurderingen.

### 1.4.4 Behandling med vinflunin

- *Indikasjon*  
Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert eller metastatisk overgangsepitelkarsinom i urinveiene etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes. Effekt og sikkerhet av vinflunin hos pasienter med funksjonsstatus  $\geq 2$  er ikke undersøkt.
- *Virkningsmekanisme*  
Vinflunin bindes til tubulin ved eller i nærheten av vinkabindingssetene og hemmer polymerisering til mikrotubuli, som resulterer i hemming av tråddannelse, forstyrrelse av mikrotubulidynamikk, mitotisk arrest og apoptose (9).

- *Dosering*

Anbefalt dose er 320 mg/m<sup>2</sup> vinflunin som en 20 minutters intravenøs infusjon hver tredje uke. I en fase III studie ble det behandlet til progresjon, uakseptabel toksisitet eller etter pasientens avgjørelse (5). Behandlingslengde i norsk klinisk praksis er, ifølge eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, ca. 3 måneder. Dette er i samsvar med det som rapporteres i andre retrospektive studier på effekt og behandlingserfaringer med vinflunin (10).

- *Bivirkninger*

De vanligste rapporterte bivirkningene var: hematologiske lidelser (nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni), stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer (hyponatremi og redusert appetitt), nevrologiske sykdommer (perifer sensorisk nevropati), gastrointestinale forstyrrelser (obstipasjon, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt, diaré), hud og underhudssykdommer (alopesi), sykdommer i muskler, bindevev og skjelett (myalgi), samt generelle lidelser som asteni/tretthet (fatigue), reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

De hyppigste grad 3-4 bivirkningene var obstipasjon, fatigue, anemi, leukopeni og neutropeni.

Det henvises til SPC for «Javlor» for ytterligere informasjon (9).



## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

MSD har ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å fremskaffe dokumentasjon til å vise relativ effekt. Imidlertid er det innsendt en direkte sammenlignende studie der pembrolizumab er sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi, dvs. enten docetaxsel, paklitaxsel eller vinflunin.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

MSD har identifisert og sendt inn én studie, KN045 (en randomisert, kontrollert fase III studie), som relevant for metodevurderingen.

I KN045 studien ble effekten og sikkerheten til pembrolizumab sammenlignet med «investigator's choice» blant voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som var tidligere behandlet med platinumholdig kjemoterapi. «Investigator's choice» kunne bestå av monoterapi med enten vinflunin, paklitaxsel eller docetaxsel.

Blant inklusjonskriteriene var tilgang til prøvemateriale som muliggjorde testing av PD-L1 uttrykk. Pasientene i studien ble randomisert på bakgrunn av følgende faktorer: ECOG status, levermetastaser, hemoglobinkonsentrasjon og tid fra forrige kjemoterapiregime. Pasienter med funksjonsstatus ECOG 2 kunne bare inkluderes hvis det ikke var påvist levermetastaser, hemoglobin var  $\geq 10$  g/dL og siste dose i forrige kjemoterapiregime var avsluttet  $\geq 3$  måneder.

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier (generelt for pembrolizumab): aktive CNS-metastaser, HIV, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon, aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som krevde systemisk kortikosteroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitet mot andre monoklonale antistoff, pasienter som mottar immunsuppressiv behandling og pasienter som tidligere har hatt alvorlige immunrelaterte bivirkninger med ipilimumab definert som enhver toksisitet av grad 4 eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider ( $> 10$  mg/dag prednison eller tilsvarende) i mer enn 12 uker.

Pasienter med aktiv infeksjon ble ekskludert fra kliniske studier. Det ble krevd at disse måtte behandle infeksjonen før de kunne få pembrolizumab.

Pasienter med klinisk signifikante unormaliteter i nyre (kreatinin  $> 1,5$  x ULN) eller lever (bilirubin  $> 1,5$  x ULN, ALAT, ASAT  $> 2,5$  x ULN i fravær av levermetastaser) ved baseline ble ekskludert fra kliniske studier. Det er derfor begrenset informasjon tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (3).

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
<b>Bellmunt 2017/ KEYNOTE-045 (KN045)</b>	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi	Pembrolizumab 200 mg hver 3.uke n=270	Utprøvers valg av: Docetaksel: 75mg/m <sup>2</sup> n=84, Paklitaksel: 175mg/m <sup>2</sup> n=84 eller Vinflunin: 320mg/m <sup>2</sup> n=87, hver 3. uke	Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS), inkl. PFS-basert på PD-L1 uttrykk (blindet uavhengig radiologisk vurdering)	Sikkerhet Responstrate (ORR), respons varighet (DOR) og PFS (inkl. PFS per tid) basert på PD-L1 uttrykk	

### **Pågående studier**

MSD har angitt at følgende studier, i tillegg til KN045, er igangsatt for å undersøke effekten av pembrolizumab i urotelialt karsinom:

KEYNOTE-012 (NCT01848834) (12): Phase 1b multicohort trial evaluating pembrolizumab in patients with advanced solid tumors, including recurrent or metastatic urothelial cancer (Cohort C) for  $\leq 24$  months.

KEYNOTE-052 (NCT02335424): A phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer who are ineligible for cisplatin-based therapy.

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på KN045. Studien er av hensiktsmessig størrelse og en randomisert kontrollert fase III studie, noe som øker sikkerheten til effektdataene. Det er en styrke at PFS er vurdert gjennom en blindet uavhengig radiologisk evaluering. Studien var ikke blindet, det gjør at pasientrapporterte endepunkter blir vanskelige å vurdere. Åpne studier gir også en risiko for skjevheter i vurderinger knyttet til behandlingsstrategi ved progresjon. Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser.

Studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av pembrolizumab ved urotelialt karsinom sammenliknet med utprøvers valg av kjemoterapi.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

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

#### Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har bedt norske klinikere om å definere pasienter som i dag behandles med andrelinjes kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi. De anslår dette til ca. 200-225 pasienter årlig.

Median alder for diagnostisert urotelialt karsinom er 69 år for menn og 71 år for kvinner (2). Grunnet faktorer som begrenser bruk av kjemoterapi hos eldre pasienter, estimerer kliniske eksperter at gjennomsnittsalderen for oppstart av andrelinjes kjemoterapibehandling er rundt 60-65 år.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra KN045 studien, Tabell 4 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for hele «intention to treat» populasjonen.

Tabell 4 Pasientkarakteristika i KN045

	Pembrolizumab (n=270)	Kjemoterapi (n=272)
Alder (median)	67	65
Kjønn (andel menn)	74 %	74 %
ECOG funksjonsstatus		
0	44 %	39 %
1	53 %	58 %
2	0,7 %	1,5 %
Antall som aldri har røyket	39 %	31 %
Overgangsepitelcancer	69 %	73 %
Primærtumor i blære/urinleder	86 %	86 %
Viseral sykdom	89 %	86 %
Levermetastaser	34 %	35 %
Hemoglobinkonsentrasjon <10 g/dl	16 %	16 %

Alle pasientene i studien hadde progresjon på tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi. Majoriteten hadde kun gjennomgått førstelinjes behandling, men det var en andel som hadde fått to tidligere linjer før inklusjon i KN045. Det var også en liten gruppe som hadde fått adjuvant eller neoadjuvant behandling.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Av pasientene i KN045 studien ble 6 inkludert fra norske sykehus (11).

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Pasientpopulasjonen fra KN045 studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Kun pasienter behandlet med vinflunin er brukt som kontroll/komparator i hovedanalysen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket anser at det er rimelig samsvar mellom pasientenes alder i studie/modell og norsk klinisk praksis.

I KN045 studien var et av inklusjonskriteriene at pasientens histologi måtte vise overgangsepitelcancer, eller en svulsttype som var primært overgangsepitelcancer. I Handlingsprogrammet estimeres det at 95% av tilfellene av urotelialt karsinom i Norge er overgangsepitelcancer, noe som er høyere enn det som er rapportert hos KN045 populasjonen. Analyser av disse subgruppene i modellen har i denne saken liten påvirkning på kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen i KN045, som også er benyttet i den helseøkonomiske modellen, som representativ for norsk klinisk praksis.

## **3.2 INTERVENSJON**

Indikasjonstekst relevant for denne metodevurderingen:

Pembrolizumab som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

### **Norsk klinisk praksis**

Pembrolizumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale dvs. som monoterapi i andrelinjes behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi med dosering 200 mg hver 3. uke.

I følge preparatomtalen behandles det frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Preparatet er foreløpig ikke tatt i bruk utenfor kliniske studier, og det er derfor ikke etablert noen klinisk praksis i Norge. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at samtlige kvalifiserte pasienter først vil behandles i 8 uker før første kontroll, for deretter å behandles ytterligere 8 uker for å utelukke eventuell pseudoprogresjon. Deretter vil kun pasienter uten progresjon behandles videre. De fleste pasienter med respons på pembrolizumab vil være progresjonsfrie og derfor behandles i over ett år, med maksimal behandlingstid på to år. Klinikerne anser at pasienter med komplett respons kan avslutte behandling tidligere. Pasienter som tidligere har respondert på pembrolizumab vil kunne rebehandles ved tilbakefall.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I KN045 studien ble pembrolizumab gitt som andrelinjes behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi, eller tilbakefall innen 12 md. på adjuvant/neoadjuvant platina-basert behandling av stadium T2 urotelialt karsinom, dosering 200 mg hver 3. uke.

Behandlingen ble fortsatt til progresjon eller uakseptabel toksisitet eller til maksimalt 24 måneders behandling. Pasienter som oppnådde komplett remisjon kunne eventuelt avslutte behandling tidligere. Pasienter med tidligere god respons på pembrolizumab kunne rebehandles ved senere tilbakefall.

Klinikernes vurdering av fremtidig praksis er per i dag i tråd med den innsendte kliniske dokumentasjonen.

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I KN045 ble en del av pasientene i pembrolizumabarmen behandlet lenger enn til progresjon, mens i vinflunin armen var det en del av pasientene som stoppet behandling før progresjon. MSD har derfor valgt å benytte data for behandling fra studien (time on treatment, ToT) for å få en mer realistisk behandlingskostnad i modellen enn ved å basere det på progresjon.

Modellen er en AUC-modell som baserer seg på parametrisk framskrivning for å modellere pasientforløp og tilstandstilhørighet over tid. Det er gjort parametriske kurvetilpasninger til Kaplan-Meier (KM) data fra KN045. Analysen er basert på data fra oppfølging av studien per september 2016. Det er gjort analyser av behandlingsvarighet (ToT), progresjonsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS).

For PFS og OS har firma undersøkt hvorvidt proporsjonal hasard (PH) kriteriet er oppfylt. I de tilfeller kriteriet ikke er oppfylt, har firma vurdert om det er rimelig med ulike parametriseringsfunksjoner for de ulike behandlingene i modellen. De parametriske funksjonene som ble undersøkt er Weibull, eksponentiell, lognormal, log-logistisk, Gompertz og generalisert gamma. Statistiske tester ble gjort for å vurdere statistisk fit av de ulike funksjonene til data. Dette ble, sammen med en vurdering av klinisk plausibilitet av kurvene, lagt til grunn for vurdering av hvilke kurver som ble valgt av firma i modellen.

I modellen er det er mulig å velge parametrisk funksjon uavhengig for de ulike armene for både ToT, PFS og OS. I tillegg er det mulig å velge å benytte KM-kurvene direkte i første del av modellen, og deretter benytte parametriserte kurver.

MSD har valgt fullparametrisering ved Weibull for ToT for pembrolizumab og generalisert gamma for ToT for vinflunin. For evaluering av relativ effekt, se avsnitt 3.4.1.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar at faktisk behandlingsvarighet modelleres ved hjelp av parametrisering av ToT fra KN045. Legemiddelverket anser at modellen da vil gi en rimelig tilnærming til hvordan dosering og behandlingsvarighet antagelig vil kunne bli i klinisk praksis.

Ved behandling med check point inhibitorer er det vanlig å kontrollere pasienten med en PET scan etter ca. 8 uker. PFS data fra innsendt modell indikerer at ca. 50 % av pasientene ikke har respondert (pasientene har progrediert eller er døde) på pembrolizumab behandling ved dette kontrollpunktet. I følge ToT resultatene er det først ved ca. 16 uker at antallet pasienter i behandling er redusert til 50 %. Dette stemmer overens med det norske klinisk antas blir norsk klinisk praksis, det vil si at man vil forsøke å behandle pasienter i ytterligere 8 uker etter første 8 ukers kontroll (til sammen 16 uker) for å utelukke eventuell pseudoprogresjon.

Legemiddelverket er usikre på om behandling av respondere vil stoppes etter 24 md., eller om behandlingen vil bli videreført utover denne perioden. Det foreligger ikke langtidsdata ut over 24 md. Median oppfølgingstid fra datasettet brukt i gjeldene analyser var 10,3 måneder i pembrolizumabarmen og 7,9 i kontrollarmen, maksimal oppfølgingstid registrert var 20,8 måneder (pembrolizumab). Legemiddelverket har endret ToT til maksimalt 3 år, dette er i samsvar med det som er blitt antatt i andre metodevurderinger for pembrolizumab. Dette øker estimert ICER. Legemiddelverket mener MSD har redegjort tilstrekkelig for sine valg av parametriseringer. Legemiddelverket har akseptert Weibull parametrisering for pembrolizumab mht. ToT. Når det gjelder kontrollarmen, har Legemiddelverket imidlertid endret parametriseringen av ToT (se avsnitt 3.3.) fra generalisert gamma til Weibull. Det er usikkerhet knyttet til hvilken av parametriseringer som vil gi mest plausibel ekstrapolering av dataene. Legemiddelverket har lagt vekt på at det skal foreligge svært gode grunner for å parametrisere forskjellig i behandlingsarm og kontrollarm. I hvilken grad dette påvirker resultatene er undersøkt i sensitivitetsanalyser i 4.2.2.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Behandling med pembrolizumab er iht. godkjent indikasjon avgrenset til monoterapi for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi.

Ifølge de nasjonale retningslinjene foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjes behandling av disse pasientene. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet for denne behandlingslinjen. Kliniske eksperter i Norge bekrefter at vinflunin også benyttes på enkelte norske sykehus, et annet alternativ er kombinasjonen karboplatin/paklitaksel. Etter innhenting av salgstall og innspill fra kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at sistnevnte brukes i minst like stor grad som vinflunin.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Komparator brukt i KN045 studien var behandlers valg av monoterapi med enten paklitaksel, docetaksel eller vinflunin. Monoterapi av enten paklitaksel eller docetaksel er lite brukt i Norge. Vinflunin er eneste godkjente preparat for denne behandlingslinjen, men brukes sannsynligvis ikke blant majoriteten av de aktuelle pasientene. Dosering brukt i KN045 tilsvarer det som brukes i norsk klinisk praksis. MSD har brukt vinflunin som komparator i sin hovedanalyse.

Det kan synes som karboplatin/paklitaksel brukes i minst like stor grad som vinflunin i norsk klinisk praksis. En fase II studie på denne kombinasjonen viser en responsrate på 36 % med totaloverlevelse på median 8 måneder, noe som er bedre enn resultatene rapportert for vinflunin (responsrate 8,6 % og OS på 6,9 måneder) (5, 8).

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I den innsendte modellen er det kun observasjoner fra pasienter behandlet med vinflunin som benyttes som komparator. Modellen gir også mulighet for å benytte docetaksel monoterapi, paklitaksel monoterapi eller sammenslått populasjon med docetaksel monoterapi og paklitaksel monoterapi som komparator.

I KN045 studien stopper mange pasienter behandling med vinflunin før progresjon, maksimal behandlingstid i modellen for vinflunin er satt til 6 sykluser med 3 ukers intervaller. Faktisk behandlingstid med vinflunin i modellen er håndtert ved å benytte parametrisk framskrivning for ToT basert på behandlingsvarighet fra KN045. Se flere detaljer i avsnitt 3.2.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Vinflunin er ikke en optimal komparator, og Legemiddelverket ville ønsket å se en sammenligning mot karboplatin/paklitaksel også. Imidlertid er vinflunin eneste legemiddel med godkjent indikasjon for andrelinjes behandling. Vinflunin er dessuten i bruk i en del helseforetak, om enn noe ujevnt geografisk fordelt. Legemiddelverket godtar bruk av vinflunin som komparator, men påpeker at denne kun er relevant for enkelte sykehus i Norge.

Legemiddelverket aksepterer ToT som et mål på behandlingsvarighet for vinflunin, da behandling ofte avsluttes før progresjon pga. uakseptabel toksisitet. Som utdypet i avsnitt 3.2 har Legemiddelverket endret MSD sin foreslåtte parametrisering fra generalisert gamma til Weibull for parametrisering av ToT for vinflunin.

## **3.4 UTFALLSMÅL**

### **3.4.1 Effekt**

Endepunktene i KN045 var predefinert som følger:

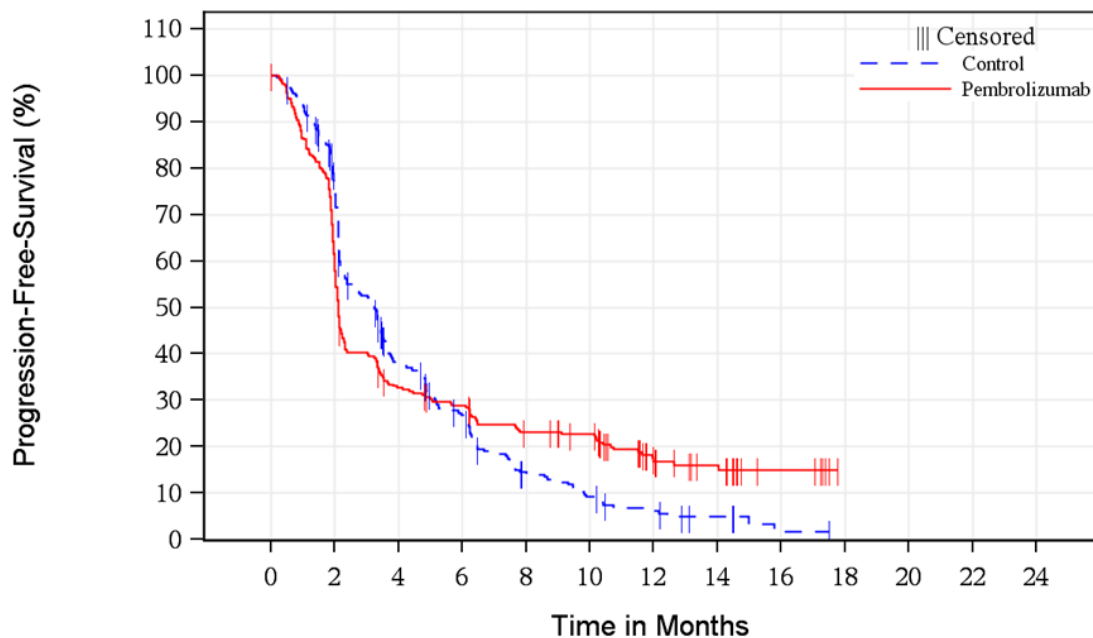
- Primære utfallsmål: totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS), inkludert OS og PFS basert på PD-L1 uttrykk
- Sekundære utfallsmål: sikkerhet, responsrate (ORR), respons varighet (DOR) og PFS (inkludert PFS per tid) basert på PD-L1 uttrykk

Legemiddelverket anser dette som relevante endepunkter for urotelialt karsinom.

Resultater fra totalpopulasjonen (ITT):



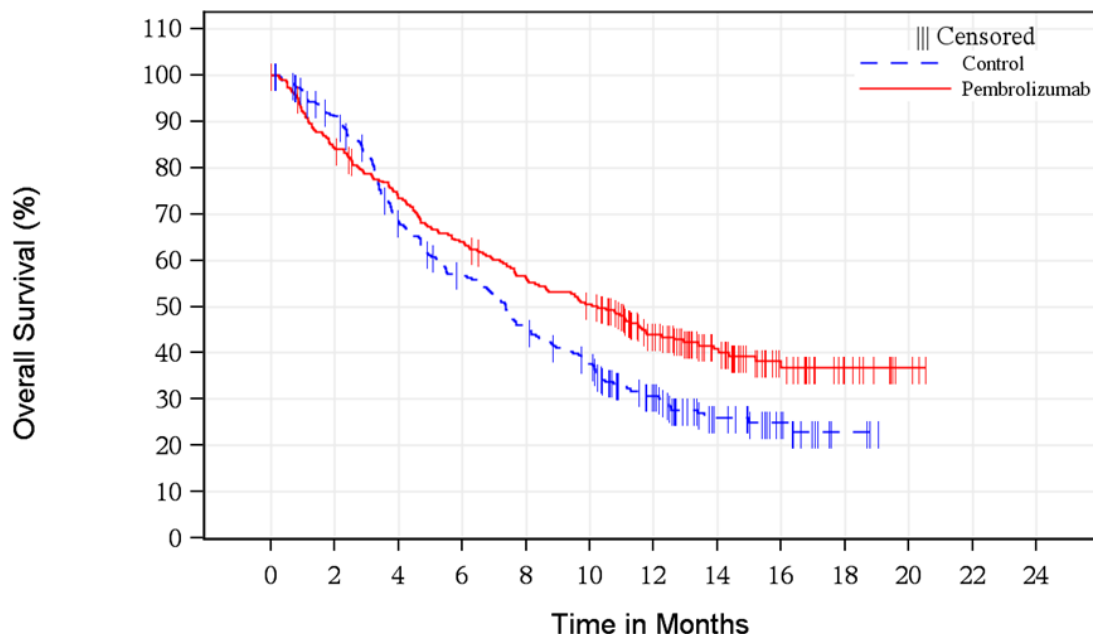
Figur 1 Resultater for PFS fra totalpopulasjonen (ITT)

**Number of subject at risk**

Control	272	188	85	56	27	17	10	5	1	0	0	0	0
Pembrolizumab	270	165	85	73	56	51	23	16	7	0	0	0	0

Det var ingen signifikant forskjell i PFS for pembrolizumab og kontroll (behandlers valg av kjemoterapi), HR 0,98 (95% CI 0,81 – 1,19;  $p=0,42$ ). Median PFS var 2,1 md. (2,0 – 2,2) for pembrolizumab versus 3,3 md. (2,3 – 3,5) for kjemoterapi (11).

Figur 2: Resultater for OS fra totalpopulasjonen (ITT)

**Number of subject at risk**

Control	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0

Gevinsten av behandling med pembrolizumab observeres ved forlenget OS, høyere ORR og lengre responsvarighet (DoR). Kort oppsummert: Median OS var 10,3 md. (8,0 – 11,8) for pembrolizumab versus 7,4 md. (6,1 – 8,3) for kjemoterapi, HR 0,73 (95% CI 0,59 – 0,91;  $p=0,00224$ ). Overlevelse ved 12 måneder var 43,9% for pembrolizumab og 30,7% for kontroll. Pembrolizumab ga en høyere responsrate (CR + PR) enn kontrollarmen, 21,1% versus 11,4%. Responsen på pembrolizumab varte også lengre enn responsen på kjemoterapi: Median DoR var ikke nådd for pembrolizumab (1,6+ to 15,6+ md.), median DoR for kontroll var 4,3 md. (1,4+ to 15,4+ md.) (11). Legemiddelverket er kjent med at dette er et typisk responsmønster for check point inhibitorer, hvor en subgruppe skiller seg fra resten av populasjonen ved å kunne oppnå langvarig respons.

I KN045 studien var et av inklusjonskriteriene tilgang til prøvemateriale fra pasienten for biomarkørmåling av PD-L1 uttrykk. Utvelgelse av behandlingspopulasjon basert på målt PD-L1 positiv tumor er imidlertid ikke tilstrekkelig spesifikt for å predikere respons på pembrolizumab. Legemiddelverket er enige i anbefalingen som fremkommer fra innsendt dokumentasjon om at PD-L1 uttrykk ikke kan brukes som stratifiseringsfaktor ved andrelinjes behandling med pembrolizumab for urotelialt karsinom og derfor heller ikke kan benyttes som et kriterium for refusjon (for utfyllende informasjon, se Appendiks 2: PD-L1 uttrykk).

**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Effektdata brukt som grunnlag for estimering av den relative effekten av pembrolizumab i den innsendte modellen er hentet fra KN045 i form av data for OS og PFS for behandlingsarmene pembrolizumab og vinflunin. Se kapittel 2 for beskrivelse av studien.

Behandlingsbytte (switch) var tillatt i studien. Dette vil kunne forstyrre dataene ved at pasienter som var randomisert til vinflunin fikk pembrolizumab etter en tid. For å forsøke å rendyrke behandlingseffekten, ble det lagt til rette for å kunne korrigere for dette ved hjelp av ulike statistiske metoder. Det er anvendt flere metoder, men RPSFT (rank-preserving structural failure time) var prespesifisert i studieprotokollen og er valgt i base case i innsendt analyse.

KN045 studien rapporterte kliniske effektdata for opptil 20,8 måneder etter randomisering. For å ekstrapolere resultatene for PFS og OS utover denne tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen, ble det brukt parametriske forløpsanalyser som er nærmere beskrevet nedenfor.

#### **Innsendt modell.**

Modellen er en AUC-modell som baserer seg på parametriske framskrivninger for å modellere pasientforløp og tilstandstilørighet over tid. Det er gjort parametriske kurvetilpasninger til Kaplan-Meier (KM) data fra KN045. Analysen er basert på data fra studien per september 2016. Det er gjort analyser av behandlingsvarighet (ToT), progresjonsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS). For ToT se mer i avsnitt 3.2 og 3.3. Ettersom median oppfølgingstid i KN045 var 9 måneder (pembrolizumabarm: 10,3 måneder, kontrollarm: 7,9 måneder), har det vært nødvendig å ekstrapolere kurveforløpene for å kunne kjøre modellen over en lengre tidshorisont. Halvparten av pasientene var fortsatt i live ved data cut off og behandlingseffekt utover denne tidsperioden er derfor usikre.

For PFS og OS er det undersøkt hvorvidt proporsjonal hasard er oppfylt. Dette ble gjort ved Schoenfeld-residualer og log-kumulative hasard plot. MSD mener at PH kriteriet ikke er oppfylt, og har derfor vurdert at ulike parametriseringsfunksjoner kan vurderes for de ulike behandlingsarmene i modellen. De parametriske funksjonene som ble undersøkt er Weibull, eksponentiell, lognormal, log-logistisk, Gompertz og generalisert gamma. Statistiske tester (AIC og BIC) ble gjort for å vurdere statistisk fit av de ulike funksjonene til data. Dette ble, sammen med en vurdering av klinisk plausibilitet av kurvene, lagt til grunn for vurdering av hvilke kurver som ble valgt i modellen.

Firma har brukt følgende funksjoner for å parametrisere kurveforløpene:

#### **PFS**

- PFS for pembrolizumab: Kaplan-Meier data frem til uke 15, deretter Weibull-funksjon styrt av dataene fra 15 uker og fremover.
- PFS for vinflunin: Kaplan-Meier data frem til uke 15 deretter eksponentiell funksjon styrt av dataene fra 15 uker og fremover.

#### **OS**

- OS for pembrolizumab: Kaplan-Meier data frem til uke 32, deretter log-logistisk-funksjon styrt av dataene fra 32 uker og fremover.

- OS for vinflunin: Kaplan-Meier data frem til uke 32, deretter eksponentiell funksjon styrt av dataene fra 32 uker og fremover.

Firma begrunner sine valg av funksjon for parametrisering med en vurdering basert på statistisk fit (BIC, AIC), visuell inspeksjon og en vurdering av kurveforløpets kliniske plausibilitet.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det skal gode grunner til for å parametrisere basert på ulike algoritmer i de to armene, derfor har vi tatt utgangspunkt i likt parametriseringsvalg for begge armer både mht. ToT (se over) og PFS. For OS kan det i denne saken være grunnlag for å velge ulik parametriseringsfunksjon, se diskusjon om dette under. Legemiddelverket har lagt til grunn individuell parametrisering av kontrollarm og behandlingsarm siden antagelsen om parallell hasard ikke anses som sannsynlig i dette tilfellet. Dette betyr at SLV antar at den underliggende risiko for progresjon har samme matematiske form for alle pasienter, men at den ikke er konstant over hele parametriseringsperioden.

#### **PFS**

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse valgt å endre cut off for parametrisering av PFS kurven fra 15 til 9 uker. Dette er motivert av den tydelige endringen i KM-data mellom 2 og 6 måneder, og at tidspunktet passer bedre med første kontroll etter behandlingsstart (første PET scan). Modellen tillater ikke et fritt valg av tidspunkt og SLV antar derfor at 9 uker er det tidspunktet som er mest representativt, mens 15 uker er basert på et relativt lite antall pasienter som er fortsatt er inkludert i studien. Endringen ved valgt parametrisering har ikke stor påvirkning på resultatene.

Legemiddelverket mener MSD har redegjort tilstrekkelig for valg av parametrisk funksjon for framskrivning av PFS, og Legemiddelverket har akseptert Weibull parametrisering for pembrolizumab. Når det gjelder vinflunin har Legemiddelverket endret parametriseringen fra eksponentiell til Weibull. Et eksponentielt kurveforløp fordrer en konstant hasard over tid for progresjon, noe Legemiddelverket antar er lite realistisk gitt det vanlige sykdomsforløpet i onkologiske indikasjoner. I tilfeller der dataene gir grunnlag for et eksponentielt kurveforløp vil Weibull kunne anta eksponentiell form. Legemiddelverket har lagt vekt på at det skal foreligge svært gode grunner for å parametrisere forskjellig i behandlingsarm og kontrollarm, men det er usikkerhet knyttet til hvilken av parametrisk funksjon som vil gi mest plausibel ekstrapolering av dataene. I hvilken grad dette påvirker resultatene er undersøkt i sensitivitetsanalyser i 4.2.2.

#### **OS**

Legemiddelverket har endret cut off for parametrisering av OS kurven fra 32 til 24 uker (predefinerte cut off punkter i modellen). Dette tidsintervallet reflekterer spesielt kontrollarmen bedre, ettersom pasientene der står på aktiv behandling i rundt 18 uker. På senere tidspunkt er det mindre forutsigbart hvordan pasientene blir behandlet, det er også langt færre pasienter igjen, noe som gjør kurveforløpet mer usikkert.

Valg av parametrisering for ekstrapolering av OS er svært viktig for resultatet av analysen.

Legemiddelverket er enige med MSD i at en log-logistisk kurve for OS ved pembrolizumab kan være

plausibel. En stadig større bevismengde tyder på at det er en subgruppe av pasienter behandlet med check point inhibitorer som oppnår overlevelse over lengre tid, men det er usikkerhet knyttet til hvor stor andelen av langtidsoverlevende vil være. Det er mulig log-logistisk ekstrapolering er for optimistisk, og for å synliggjøre hvordan endringer vil påvirke resultatet av analysen har Legemiddelverket i tillegg undersøkt kostnadseffektiviteten ved en konservativ parametrisering med Weibull funksjonen i begge behandlingsarmer i 4.2.2. Disse to scenarioene er også presentert som et vektet (50/50) resultat. Et slikt vektet scenario vil være mindre optimistisk enn scenarioet med kun log-logistisk fremskriving, men mindre konservativt enn scenarioet med kun Weibull som vil være svært konservativt.

Legemiddelverket har valgt å endre parametrisering for OS i vinfluninarmen til Weibull funksjonen for videre parametrisering av kurveforløpet i hovedanalysen. Valg av Weibull funksjonen vil trolig være noe konservativt for vinflunin, men et eksponentielt kurveforløp fordrer en konstant hasard noe Legemiddelverket antar er lite realistisk i et onkologisk sykdomsforløp. I tilfeller der dataene gir grunnlag for et eksponentielt kurveforløp vil Weibull kunne anta eksponentiell form. Det er usikkerhet knyttet til valg av kurveforløp og effekten av endringene som er beskrevet her er undersøkt i sensitivitetsanalyser i 4.2.2.

Legemiddelverket har brukt følgende funksjoner for å parametrisere kurveforløpene:

#### PFS

- PFS for pembrolizumab: Kaplan-Meier data frem til uke 9, deretter Weibull-funksjon styrt av dataene fra 9 uker og fremover.
- PFS for vinflunin: Kaplan-Meier data frem til uke 9 deretter Weibull funksjon styrt av dataene fra 9 uker og fremover.

#### OS

- OS for pembrolizumab: Kaplan-Meier data frem til uke 24, deretter log-logistisk-funksjon styrt av dataene fra 24 uker og fremover.
- OS for vinflunin: Kaplan-Meier data frem til uke 24, deretter Weibull funksjon styrt av dataene fra 24 uker og fremover.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen for pembrolizumab er hentet fra KN045

Tabell 5 Legemiddelrelaterte bivirkninger med grad 3-5 etter avtagende insidens (insidens  $\geq 5\%$  i en eller flere behandlingsgrupper)

	Control		Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	255		266	
with one or more adverse events	126	(49.4)	40	(15.0)
with no adverse events	129	(50.6)	226	(85.0)
Neutropaenia	34	(13.3)	0	(0.0)

Neutrophil count decreased	31	(12.2)	1	(0.4)
Anaemia	20	(7.8)	2	(0.8)
Febrile neutropaenia	18	(7.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	13	(5.1)	1	(0.4)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.  
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.  
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.  
Control arm is investigator's choice of paclitaxel, docetaxel or vinflunine. Database  
Cut-off Date: 07SEP2016

### Innsendt modell

Bivirkninger inkludert i modellen fulgte følgende kriterier:

- Relativ insidens  $\geq 5\%$  for minimum en komparator
- Alvorlighet grad 3 til 5
- Diaré grad 2 til 5
- Febril nøytropeni (alle grader)

Oversikt over bivirkninger inkludert i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 6: Bivirkningsrater

	Pembrolizumab	Vinflunin
Anemia	8,30 %	12,60 %
Asthenia	0,80 %	10,30 %
Constipation	1,10 %	8,00 %
Fatigue	3,80 %	5,70 %
Febrile neutropenia	0,00 %	12,60 %
Hypophosphataemia	0,00 %	0,00 %
Intestinal obstruction	0,00 %	6,90 %
Neutropenia	0,00 %	19,50 %
Neutrophil count decreased	0,40 %	9,20 %
Urinary tract infection	4,90 %	6,90 %
White blood cell count decreased	0,00 %	0,00 %
Diarrhoea	5,30 %	3,40 %

Bivirkninger av grad 3+, diaré grad 2+ og all febril nøytropeni er inkludert i modellen. Dette er gjort ved at andelene som opplever bivirkningene får estimert engangskostnader og/eller midlertidig reduksjon i helse relatert livskvalitet avhengig av bivirkningens varighet. Se mer om relevante kostnader og helse relatert livskvalitet i avsnitt 4.1.2 og 3.4.3.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket påpeker at immunrelaterte bivirkninger burde vært synliggjort i større grad gjennom innsendte data og modell. Legemiddelverket mener det er rimelig å legge studiedata fra KN045 til grunn, og at prinsippet for modellering av bivirkninger er rimelig.

### 3.4.3 Helsenytt/ helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble målt direkte i KN045 ved det generiske instrumentet EQ-5D. Det er gjort ulike tilnærminger til estimering av helserelatert livskvalitet, og de er presentert både som behandlingsspesifikke vekter, og som felles vekter uavhengig av behandling. Det er beregnet helserelatert livskvalitet for de ulike tilstandene progresjonsfri og progrediert, og på en alternativ måte ved å bruke gjenstående tid til død. Rasjonalet for å bruke gjenstående tid til død som grunnlag for differensiering av helserelatert livskvalitet er basert på Hatswell et al. (13). Det ble undersøkt om på/av behandling og type behandling påvirket livskvalitetsvektene, men dette ble ikke lagt til grunn på grunn av usikkerhet i dataene. Det er benyttet like vekter for helserelatert livskvalitet for begge behandlingsarmer etter progresjonsstatus i hovedanalysen, og det er benyttet UK tariff.

Ettersom det foreligger data for livskvalitet fra studien er det ikke innhentet data fra litteraturen.

For bivirkninger grad 3+ er det estimert en tilknyttet reduksjon i livskvalitet ved å se på helserelatert livskvalitet i de to behandlingsarmene både separat og felles, og å skille mellom de som opplevde bivirkninger og ikke. Differansen mellom de som opplevde og ikke opplevde bivirkninger i den felles analysen er lagt til grunn for beregning av nyttetap tilknyttet bivirkninger.

#### Innsendt modell

Nyttevektene for hovedtilstandene er som vist i tabell 7 under. I tabell 8 er alternative helserelaterte livskvalitetsvekter basert på tid til død presentert.

Tabell 7: Helserelatert livskvalitet for tilstandene i modellen

	EQ-5D
Progresjonsfri	0,74
Progrediert	0,667

Tabell 8: Alternativ helserelatert livskvalitet basert på tid til død

Tid til død	EQ-5D
≥360	0,764
[180, 360)	0,702
[90, 180)	0,587
[30, 90)	0,476
<30	0,322

Nyttetap som følge av bivirkninger er estimert å ta utgangspunkt i hvordan differansen i målt helserelatert livskvalitet for de som opplever grad 3+ bivirkninger og de som ikke gjør det. Sammen med

frekvensen av de ulike bivirkningene og perioden bivirkningene er estimert å være modelleres tapet i helse-relatert livskvalitet som følge av bivirkninger.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er innhentet livskvalitetsdata i studien, og at det er levert inn en grundig teknisk beskrivelse av analysen. Det kunne vært gjort et litteratursøk for å undersøke i hvilken grad livskvalitetsdata fra studien sammenfaller med data fra andre kilder. Livskvalitetsvektene ser ut til å være plausible og er i overensstemmelse med tilsvarende saker. Legemiddelverket foretrekker at nyttevekter er basert på den generelle befolkningens preferanser. Legemiddelverket er enige i beslutningen om å benytte britisk tariff i analysen, og anser de benyttede helse-relaterte livskvalitetsvektene for å være rimelige.

MSD har undersøkt hvordan livskvalitetsvektene er dersom man baserer estimatene for helse-relatert livskvalitet på gjenstående tid til død i stedet for å skille mellom tilstandene progresjonsfri og progrediert. Legemiddelverket mener dette i noen tilfeller vil kunne være en aktuell tilnærming, men har i denne saken, for å tilstrebe likebehandling med andre saker, valgt å presentere dette som en sensitivitetsanalyse.

Vektene for nyttetap ved bivirkninger er godt beskrevet, men det er usikkerhet knyttet til hvor presis den anslåtte reduksjonen i livskvalitet ved bivirkninger er. Det er ulike frekvenser av bivirkninger i studiene, og de behandlingsarm-spesifikke nyttetapene som følge av bivirkninger er relativt ulike. Dette kunne vært gjort mer detaljert, og det kunne også her vært gjennomført et litteratursøk, men dette ville vært mer ressurskrevende. Analysens resultater er ikke sensitive for endringer i disse vektene, og Legemiddelverket mener derfor nyttetap ved bivirkninger er tilstrekkelig sannsynliggjort.

Legemiddelverket godtar de innsendte data for helsenytt.



## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes pembrolizumab med vinflunin. Det er også levert inn data for å muliggjøre sammenligning med paklitaxel, docetaxel og en kombinasjon disse.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

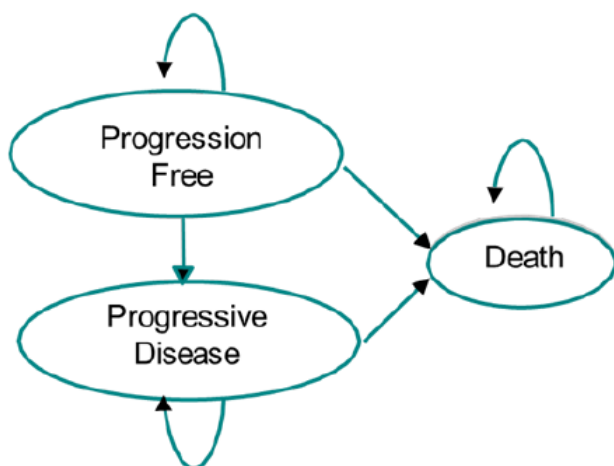
#### Modellbeskrivelse

MSD har sendt inn en arealet under kurven-modell (partitioned survival model) med tre helsetilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri, progrediert og død (modellen er en AUC-modell, men tilstandene er skissert i Figur 3). Data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet er basert på KN045. I modellen starter pasientene i tilstanden progresjonsfri og kan over tid enten bli værende, de kan få progresjon eller de kan dø.

Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom de to. Det er også estimert overlevelseskurver for tid på behandling (ToT). Overlevelseskurvene er nærmere beskrevet i avsnitt 3.2 og 3.4.1.

Modellen har en sykluslengde på én uke, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får. Det er gjort half-cycle correction i hovedanalysen.

Figur 3: Modellskisse



Kilde: Søkningen

#### Legemiddelverkets vurdering

Modellen som er utviklet er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling. Mange søknader Legemiddelverket behandler, benytter denne typen analyse. Arealet under kurven-modeller er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av

modellen i Excel er både transparent og oversiktlig, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre. Modellen er forholdsvis stor og blir noe treg som følge av det. Legemiddelverket mener det er en stor fordel at det tilrettelegges for å enkelt kunne endre sentrale forutsetninger som variable, parametere og ulike parametriseringer.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv uten indirekte kostnader.

Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4 %.

MSD har valgt en tidshorison på 15 år. Dette begrunnes med at blærekreft-pasienter ikke har en god prognose slik at 15 år vil være rimelig. Betydningen av endring i tidshorisonen er undersøkt i sensitivitetsanalyser.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener valg av samfunnsperspektiv, diskonteringsrate og tidshorison er i henhold til retningslinjene (14, 15). Tidshorisonen bør være så lang at alle forskjeller mellom legemidlene fanges opp, og dersom legemidlene påvirker overlevelsen så skal i utgangspunktet et livstidsperspektiv brukes. Pasienter med urotelialt karsinom i andrelinjes behandling har dårlig prognose, og i modellen er under halvparten av pasientene i live etter ett år. Etter 5 år vil det i modellen være 13% av pasientene i pembrolizumabarmen som er i live. Legemiddelverket mener tidshorisonen som er valgt er rimelig. Etter 10 år er fortsatt 7 % i live, etter 15 år er 5 % i live.

Legemiddelverket godtar MSD sine valg av tidshorison.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnaden for både vinflunin og pembrolizumab som er benyttet i den innsendte modellen er maks AUP ekskl. mva., se tabellen under.

Tabell 9: Legemiddelpriser, maks AUP benyttet i modell og budsjettanalyse (maks AUP)

	Styrke	Maks AUP (NOK)
Vinflunin	50 mg	2 610,9
	250 mg	12 882,0
Pembrolizumab	50 mg	19 153,6

Varighet av behandlingen i modellen er gitt fra ToT, nærmere beskrevet i 3.2. I tillegg er det angitt en maksimal behandlingsvarighet som medfører stopp av behandling, denne er beskrevet i samme avsnitt.

#### Administrasjonskostnader

For hver behandling med hhv. pembrolizumab og vinflunin er det antatt en infusjonskostnad på 1 312 NOK basert på estimater i en fullstendig metodevurdering fra Kunnskapsenteret (16).

#### Tilstandskostnader

For hver tilstand i modellen (progresjonsfri og progrediert) er det tilknyttet kostnader som påløper ukentlig (hver syklus). Disse er hhv. 1 854 NOK og 4 033 NOK per uke for progresjonsfri og progrediert. Disse anslagene er basert på forutsetninger som er nærmere beskrevet under.

Tabell 10: Tilstandskostnad – Progresjonsfri

Kostnadselement progresjonsfri	Andel av pasientene	Frekvens	Enhetskostnad (NOK)	Ukeskostnad (per syklus)
Medical specialist visit. "DRG 911B Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i urinveiene."	100 %	hver 3. uke	1 881	621
CT thorax, abdomen og bekken med kontrast og RECIST-beskrivelse, Invent2 og Sørlandet Sykehus	100 %	hver 13. uke	4 973	383
Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33
Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33
Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33
T3, FT4, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 6. uke	168	28
MR caput med kontrast, Invent2 og Sørlandet Sykehus	2 %	hver 13. uke	3 989	6
Hospitalization. DRG 1,456. Sykehuset i Østfold v/MD Andreas Stensvold	15 %	hver 13. uke	62 248	718
<b>Progresjonsfri - kostnad per syklus</b>				<b>1 855</b>

Tabell 11: Tilstandskostnad –Progrediert

Kostnadselement progrediert	Andel av pasientene	Frekvens	Enhetskostnad (NOK)	Ukeskostnad (per syklus)
Medical specialist visit. "DRG 911B Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i urinveiene."	100 %	hver 3. uke	1 881	621
CT thorax, abdomen og bekken med kontrast og RECIST-beskrivelse, Invent2 og Sørlandet Sykehus	100 %	hver 13. uke	4 973	383
Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33
Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33
Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 3. uke	100	33

T3, FT4, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR	100 %	hver 6. uke	168	28
MR caput med contrast, Invent2 og Sørlandet Sykehus	2 %	hver 13. uke	3 989	6
Hospitalization. DRG 1,456. Sykehuset i Østfold v/MD Andreas Stensvold	40 %	hver 13. uke	62 248	1 915
Radiation Therapy Visits "DRG 851x Poliklinisk ekstern strålebehandling ved andre tilstander"	55 %	5 dager hver 13. uke	1 881	398
Palliative day care. "DRG 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter."	15 %	hver 3. uke	5 301	262
Emergency room visits. "DRG 980x Innleggelse uten overnatting for andre ØH-relaterte tilstander"	10 %	hver 13. uke	5 387	41
Nurse, Nurse practitioner or PA visits. Norsk Sykepleierforbud v/Forhandlingsavdelingen.	80 %	ukentlig	350	280
<b>Progredierte sykdom - kostnad per syklus</b>				<b>4 033</b>

#### Etterfølgende behandling

På bakgrunn av klinikeruttalelser (Sverige) er det anslått at 10 % av pasientene som behandles med vinflunin får etterfølgende behandling med docetaxel. For pembrolizumab er det antatt at ingen av pasientene får etterfølgende behandling.

#### Bivirkningskostnader

Kostnader tilknyttet håndtering av bivirkninger er basert på DRG og normaltariffen for fastleger og legevakt (17, 18). Sammen med ratene for bivirkninger oppgitt i tabell 6 gir dette gjennomsnittskostnader for bivirkninger for hhv. pembrolizumab og vinflunin på 1 916 NOK og 11 192 NOK.

#### Kostnader i livets slutfase

For kostnader i livets slutfase er det lagt inn en engangskostnad på 51 684 NOK. Dette er basert på kostnaden benyttet i metodevurderingen av pembrolizumab til behandling av avansert melanom (19) justert til 2017-verdi (20).

#### Legemiddelverkets vurdering

##### Legemiddelkostnader

Legemiddelverket presenterer resultater fra analysen for både maks AUP ekskl. mva. og for LIS AUP ekskl. mva.

##### Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene som er benyttet er godt begrunnet ved å være basert på en troverdig norsk kilde. Kostnaden stemmer godt overens med tidligere metodevurderinger for tilsvarende legemidler. Den er ikke vesentlig for utfallet av analysen, og Legemiddelverket har ikke funnet grunn til å undersøke den grundigere og mener den er tilstrekkelig sannsynliggjort.

#### Tilstandskostnader

Legemiddelverket mener MSD har begrunnet sine estimat for kostnader for progresjonsfri og progrediert tilstand tilstrekkelig. Enhetskostnadene er rimelige, og ressursbruken er i hovedsak basert på anslag fra kliniske eksperter. Legemiddelverket mener dette er en rimelig metode for å estimere kostnader når det ikke finnes gode relevante norske kostnadsstudier. Samtidig mener Legemiddelverket at kostnadene synes å være noe høye sammenlignet med tilsvarende anslag i lignende saker. Dette vil ofte være tilfellet når det er ulike klinikeruttalelser som ligger til grunn for anslagene. Legemiddelverket har valgt å ikke endre på MSD sine anslag, men har undersøkt hva dette har å si for resultatene i sensitivitetsanalyser i 4.2.2. Endringer i kostnadene tilknyttet PFS har ikke så stor effekt på resultatene, men en 50%-endring i kostnader tilknyttet progrediert tilstand gir en endring i ICER på omtrent 120 000 (i samme retning som endringen).

#### Etterfølgende behandling

I KN045 var det ingen pasienter i vinfluninarmen som fikk etterfølgende behandling utover de som fikk pembrolizumab. Legemiddelverket mener det ikke er rimelig å modellere kostnadene for etterfølgende behandling når det ikke tas hensyn til betydningen for effekt av ulik etterfølgende behandling. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke inkludere etterfølgende behandling i sin hovedanalyse.

#### Bivirkningskostnader

Kostnadsestimatene for håndtering av bivirkninger er basert på relevante norske kostnadskilder. Bivirkninger er modellert på en forenklet måte, men er ikke avgjørende for analysens resultater. Legemiddelverket mener derfor kostnadene er tilstrekkelig sannsynliggjort og har valgt å akseptere dem slik de er sendt inn.

#### Kostnader i livets slutfase

Kostnadene som er lagt til grunn for livets slutfase stemmer godt med tidligere metodevurderinger. I denne modellen er dette en kostnad som påløper for hovedandelen av pasientene uavhengig av behandling i løpet av relativt kort tid. Dette medfører at analysen ikke er sensitiv for disse kostnadene og Legemiddelverket har derfor akseptert kostnaden som den er.

Legemiddelverket godtar i hovedsak kostnadene slik de er innsendt. For legemiddelkostnader presenterer Legemiddelverket resultater både ved maks AUP ekskl. mva. og LIS AUP ekskl. mva. Kostnader til etterfølgende behandling inkluderes ikke i hovedanalysen, men undersøkes i scenario-analyse.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Firmaets analyse er basert på maks AUP eks. mva., med forutsetninger som forklart tidligere i dokumentet.

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Pembrolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader	1 119 399	273 314	846 086
Totale QALYs	1,56	0,49	1,07
Totale leveår	2,27	0,70	1,57
Merkostnad per vunnet QALY			791 227
Merkostnad per vunnet leveår			538 132

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- Det er benyttet Weibull parametrisering for progresjonsfri overlevelse (PFS) for vinflunin, i stedet for eksponentiell.
- Det er benyttet Weibull parametrisering for total overlevelse (OS) for vinflunin, i stedet for eksponentiell.
- Det er benyttet Weibull for behandlingsvarighet (time on treatment, ToT) for vinflunin, i stedet for generalisert gamma.
- Cut off time for KM-kurven PFS 9 uker, i stedet for 15 uker.
- Cut off time for KM-kurven OS 24 uker, i stedet for 32 uker.
- ToT er satt til maks 3 år for pembrolizumab, i stedet for 2 år.
- Ikke etterfølgende behandling.
- LIS AUP eks. mva. for pembrolizumab

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Pembrolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader	██████████	244 803	██████████
Totale QALYs	1,41	0,44	0,97
Totale leveår	2,04	0,63	1,41
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetssanalyser indikerer at legemiddelkostnaden for pembrolizumab (figur 4) og effekten av pembrolizumab på OS (tabell 14, se under) betyr mest for modellresultatene. Sensitivitets- og scenarioanalysene er basert på Legemiddelverkets analyse med LIS AUP ekskl. mva.

Tabell 14: Enveis sensitivitetssanalyser (basert på Legemiddelverkets analyse med LIS AUP ekskl. mva.)

Enveis sensitivitetssanalyser	Hovedanalysen	Endring	ICER
Hovedanalysen			
Effekt			
OS pembro	loglog	Weibull	
OS vinflunin	Weibull	eksponentiell	
Cut off pfs	9 uker	15 uker	
Cut off os	24 uker	0 uker	
		32 uker	
Justering komparatorarm	RPSFT	Ingen	
ToT maks pembro	53uker	35 uker	
ToT vinflunine	Weibull	Gamma	
EQ-5D			
Alternativ TTD EQ-5D	tilstand	TTD	
Vekt i pfs +		10 %	
Vekt i pfs -		-10 %	
Vekt i os +		10 %	
Vekt i os -		-10 %	
Aldersjustering	Nei	Ja	
Disutility AE's	Ja	Nei	
Kostnader			
Kostnader i pfs		50 %	
		-50 %	
Kostnader i progrediert		50 %	
		-50 %	
End of Life		50 %	
		-50 %	
Etterfølgende behandling	Nei	Ja	
Kostnader AE's		50 %	
		-50 %	
Tidshorisont	15 år	5 år	
		10 år	
		20 år	

Tabell 15: Scenarioanalyser

Scenario			
----------	--	--	--

PD L1-uttrykk (obs: Ikke korrigert for crossover)	Overall	CPS >=1%	
		CPS >=10%	

I tabellen over er scenarioene med PD L1-uttrykk presentert. Data for vinflunin er i disse analysene ikke korrigert for crossover i studien, da dette ikke var et tilgjengelig valg i innsendt modell. Konsekvensen overvurderer til en viss grad effekten av vinflunin, analysene indikerer likevel at å avgrense behandling på bakgrunn av PD-L1 uttrykk ikke gir en vesentlig økt kostnadseffektivitet.

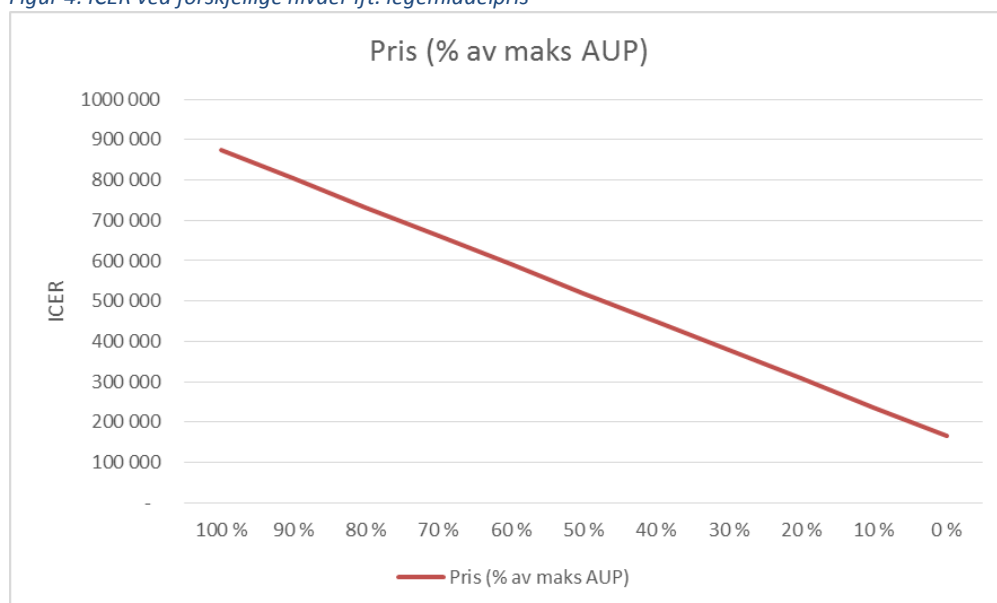
Tabell 16: Scenarioanalyser – vektet resultat

Scenario	Merkostnad	Mernytte	ICER
Log-logistisk OS pembrolizumab		0,97	
Weibull OS pembrolizumab		0,57	
Vektet		0,77	

Legemiddelverket mener parametrisk fremskriving av OS ved Weibull vil være konservativt. Dersom det argumenteres for at en log-logistisk parametrisering gir et for optimistisk estimat for langtidsoverlevelse i et onkologisk sykdomsforløp, kan det være hensiktsmessig å undersøke et vektet scenario.

Legemiddelverket har derfor vektet disse scenarioene 50:50, og dette scenarioet gir en ICER på [redacted] noe som ikke anses som kostnadseffektivt. Tabellen over viser scenarioer med ulik parametrisk fremskriving av OS for pembrolizumab, og den vektete analysen.

Figur 4: ICER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris





### **4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET**

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av pembrolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for pembrolizumab sammenlignet med vinflunin: 874 018 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med maks AUP.

601 403 NOK per vunnet leveår med en prisrabatt for pembrolizumab (maks AUP)

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for pembrolizumab (LIS AUP).  
■ NOK per vunnet leveår med en prisrabatt for pembrolizumab (LIS AUP)

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

MSD har tatt utgangspunkt i tall fra Kreftregisteret som rapporterer en incidens på 1731 nye tilfeller av kreft i nyrebekken, urinblære, urinrør og urinleder i Norge (tall fra 2015) (2). Utover dette har MSD basert seg på klinikeruttalelser for å estimere antall aktuelle pasienter innenfor indikasjon. Det anslås at 20 % har en muskelinfiltrerende (lokalavansert) tumor og 5 % metastatisk sykdom (til sammen ca. 433 pasienter). MSD anslår at 70 % av disse pasientene behandles med kjemoterapi i førstelinje og at 50 % av pasientene med lokalavansert sykdom og 90 % av pasientene med metastaser får tilbakefall og behandles med andrelinjes behandling og er aktuelle for behandling med pembrolizumab. Dette gir et anslag på 176 pasienter som kvalifiserer til behandling, og noen av disse vil kunne behandles utover ett år. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har estimert at antallet pasienter vil være ca. 200-225, noe som korresponderer med estimatet gjort av MSD.

Anslaget er lagt til grunn for 2017, og det er antatt at det øker i takt med den generelle befolkningsveksten (21).

Det er antatt at Keytruda vil fortrenge Javlor (vinflunin) og overta hele markedet dersom det besluttes innført. Dersom det besluttes at Keytruda ikke innføres, vil ingen pasienter behandles med Keytruda. MSD har levert to scenarier, et scenario der en andel behandles i to år (som i MSD sin hovedanalyse over), og et scenario med inntil tre års behandling. Det er tre års behandling som presenteres i tabellene under, mens andre scenarier presenteres kort i tabell 20.

Det er antatt at alle pasienter starter behandlingen ved starten av året. Noen pasienter vil behandles utover ett år, men fra år tre er det antatt at tilsiget og frafallet av pasienter har stabilisert seg slik at det er befolkningsøkningen som medfører økningen i anslaget deretter. Basert på data fra KN045 er det antatt at 21 % av pasientene får behandling i det andre året, og 9 % i det tredje året.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda i de første fem årene er presentert i tabell 17. Dersom Keytruda ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 18.

*Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda	178	216	234	237	239

Javlor	0	0	0	0	0
--------	---	---	---	---	---

Tabell 18: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda	0	0	0	0	0
Javlor	178	216	234	237	239

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Basert på beregningene i den helseøkonomiske modellen er det antatt at det er nødvendig med i gjennomsnitt 11,03 doser per pasient. Basert på LIS AUP gir dette en beregnet total legemiddelkostnad per pasient på ██████ NOK. Tilsvarende tall for maks AUP er 844 982 NOK. Det er lagt inn en administrasjonskostnad på 1 312 NOK per dosering, som tilsvarer en total administrasjonskostnad på 14 470 NOK per pasient.

## 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger basert på MSD sine anslag ved innføring av metoden er presentert i tabell 19 (LIS AUP).

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	2018	2019	2020	2021	2022
Keytruda anbefalt tatt i bruk	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Keytruda ikke anbefalt tatt i bruk	25 599 896	25 830 295	26 062 767	26 297 332	26 534 008
Budsjettvirkning av anbefaling	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tilsvarende beregning med maks AUP gir et anslag på budsjettkonsekvenser i år 5 på omtrent 178 millioner NOK.

Budsjettberegningene er basert på usikre anslag på pasientantall, og det er usikkerhet rundt en behandlingsvarighet på tre år. Opdivo (nivolumab) og Tecentriq (atezolizumab) er under metodevurdering for samme indikasjon. Hvordan markedet vil deles mellom legemidlene, og hvordan prisutviklingen blir som følge av innkjøp i fremtiden, medfører ytterligere usikkerhet i beregningene.

MSD leverte ulike sensitivitetsanalyser, med to års behandlingsvarighet og maks AUP. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har antydnet at 200-225 pasienter vil være aktuelle for behandling, men det er usikkerhet i disse anslagene. Legemiddelverket har derfor beregnet effekten på budsjettvirkningene av å behandle hhv. 150, 200 og 250 pasienter. Estimerer for budsjettvirkninger i år 5 av disse ulike scenarioene er vist i tabell 20 under.

Tabell 20: Sensitivitetsanalyse budsjettvirkninger

	År 5 (2022)
3 års behandling og LIS AUP, uten admin.kostnad	
3 års behandling og Maks AUP	178 569 062
2 års behandling og LIS AUP	
2 års behandling og Maks AUP	155 011 338
150 pasienter	
200 pasienter	
250 pasienter	

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av urotelialt karsinom vil være om lag 178 millioner NOK per år i år fem (maks AUP). Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av [redacted] millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (LIS AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 DISKUSJON

---

Pembrolizumab har vist klinisk relevant effekt som andrelinjes behandling av urotelialt karsinom, en alvorlig sykdom med dårlig prognose med dagens behandlingstilbud.

### Valg av komparator:

Den kliniske effekten til pembrolizumab sammenliknet med utprøvers valg av kjemoterapi er undersøkt i en direkte sammenlikning i en randomisert studie, KN045. Legemiddelverket anser studien som godt gjennomført med god metodologi og med en relevant pasientpopulasjon. I kontrollarmen var ett av behandlingalternativene vinflunin, hvor 87 av 255 pasienter i sammenligningsarmen fikk vinflunin som behandling. Legemiddelverket har utredet hvorvidt valgt komparator, vinflunin, er i relevant bruk i norsk klinisk praksis slik at vinflunin kan fungere som komparator for vurdering av kostnadseffektiviteten av pembrolizumab. Etter en vurdering av eksisterende behandlingstilbud, tilgjengelig litteratur og innspill fra kliniske eksperter, har Legemiddelverket funnet det rimelig å akseptere vinflunin som komparator selv om det påpekes at dette bare delvis reflekteres gjennom hva som benyttes i klinisk praksis. Vinflunin aksepteres fordi det er det eneste godkjente preparatet for gjeldende indikasjon.

### Stratifisering av pasienter basert på biomarkører:

I preparatomtalen til pembrolizumab bemerkes det spesielt utfordringer rundt stratifisering av pasienter med urotelialt karsinom som potensielt skal behandles med pembrolizumab: «Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom. Ved urotelialt karsinom ble det observert flere dødsfall innen 2 måneder med pembrolizumab sammenliknet med kjemoterapi. Faktorer som ble assosiert med tidlige dødsfall var raskt progredierende sykdom ved tidligere platinabehandling og levermetastaser» (3).

Fra tidligere pembrolizumabstudier ved andre indikasjoner er det vist at høyt PD-L1 uttrykk er en god prediktiv biomarkør for respons til pembrolizumab behandling (22). I KN045 er det også vist en prediktiv verdi av PD-L1, men per i dag er det en for uspesifikk biomarkør for å anslå effekt av pembrolizumab, da en stor andel av pasienter som får respons ikke har en PD-L1 CPS  $\geq$  1%. Legemiddelverket mener derfor at det per i dag er mest hensiktsmessig å vurdere pembrolizumab for alle pasienter med urotelialt karsinom som inngår i indikasjonen behandlet i denne rapporten, selv om resultatene fra KN045 tyder på at høyere PD-L1 uttrykk gir en større klinisk nytteverdi (dette reflekteres også gjennom scenario analysene gjort på PD-L1 uttrykk hvor høyere PD-L1 uttrykk gir en lavere ICER, se avsnitt 4.2.2). Dette er også rimelig å anta, gitt virkemekanismen til pembrolizumab. For pasientene med lavt PD-L1 uttrykk var behandling med pembrolizumab minst like god som behandling med vinflunin.

Problemstillingene som er oppsummert i foregående avsnitt er fokus i en stadig søken etter forbedring av PD-L1 som biomarkør og forskning på andre biomarkører for prediksjon av respons på check point inhibering. Legemiddelverket holder muligheten åpen for at det kan bli aktuelt å stratifisere pasienter med urotelialt karsinom etter hvert som ny kunnskap på dette feltet foreligger.

### Vurdering av modell og parametrisering:

Legemiddelverket vurderer innsendt modell til å være tilstrekkelig transparent, oversiktlig og fleksibel og har kunnet evaluere effekten a variasjonen av relevante input-data og parametere på en tilfredsstillende måte.

Det er også usikkerhet rundt hva som vil bli klinisk praksis i forhold til behandlingsslengde av pasienter med stabil sykdom. Siden legemiddelkostnaden per dose pembrolizumab er såpass høy, varierer legemiddelkostnadene til pembrolizumab i betydelig grad ved endring av antall behandlingssykluser. I KN045 studien er det satt en maksimal behandlingsslengde på to år. Da det er muligheter for rebehandling med pembrolizumab ved tilbakefall etter vellykket avsluttet behandling (3, 11), har Legemiddelverket økt behandlingsslengden til maksimalt tre år for å kompensere for dette i modellen.

Det er usikkerhet knyttet til framskrivning av effektdata for OS, da endringer av parametriseringen av OS spesielt for pembrolizumab, påvirker resultatene i stor grad. Legemiddelverket har i tillegg til base case framskrivningen innsendt av MSD (log-logistisk funksjon) undersøkt resultatet av en framskrivning basert på en Weibull-funksjon. Dette scenariet ansees som et konservativt anslag av respons på en PD-1 hemmer, da slik behandling har vist langtidsoverlevelse for en del av befolkningspopulasjonen (23), og Weibull-funksjonen i mindre grad tar hensyn til dette. Legemiddelverket har derfor også vektet resultatene fra de to ovenfor nevnte scenarioene. Dette ga en ICER på [redacted] med LIS priser. For vinfluninarmen har Legemiddelverket endret parametriseringen fra eksponentiell funksjon til Weibull-funksjon. En eksponentiell funksjon fordrer en konstant hasard, men hvis en kurve likevel antar en eksponentiell kurve, vil en Weibull-funksjon også kunne reflektere dette.

Legemiddelverket har oppsummert 2, 5, 10 og 15 års estimert overlevelse ved de ulike undersøkte scenarioene:

Tabell 21: 2, 5, 10 og 15 års estimert overlevelse ved ulike scenarier

OS	2 år	5 år	10 år	15 år
Weibull pembrolizumab	26 %	6 %	1 %	0 %
Log-logistisk pembrolizumab	28 %	13 %	7 %	5 %
Weibull vinflunin	0 %	0 %	0 %	0 %
Eksponentiell vinflunin	5 %	0 %	0 %	0 %

Parametrisering av OS for vinfluninarmen: I publikasjonen som rapporterer langtidsoverlevelsen fra fase III studien for vinflunin er det fortsatt pasienter i live etter 2 år. Legemiddelverket har ikke gjort en videre sammenlikning av resultatene eller pasientpopulasjonen mellom denne studien og KN045 (10). Basert på disse estimatene er det mulig at en Weibull-funksjon også er noe restriktiv for kontrollarmen, da den angir 0% overlevelse i vinfluninarmen etter 2 år. Det er derfor usikkerhet om Weibull er en for konservativ parametrisk framskrivning. For utfyllende utredning om Legemiddelverkets valg av parametrisering i vinfluninarmen, se avsnitt 3.4.1.

Parametrisering av OS for pembrolizumabarmen: Basert på andel pasienter som oppnådde komplett remisjon (7% i pembrolizumab armen), er det ikke utenkelig at en log-logistisk framskrivning av OS for pembrolizumab gir et realistisk bilde. Hvorvidt log-logistisk alene gir et for optimistisk anslag om andel

langtidsoverlevende er uvisst, Legemiddelverket har derfor også presentert en verdi for et vektet scenario (Weibull/log-logistisk), se avsnitt 4.2.2.

Legemiddelverket mener merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår sannsynligvis ligger i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 22-01-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Saksutredere

Ingrid Johanne Bettum

Fredrik Holmboe

Anja Schiel

Christina Kvalheim

## REFERANSER

---

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
2. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
3. Preparatomtale Keytruda. [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)].
4. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. 2017 [cited 03.10.2017]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
5. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
6. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ*. 2017;359.
7. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359.
8. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, et al. Weekly Paclitaxel and Carboplatin against Advanced Transitional Cell Cancer after Failure of a Platinum-Based Regimen. *European Urology*. 2007;52(4):1115-22.
9. Preparatomtale Javlor. [updated 15.09.2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000983/WC500039604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf)].
10. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy†. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):1466-72.
11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
12. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(2):212-20.
13. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12(1):140.
14. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/retningslinjer-for-legemiddelokonomiske-analyser2012>.
15. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/endringer-i->



[regelverket-for-metodevurderinger-fra-112018#retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler2017.](#)

16. Pike E TE, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M.,. Fullstendig metodevurdering av de nye legemidlene for pasienter med inoperabel eller metastaserende føflekkreft. In: Kunnskapsenteret. 978-82-81., editor. 2015.
17. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2016-2017 [Available from: [http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Fastlegetariff\\_2016.pdf](http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Fastlegetariff_2016.pdf).
18. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) og DRG-systemet [Available from: <https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet>.
19. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av avansert melanom. <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/helseokonomiske-rapporter/2015>.
20. Statistisk Sentralbyrå. Konsumprisindeksen 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/kpi>.
21. Statistisk Sentralbyrå. Befolkningsframskrivinger 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/nokkeltall/befolkning>.
22. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
23. Robert C, Long GV, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):9504-.

## APPENDIKS 2: PD-L1 UTTRYKK

---

PD-L1 uttrykk er vist å være en prediktiv markør for respons til PD-1 hemmere. (22). I KN045 studien var det definert en rekke endepunkter for å undersøke den prediktive verdien av PD-L1 i urotelialt karsinom, og tilgang til prøvemateriale fra pasienten for måling av PD-L1 uttrykk var et av inklusjonskriteriene.

Prøvene ble kvantifisert ved hjelp av en tellemetode kalt combined proportional score (CPS), hvor det telles PD-L1 uttrykk i kreftceller og tumorinfiltrerende immunceller. Prøvene ble delt etter en CPS score på PD-L1 CPS < 1%, PD-L1 CPS  $\geq$  1% og PD-L1 CPS  $\geq$  10%.

Det ble videre gjort subgruppeanalyser for å undersøke følgende endepunkter: Primære endepunkter: totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS), inkl. basert på PD-L1 uttrykk. Sekundære endepunkter: responsrate (ORR), respons varighet (DOR) og PFS (inkl. PFS per tid) basert på PD-L1 uttrykk.

I KN045 studien var under halvparten av totalpopulasjonen PD-L1 CPS  $\geq$  1%.

Alle subgruppeanalysene viste en overlevelsesfordel i pembrolizumabgruppen, fordelene var imidlertid vesentlig større i de PD-L1 positive populasjonene (HR: PD-L1 CPS < 1%: **0,84**, PD-L1 CPS  $\geq$  1%: **0,59**, og PD-L1 CPS  $\geq$  10%: **0,57** tall hentet fra interimanalyse 18.01.2017).

Firma har utarbeidet en analyse som undersøker konsekvensen av å kun velge ut gruppen som er PD-L1 CPS  $\geq$  10% sammenliknet med totalpopulasjonen behandlet med pembrolizumab, dette gir ingen forskjell i responsraten (*ORR i pasienter behandlet med pembrolizumab*: i totalpopulasjon: 21,1%, i PD-L1 CPS  $\geq$  10%: 21,6%)

I KN045 studien ble det rapportert en ORR på 11,4 % av pasientene i kontrollarmen og 21,1% av pasientene i pembrolizumabarmen, dette gir en signifikant forbedret utfall ved behandling med pembrolizumab. I tillegg foreligger det dokumentasjon fra andre krefttyper som viser at pasienter med respons på PD-1 hemmere kan oppnå langtidsoverlevelse som effekt av slik behandling (23).

Pasienter som ikke responderer på check point inhibering får forverret sin prognose ved slik behandling. Det gjenspeiles i resultatene fra KN045 studien, hvor resultatene viser at antallet pasienter med stabil sykdom er lavere i pembrolizumab-armen, i tillegg er antall pasienter med sykdomsprogresjon høyere i pembrolizumabarmen. I KN045 studien oppnådde 38% av pasientene i pembrolizumabarmen og 44% av pasientene i kontrollarmen sykdomskontroll (SD, PR og CR). Dette samsvarer relativt godt med at norske klinikere mener at ca. 50% av pasientene avslutter behandling relativt raskt på grunn av manglende respons (ca. 2,1 md.). Det foreligger også et avsnitt i preparatomtalen som spesifikt omhandler at det innledningsvis er bedre overlevelse i kjemoterapiarmen enn i pembrolizumabarmen (beskrevet tidligere i rapporten).

Biomarkører for å predikere respons til check point inhibitorer er under utvikling, dette inkluderer standardisering av måling av PD-L1 uttrykk. Ved introduksjon av mer presise metoder for biomarkørmåling i urotelialt karsinom, oppfordrer Legemiddelverket til en vurdering av om måling av biomarkører skal innføres for å stratifisere pasientene slik at responsraten blir bedre.

Ut ifra den dokumentasjonen som foreligger i dag foreligger det ikke gode nok stratifiseringsverktøy for å anbefale refusjon av pembrolizumab kun til pasienter med målt/høyt PD-L1 uttrykk. PD-L1 viser en

prediktiv verdi, men med per i dag er det en for uspesifikk biomarkør for å predikere effekt av pembrolizumab da en stor andel av pasienter som får respons ikke har en PD-L1 CPS  $\geq$  1%.

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er KN045.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>3</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>4</sup> og Burström et al (2001)<sup>5</sup>. Tabell 23 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>3</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>4</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

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

Tabell 22: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	66 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	14,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	0,5
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>14,2</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

### **Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.**

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>6</sup>.

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

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

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

---

<sup>6</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 23: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 4: 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)".

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 legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

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

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

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

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

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenkes 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 sykehusinnleggelse, 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 MSD (VEDLAGT SEPARAT)

---