

---

# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)

---

BEHANDLING AF PLANOCELLULÆR IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Omkring 308 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD. X

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med pembrolizumab (Keytruda) med den nuværende standardbehandling i tre forskellige populationer. Disse tre populationer består af voksne patienter med varierende grad af tumormarkører og opdeles i følgende populationer:

- P1: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$
- P2: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$
- P3: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $< 1\%$

Disse tre populationer bliver behandlet med pembrolizumab monoterapi (P1), kemoterapi bestående af paclitaxel/nabpaclitaxel og carboplatin (P2 og P3).

I Amgros' hovedanalyse er dosis for Pembrolizumab (Keytruda) vægtbaseret, efterfølgende behandlingslinjer er inkluderet for P2 og P3 og behandlingens længde for P1 er ligestillet for pembrolizumab (Keytruda) og komparator pembrolizumab.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med enten pembrolizumab (Keytruda) monoterapi eller kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi ca. [REDACTED] for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] for P3.

Den betydelige reduktion i P2 og P3's meromkostninger skyldes inklusionen af 2. linjebehandling, indeholdende henv. pembrolizumab og nivolumab.

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 9.000 DKK for P1, 200.000 DKK for P2 og 95.000 DKK for P3 per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] for P1, ca. [REDACTED] for P2 og ca. [REDACTED] for P3. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,5 mio. DKK om året for P1, ca. 22,3 mio. DKK for P2 og ca. 9,4 mio. DKK om året for P3.

## Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Pembrolizumab (Keytruda). Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, så reduceres meromkostningerne betydeligt for P2 og P3.



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AUC	Area under the curve
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
PD	Programmed Death
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progression free survival
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	4

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>7</b>
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)	8
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	9

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>10</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.1.3 Omkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	13

---

<b>3 Resultater</b>	<b>14</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	15

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>17</b>
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	1. linjebehandling af voksne med metastatisk plancellulær ikke-småcellet lungekræft i kombination med platinbaseret kemoterapi
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	20-03-2019
Endelig rapport færdig:	12-06-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	90 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Mark Friberg</b> Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 18.03.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Amgros vurderer, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har indsendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi med behandling med pembrolizumab monoterapi (P1) og platinbaseret kemoterapi (P2 og P3).

## 1.2 Patientpopulation

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft(1), og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark(1). Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC(2). I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft (1). Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter(1).

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad(3). Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelebredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadiet III betragtes også som havende uhelebredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV. Af de diagnosticerede har 18,4% planocellulær histologi og ca. halvdelen af disse er stadiet IV.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme interaktionen mellem PD-L1 og PD-1. Denne behandling kaldes i daglig tale immunterapi. Forekomsten af PD-L1 på overfladen af kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som prædiktiv markør for behandlingen. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen(4).

## 1.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelebredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling(4).

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulære karcinomer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i 1.- og 2. linje. For patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % benyttes pembrolizumab som monoterapi i 1. linje og platinbaseret kemoterapi i 2. linje. For patienter med PD-L1-ekspression mellem 50 og 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i 1. linje og immunterapi i 2. linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) hvis PD-L1 ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i 2. linje(4), se tabel 1.

Tabel 1: Behandlingsalgoritme for patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft

	PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$	PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 ekspresion $< 1\%$
1. linjebehandling	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
2. linjebehandling	Platinbaseret kemoterapi	Immunterapi (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	Immunterapi (nivolumab eller atezolizumab)

## 1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

### Indikation

Pembrolizumab (Keytruda), i kombination med platinholdigt kemoterapi, er indiceret til behandling af voksne med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

Denne indikationsudvidelse til voksne med NSCLC vil indgå i følgende behandlinger:

- **P1:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$
- **P2:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$
- **P3:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $< 1\%$

Pembrolizumab (Keytruda) har i forvejen følgende indikationer:

- Fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom
- Lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, som udtrykker PD-L1
- Recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom efter autolog stamcelletransplantation (hvis muligt) og behandling med brentuximab vedotin
- Lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom
- Recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, som udtrykker PD-L1 med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi

### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death-1 (PD-1) -receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellers hæmning af immunresponset.

### Dosering

Pembrolizumab (Keytruda) administreres således:

- Hver tredje uge gives pembrolizumab 200 mg i kombination med carboplatin AUC 5\* og paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> eller nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> ugentligt) i fire serier
- Det er muligt for patienten at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg hver tredje uge i yderligere 31 serier indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger(5)
- Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser.

\*Fagudvalget for lungekræft finder den kliniske dosis på AUC 6 klinisk ligeværdig med den dosis der anvendes i dansk standardbehandling(5).

#### 1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparatorer pembrolizumab monoterapi for P1 og platinbaseret kemoterapi for P2 og P3, se tabel 2.



Tabel 2: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$	Pembrolizumab monoterapi
<b>P2:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$	Platinbaseret kemoterapi
<b>P3:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $< 1\%$	Platinbaseret kemoterapi

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda) som 1. linjebehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq 50\%$  sammenlignet med pembrolizumab monoterapi?
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $< 1\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med behandling med pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner pembrolizumab (Keytruda) med både pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

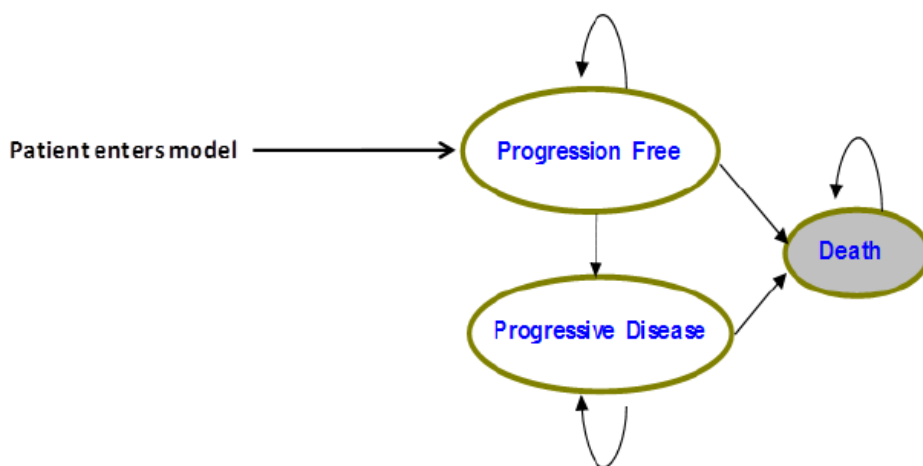
#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer. Ansøger anvender en partitioned survival model. Der er udført særskilte omkostningsanalyser for P1, P2 og P3. I analyserne er pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab monoterapi (P1) eller platinbaseret kemoterapi (P2 og P3).

I modellen antages det, at alle patientpopulationer behandles i 12 måneder for pembrolizumab (Keytruda). Patienterne starter i Progression-free (PF) stadiet som er defineret som starten på behandlingen indtil sygdomsprogression eller død. Herfra kan patienten blive eller gå til en af to stadier, progressive-disease (PD) eller død. Patienten kan ikke gå tilbage til PF stadiet men kan gå fra PD til død.

- Progression-free stadiet (PF): Patienten starter i dette stadiet. Her begynder behandling og patienten bliver her indtil sygdomsprogression eller død
- Progressive-disease stadiet (PD): Patienter der progrediere går til dette stadiet og kan kun blive eller gå til død herfra
- Death: Absorberende stadiet som patienter kan gå til fra både PF og PD stadiet

Figur 1 viser modellens struktur.



Figur 1 Indsendte analyses modelstruktur.

Proportionen af patienter der skifter til et nyt stadiet efter hver cyklus er beregnet ud fra progression-free survival (PFS) kurven og overall survival (OS) kurven. PF-stadiet er beregnet ud fra PFS kurven. Død stadiet er 1-OS

kurven, altså 1 fratrukket andelen af patienter der fortsat er i live. PD-stadiet er andelen af patienter der er i live (OS) fratrukket de patienter der ikke har progredieret endnu (PFS). Frafald inkluderes ikke i analysen.

Sammenligningen med bevacizumab er lavet på baggrund af data fra to kliniske studier. Studierne er henholdsvis KN024 og KN407(6,7). Den mediane opfølgningstid er 25,2 måneder for KN024 og 7,8 måneder for KN407. Det skal bemærkes at resultaterne fra KN407 er fra en planlagt interim analyse(7). Angående P1 populationen har ansøger udført en naiv indirekte sammenligning mellem de to studier. For P2 og P3 populationen har ansøger udført en direkte sammenligning da KN024 indeholder data for pembrolizumab monoterapi og for platinbaseret kemoterapi(6,8). Den korte opfølgningstid for KN407 medfører usikkerhed angående estimeringen af behandlingsslængderne for P1 populationen. Ansøgers har i deres model ekstrapoleret overlevelses data til en tidshorisont på 2 år. Jævnfør SPC'et har ansøger antaget et maksimum på 35 serier kemoterapi svarende til 2 års behandling(9).

Cykluslængden for modellen er 1 uge.

I ansøgers model er behandlingsslængder ekstrapoleret ud fra den tilgængelige studieforløbsdata. Da der anvendes data til P1 populationen fra KN407 studiet medfører det usikkerhed omkring den reelle forskel i behandlingsslængderne mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platinbaseret kemoterapi og komparator (platinbaseret kemoterapi).

### **Amgros' vurdering**

Amgros finder ansøgers tilgang og modelkonstruktion rimelig. Modellen er relativ simpel og antager at interventionen og komparator har mange identiske omkostninger som derfor ikke medtages. Amgros accepterer disse antagelser.

Da der er en betydelig usikkerhed mellem behandlingsslængden for P1 så vælger Amgros at ligestille disse behandlingsslængder i en følsomhedsanalyse, da dette vil være en mere hensigtsmæssig tilgang grundet den korte opfølgningstid i KN407 studiet(7).

*Amgros vælger at ligestille behandlingsslængderne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platinbaseret kemoterapi og komparator (platinbaseret kemoterapi) for P1 populationen. Modellens andre valg accepteres.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til intravenøs infusion og behandlingskrævende bivirkninger. Tidshorisonten i analysen er fra første dosis og 12 måneder frem.

### **Amgros' vurdering**

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros metodevejledning for økonomisk analyse(12).

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for de angivne populationer. Ansøgers ekstrapolering viser at patienter ikke modtager behandling i mere end 1 år og derfor vurderer Amgros at en tidshorisont på 1 år er acceptabelt.

*Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.*

### **2.1.3 Omkostninger**

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har for pembrolizumab (Keytruda) anvendt doser fra SPC'et(11). Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP. Ansøger antager at alle patienter modtager den fulde kemoterapi dosis frem til behandlingssophør. Denne tilgang kan potentielt overestimere omkostningerne da patienter der stopper behandling inden sygdomsprogression vil medføre færre omkostninger. Ansøger har ikke medtaget spild for hverken komparator eller interventionen. Ansøger har anvendt laveste pris pr. mg. på lægemidler hvor det har været muligt.

Nedenfor ses de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen. Priserne er fra Amgros, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, DKK (pr. 16.06.2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml, IV	4 ml.	████████	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml.	████████	
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml.	████████	

Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til intervention og komparator, men ikke omkostninger til 2. linjebehandling, se tabel 4. Docetaxel er doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) og ansøger har antaget, at den gennemsnitligt er på 1,82 m<sup>2</sup> i analysen fra KN407 studiet(7). Nivolumab er doseret til 240 mg hver 2. uge baseret på SPC(10).

Tabel 4: Lægemiddelpriser for 2. linjebehandling, SAIP, DKK (pr. 16.06.2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Docetaxel	80 mg/4 ml	4 ml	████████	Amgros
Nivolumab	10 mg/ml	10 ml	████████	

Behandlingslængderne anvendt i analysen er ekstrapoleret ud fra forløbsdata. Behandlingslængderne er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tabel 5: Behandlingslængder for samtlige behandlingslinjer

Population	Linje	Lægemiddel	Behandlingslængde i måneder	Kilde
P1	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	9,98	KN407(7)
	1. linje komparator	Pembrolizumab monoterapi	11,7	KN024(6,8)
P2	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	11,08	KN407(7)
	1. linje Komparator	Platinbaseret kemoterapi	6,69	
	2. linje	Pembrolizumab	7,51	KN010(11)
	2. linje komparator	Docetaxel	6,12	
P3	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	9,07	KN407(7)
	1. linje komparator	Platinbaseret kemoterapi	7,05	
	2. linje	Docetaxel	6,12	KN010(11)
	2. linje komparator	Nivolumab	7,42	Horn et al. (12)

### **Amgros' vurdering**

Modellen er primært drevet af lægemiddelomkostningerne. Ansøger argumenterer at en konservativ tilgang er valgt i deres hovedanalyse, der tager udgangspunkt i en grundig ekstrapolering af Kaplan-Meier data fra de tilgængelige studier KN407 og KN024(6,13). Ansøger har ikke inkluderet spild eller eventuelle dosisjusteringer af patienter. Ansøger har valgt at antage at alle patienter modtager fuld dosis indtil sygdomsprogression som kan føre til overestimering af omkostningerne. Amgros anvender ansøgers følsomhedsanalyse for 2. linjebehandling og anvender dermed lægemiddelomkostningerne for docetaxel og nivolumab.

*Amgros inkluderer omkostninger til 2. linjebehandling i Amgros' hovedanalyse. Derudover ændres dosis for pembrolizumab til vægtjusteret dosis jævnfør dansk klinisk praksis. Amgros vælger også at anvende behandlingslængden fra KN024 for P1 populationen i stedet for KN407 behandlingslængden. Ansøgers tilgang accepteres ellers.*

### **Hospitalsomkostninger**

Ansøger har opdelt hospitalsomkostninger i intravenøs infusion og omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger. Ansøger antager at opfølgning, monitorering og scanning er ens for komparator og intervention. Derfor er disse ikke inkluderet i beregningerne.

Omkostninger til intravenøse infusioner er opgjort efter en analyse på forskelle i ressourceforbrug baseret på behandling af brystkræft af Sørensen et al.(14). Det er herefter tilpasset i ansøgers model med baggrund i de respektive SPC'er vedrørende infusionstid. Derudover har ansøger indlagt tidsforbrug for sygeplejersker på 10 minutter hver gang 30 minutters infusionstid eller hydreringstid er forbrugt med baggrund i vurderinger fra sygeplejersker på en onkologisk afdeling.

### **Amgros' vurdering**

Amgros mener at ansøgers valg af komparator samt beregninger af lægemiddelomkostninger er rimelige og indenfor protokollens rammer(15). Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab (Keytruda) i en vægtbaseret dosis, udarbejder Amgros egen hovedanalyse hvor dosis er vægtbaseret.

*Amgros accepterer den valgte tilgang for omkostningerne i analysen. Amgros vælger dog at anvende vægtbaseret dosis i egen hovedanalyse da dette er dansk praksis.(16,17) .*

*Ansøgers tilgang accepteres.*

### **Omkostninger til bivirkninger**

Bivirkningerne er indskrænket til de bivirkninger der kræver behandling og som viser sig i mere end 5 % af patienterne med en sværhedsgrad på Grade  $\geq 3$ . Data på frekvensen af disse bivirkninger er fra studierne KN407 og KN024(6,7). Bivirkningerne er derudover udvalgt ud fra kriterierne at de skal være behandlingskrævende og skal forekomme med en forskel i frekvens over 2 % i forhold til komparator.

### **Amgros' vurdering**

*Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.*

### **Patientomkostninger**

Patientomkostningerne er afgrænset til den del af behandlingen der vedrører intravenøs infusion. Derfor er omkostninger til monitorering og yderligere behandling ikke inkluderet i ansøgers analyse, da ansøger antager at intervention og komparator har ens omkostninger på disse områder.

### **Amgros' vurdering**

*Amgros accepterer ansøgers tilgang.*

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Restricted mean behandlingstid i stedet for ekstrapolerede behandlingstider
- 2. linjebehandling for P2 og P3 populationen

### Amgros' vurdering

Ansøger har udført følsomhedsanalyser der viser reducerede meromkostninger forbundet med en kortere behandlingstid hvis restricted mean anvendes. Hvis restricted mean anvendes så reduceres meromkostningerne med ca. 30-40 %. Denne metode er accepteres ikke af Amgros.

Amgros mener at følsomhedsanalysen af ansøger på 2. linjebehandling er særlig relevant og vælger derfor at inkludere denne i Amgros' hovedanalyse.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab monoterapi til at være ca. [REDACTED] for P1. De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi estimeres til at være ca. [REDACTED] for P2. For P3 populationen med samme komparator estimeres af ansøger til at være ca. [REDACTED]. Hvis analysen udføres i AIP vil de inkrementelle meromkostninger være ca. -116.000 DKK for P1, ca. 813.000 DKK for P2 og ca. 671.000 DKK for P3.

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P1 population, DKK.

PD-L1 ekspression $\geq$ 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	19.394	17.171	2.223
Patientomkostninger	9.386	8.029	1.357
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 7: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P2 population, DKK.

PD-L1 ekspression 1- 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	17.460	8.933	8.527
Patientomkostninger	7.859	3.660	4.199
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P3 population, DKK

PD-L1 ekspression < 1 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	19.285	8.933	10.353
Patientomkostninger	8.760	3.660	5.100
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

### Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang. Men foretager førnævnte ændringer.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af nedenstående ændringer.

- Dosis for pembrolizumab (Keytruda) ændres til vægtbaseret dosis for alle tre populationer
- Behandlingslængder for intervention og komparator i P1 ligestilles
- 2. linjebehandling inkluderes for P2 og P3

Amgros anvender vægtbaseret dosis og en patientvægt på 71,58 kg som er en gennemsnitsvægt fra KN407 studiet(7). Det resulterer i en dosis reduktion fra 200 mg per infusion til ca. 143 mg per infusion.

Amgros inkluderer omkostninger til 2. linjebehandling i Amgros' hovedanalyse for population P2 og P3. Derudover ændres dosis for pembrolizumab til vægtjusteret dosis jævnfør dansk klinisk praksis. Amgros vælger også at anvende behandlingslængden fra KNO24 for P1 populationen i stedet for KN407 behandlingslængden(6,7) og ligestiller dermed behandlingslængderne.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 99-11.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med komparator på ca. ██████████ for P1, ca. ██████████ for P2 og ca. ██████████ P3.

Den betydelige reducereing i P2 og P3's meromkostninger skyldes inklusionen af 2. linjebehandling, indeholdende henv. pembrolizumab og nivolumab.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 9.000 DKK per patient for P1. For P2 vil lægemiddelomkostningerne blive ca. 577.000 for 1.- og 2. linjebehandling for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 200.000 per patient for P2. For P3 vil lægemiddelomkostninger blive ca. 474.000 DKK for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 95.000 DKK per patient for P3.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P1, DKK.

PD-L1 ekspression $\geq$ 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	21.552	17.171	4.381
Patientomkostninger	10.549	8.029	2.520
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2, DKK.

PD-L1 ekspression 1- 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi (2. linje pembrolizumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
2. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	17.460	8.933	8.527
Patientomkostninger	7.859	3.660	4.199
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████



Tabel 11: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P3, DKK.

PD-L1 ekspression < 1 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platin-baseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi (2. linje nivolumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
2. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	19.285	8.933	10.353
Patientomkostninger	8.760	3.660	5.100
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab (Keytruda) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Pembrolizumab (Keytruda) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) ud fra Dansk Lunge Cancer Register årsrapport fra 2017(1). Antallet af patienter der er opfylder kriterierne for NSCLC (stadie IV) indikationen med planocellulær histologi, samt en performance status på 0-1, er 308 patienter. Fordelingen af patienter på de tre populationer er baseret på data fra KN407 studiet(13).

- P1 indeholder 80 patienter
- P2 indeholder 114 patienter
- P3 indeholder 105 patienter
- Af de 308 patienter antages det at 9 patienter ikke kan PD-L1 testes(7).

Ansøger antager at markedsandelen vil være 100 % hvis pembrolizumab (Keytruda) anbefales som standardbehandling.

#### **Amgros' vurdering**

Amgros vurderer, at ansøgers estimer af patientantal og markedsandel virker rimelige.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ for P1, ca. ██████████ for P2 og ██████████. DKK for P3 per år

Hvis analysen foretages i AIP, så vil følgende det resulterer i budgetkonsekvenser på ca. -9 mio. DKK for P1, ca. 92 mio. DKK for P2 og ca. 70 mio. DKK for P3 per år.

Ansøger antager at markedsoptaget er 100 % fra år 1 og siden omkostningerne ikke forløber længere end 1 år, så er budgetkonsekvenserne de samme hvert år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 13: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

### Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvens analyse med samme ændringer fra Amgros' hovedanalyse.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Dosis for pembrolizumab (Keytruda) ændres til vægtbaseret dosis for alle tre populationer
- Behandlingslængder for intervention og komparator i P1 ligestilles
- 2. linjebehandling inkluderes for P2 og P3

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] for P1, ca. [REDACTED] for P2 og ca. [REDACTED] for P3, se tabel 15-17.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,5 mio. DKK per år for P1, ca. 22,3 mio. DKK for P2 og ca. 9,4 mio. DKK per år for P3.

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 166: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 177: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med pembrolizumab monoterapi. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda).

Behandlingslængden er af altovervejende betydning for meromkostningerne af pembrolizumab (Keytruda).

## 6 REFERENCER

1. DLCCG. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2017 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 12]. Available from: [www.lungetcancer.dk](http://www.lungetcancer.dk)
2. Kræftens Bekæmpelse - Digital redaktør Ida Nymand Ammundsen og seniorstatistikere Gerda Engholm. De hyppigste kræftformer [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Dec 18];27(suppl\_5):v1–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664245>
4. Dansk Onkologisk Lungetcancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
5. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)
6. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu MD, Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csósz, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D. PD, Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D. for the K-024 I. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Martin. *N Engl J Med*. 2016;56(8):1439–44.
7. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 22 [cited 2019 Jun 12];379(21):2040–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jun 12];37(7):537–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>
9. EMA. Pembrolizumab EPAR and SPC [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
10. CHMP. SPC Nivolumab [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf)
11. 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. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 9 [cited 2019 Jun 17];387(10027):1540–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
12. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in

Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Dec 10 [cited 2019 Jun 17];35(35):3924–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>

13. L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban EF, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raf for the K-189 I. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1810865. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
14. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af MabThera til behandling af lymfeknudekræft Jan Sørensen. *Hosp (Lond 1886)* [Internet]. 2014;(978). Available from: [http://www.sdu.dk/-/media/files/om\\_sdu/centre/cast/pdf\\_filer/mabtherarapport\\_januar2014+final.pdf](http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf)
15. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke- planocellulær ikke-småcellet lungekræft.
16. DOLG. Klinisk Retningslinje | Kræft DLCCG [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
17. Werner Hansen Dorte Nielsen Knut Borch-Johnsen Jan Maxwell Nørgaard Leif Vestergaard Petersen Doris Hovgaard Niels Lauge Johannesen Per Jørgensen Peter Sørensen S, Brixen Morten Noreng Niels Henrik Holländer Søren Brostrøm K. 24. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/4875/kris-referat-20042017-til-offentliggoerelse.pdf>

