

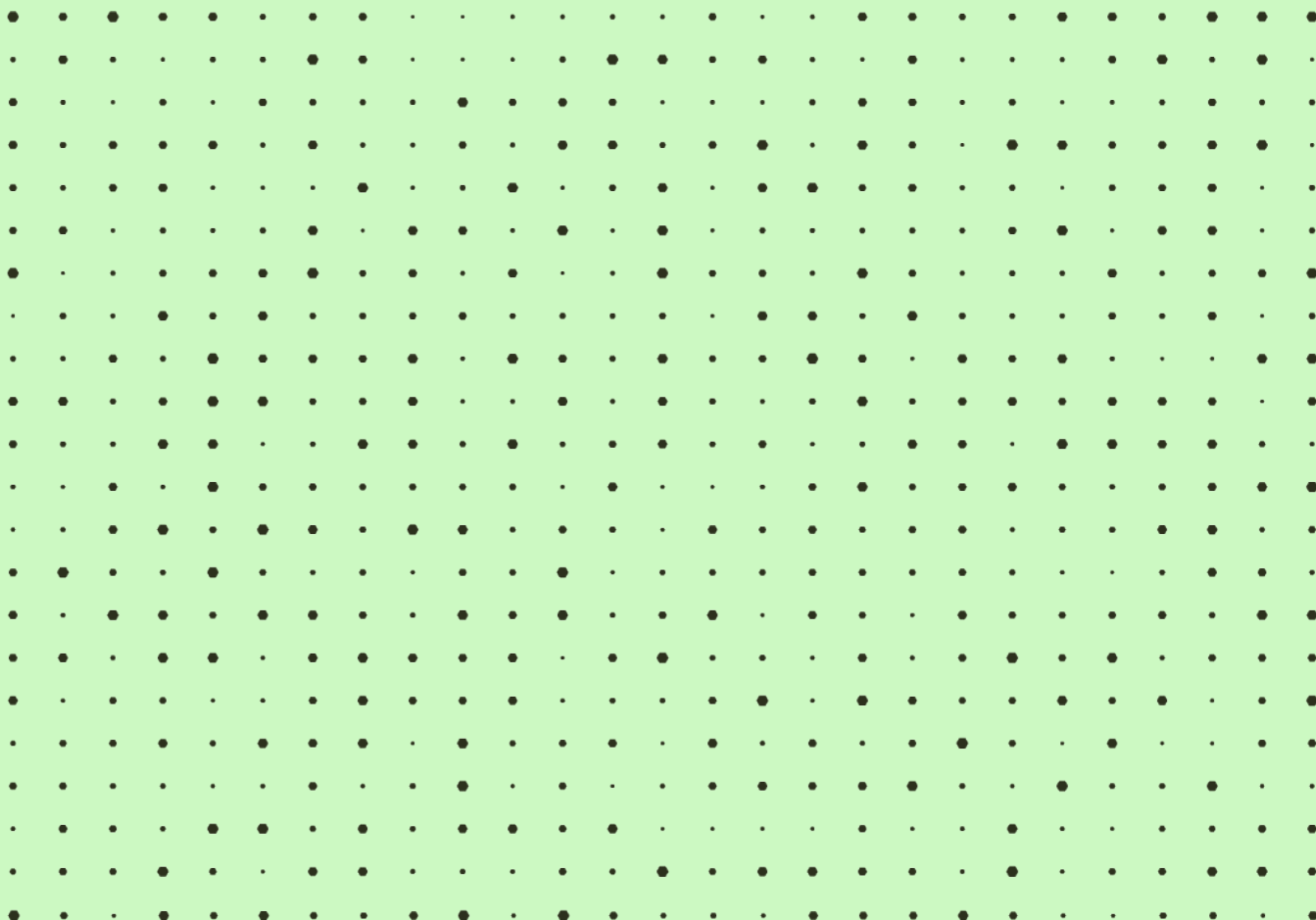
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til voksne pasienter med operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall.

ID2023_091

26.02.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår», for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2023_091	6
Metode	6
Sykdom	9
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
Utvidet informasjon	13
1. Bakgrunn	13
1.1 Operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall	13
1.2 Behandling av operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis	14
1.3 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	15
2. Klinisk evidensgrunnlag	16
2.1 Oversikt over relevant studie	16
2.2 Resultater fra Keynote-671, inkludert relativ effekt i subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor < 1 %	18
2.2.1 Effekt	20
2.2.2 Livskvalitet	26
2.2.3 Sikkerhet	26
2.3 Relativ effekt i populasjonen med PD-L1 uttrykk i tumor ≥ 1 %	26
3. Økonomi	27
3.1 Legemiddelkostnader	27
3.2 Helseøkonomi	28
3.3 Budsjettkonsekvenser	28
Referanser	30
Vedlegg 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab	32
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	0

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25.03.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11.12.2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09.10.2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	19.11.2024
Saken tildelt saksutreder(e)	01.12.2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05.12.2024
Rapport ferdigstilt	26.02.2025
Total tid hos DMP ¹	140 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	35 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	105 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	41 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	53 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Vilde Drageset Haakonsen	Helse Sør-Øst
Øystein Fløtten	Helse Vest
Medisinske fageksperter 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. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Maria Almlöf	Utredningsleder/saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Statistiker/helseøkonom	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2023_091

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av pembrolizumab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse hvor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi for hele populasjonen som er dekket av godkjent indikasjon. Situasjonen i Norge har imidlertid utviklet seg siden placebo var den mest relevante komparatoren; i dag har de fleste aktuelle pasienter tilbud om kjemoimmunterapi som (neo)adjuvant behandling. Pasienter med påviste genforandringer i EGFR eller ALK har tilbud om målrettet adjuvant behandling i form av henholdsvis EGFR-inhibitor og ALK-inhibitor. Disse utgjør anslagsvis 60 – 70 % av totalpopulasjonen. For disse pasientene er komparator i den innsendte helseøkonomiske modellen ikke relevant. På bakgrunn av dette, samt at pasientene allerede har tilgang til (neo)adjuvant immunterapi eller målrettet behandling, har DMP foretatt en vurdering uten helseøkonomisk analyse for denne gruppen av pasienter. Det eksisterer imidlertid en subgruppe av pasienter hvor det p.t. ikke er innført noen neoadjuvant og/eller adjuvant behandling med immunterapi og hvor målrettet behandling ikke er aktuelt. Dette gjelder pasienter som har tumor med PD-L1-uttrykk under 1 % uten påviste genforandringer i EGFR/ALK, og utgjør omtrent 30-40 % av totalpopulasjonen. For disse pasientene er det aktuelt å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab med placebo som relevant komparator, og DMP har overordnet vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen i pasientgruppen med PD-L1 uttrykk under 1 %.

Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. De har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_091: En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til voksne pasienter med operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall.
Legemiddelfirma	MSD
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling er indisert til behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med høy risiko for tilbakefall ⁴
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Pembrolizumab er vurdert for en rekke ulike kreftindikasjoner. Se vedlegg 1 for fullstendig oversikt over indikasjoner og status i Nye Metoder. <u>Innen NSCLC gjelder følgende:</u> - ID2014_041: Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling: Er innført. - ID2016_067: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med PD-L1 $\geq 50\%$: Er innført. - ID2018_125: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$: Er innført. - ID2018_043: Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft: Er innført. - ID2022_117: adjuvant NSCLC etter fullstendig reseksjon: Firma har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering - ID2017_061: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi: Firma har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering - ID2018_097: Monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Firma har ikke levert

⁴ Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og som reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av stadieinndelingssystemet: tumorstørrelse > 4 cm, tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, tumorer som invaderer torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), tumorer som involverer en hovedstammebronkie med tumor > 4 cm, tumorer > 4 cm som forårsaker obstruktiv atelektase som strekker seg til hilus eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære lungekreften.

	dokumentasjon til metodevurdering, men deler av pasientpopulasjonen dekkes av ID2016_067.
Relevante indikasjonsutvidelser for sammenlignbare legemidler	- ID2024_059: Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av voksne med resektabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall og ingen kjente EGFR mutasjoner eller ALK-rearrangering: Prisnotat er bestilt. Leverandøren bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får opinion i EMA. Ved ferdigstillelse av denne metodevurderingen foreligger ikke opinion. - Indikasjonsutvidelse for Nivolumab (Opdivo) er søkt EMA basert på studien CA209977T [2] som undersøker nivolumab i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant nivolumab hos pasienter med operabel NSCLC i stadium II-IIIB. Ved ferdigstillelse av denne metodevurderingen foreligger ikke opinion.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	Anbefalt dose er enten 4 doser 200 mg hver 3. uke, i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av kirurgi. Deretter adjuvant behandling som monoterapi med 13 doser 200 mg hver 3. uke eller 7 doser 400 mg hver 6. uke, eller inntil progresjon/tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Behandlingen administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasienter som opplever progresjon som forhindrer definitiv kirurgi bør ikke motta den adjuvante behandlingen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Delvis, se kommentar under.
Kommentar	Dagens komparatorsituasjon i Norge er ulik forholdene i innsendt modell, og innsendt helseøkonomisk modell er derfor ikke relevant for størstedelen (60 – 70 %) av pasientpopulasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon. Disse pasientene har i dag tilgang til neoadjuvant eller adjuvant immunterapi, alternativt målrettet adjuvant behandling ved genetiske forandringer i EGFR eller ALK. DMP har vurdert at komparator i innsendt modell kan være relevant for subpopulasjonen med PD-L1 uttrykk under 1 % (30 – 40 %), som i dag ikke har tilgang til (neo)adjuvant immunterapi, og har overordnet vurdert kostnadseffektiviteten av metoden i denne subgruppen. For populasjonen med PD-L1 uttrykk ≥ 1 % er det foretatt en vurdering uten helseøkonomisk analyse.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall	
Om sykdommen	Lungekreft er den krefttypen som tar flest liv i Norge. Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Imidlertid forekommer tilbakefall ofte, noe som øker risikoen for å dø av sykdommen. Stadielinndeling er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft, og høyere stadium gir øket risiko for tilbakefall. Data fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter som er operert for lungekreft generelt, i perioden 2019-2023, er 78 %. Overlevelsen er høyest for pasienter operert i stadium I (88,3 %), fallende til 69,6% i stadium II, videre til 51,0 % for pasienter operert i stadium III [3]. Pasientpopulasjonen omfattet av metodevurderingen har høy risiko for tilbakefall som nærmere definert over ⁴ , og inkluderer ikke stadium I sykdom.
Pasientgrunnlag i Norge	Ca. 300 pasienter, hvorav ca.100 antas å ha PD-L1 uttrykk i tumor < 1%.
Behandling i norsk klinisk praksis	Medikamentell perioperativ behandling av relevant pasientgruppe avhenger av genstatus og PD-L1 uttrykk i tumor: • Pasienter med PD-L1 nivå i tumor < 1 % og EGFR/ALK-negativ sykdom, har tilbud om adjuvant platinumbasert kjemoterapi. • Pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor ≥ 1 % og EGFR/ALK-negativ sykdom har tilbud om neoadjuvant behandling med nivolumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi. Et alternativ for pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 50% er adjuvant atezolizumab etter platinumbasert kjemoterapi. • Pasienter med genetiske forandringer i EGFR eller ALK, har tilbud om adjuvant behandling med henholdsvis EGFR- eller ALK-hemmer.
Plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	Metoden er mest aktuell for operable pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor under 1 % uten påviste genforandringer i EGFR eller ALK, da disse pasientene ikke har tilbud om (neo)adjuvant immunterapi eller målrettet behandling. De medisinske fagekspertene bekrefter at målrettet behandling vil foretrekkes for pasienter med genforandringer i EGFR/ALK.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av perioperativ pembrolizumab er basert på en blindet, randomisert, placebokontrollert fase 3 studie av pembrolizumab hos pasienter med operabel NSCLC og høy risiko for tilbakefall (Keynote-671). Intervensjonsgruppen fikk fire sykluser pembrolizumab i kombinasjon med neoadjuvant platinumbasert kjemoterapi, etterfulgt av operasjon og deretter inntil 13 sykluser pembrolizumab som adjuvant behandling. Kontrollgruppen fikk fire sykluser neoadjuvant platinumbasert kjemoterapi og placebo etterfulgt av operasjon og placebo (se Figur 2).

Koprimære utfallsmål i studien var EFS og OS i totalpopulasjonen. I tillegg ble det utført deskriptive analyser av effekt blant annet i ulike subgrupper basert på tumor PD-L1-uttrykk, hvor grenseverdier var

andel positive PD-L1 tumorceller (TPS) som følger: PD-L1 ≥ 50 %; PD-L1 1-49 %; og PD-L1 < 1 %. I totalpopulasjonen viste studien tilleggseffekt på EFS av å legge til pembrolizumab; HR 0,59 (95 % KI 0,48–0,72)) og OS; HR 0,72 (95 % KI 0,56–0,93). Subgruppeanalysene viste at tilleggseffekten av pembrolizumab korrelerte med uttrykksnivået av PD-L1, med bedre utfall for både EFS og OS i subgrupper med høyere PD-L1-nivåer. EMA vurderer dette å være biologisk plausibelt og i tråd med tidligere funn om effekt av immunterapi hos pasienter med ulike uttrykksnivåer av tumor PD-L1. Samme tendens ses blant annet i lignende studier av perioperativ immunterapi ved høyrisiko operabel NSCLC (CheckMate-77T [4] og AEGEAN [5]).

Pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor ≥ 1 % og EGFR/ALK-negativ tumor, har i dag tilbud om (neo)adjuvant kjemoimmunterapi. Behandlingsopplegget med pembrolizumab er mer ekstensivt enn dagens tilbud ved at det skal gis både neoadjuvant (med kjemoterapi), og senere adjuvant etter operasjonen. Det antas ikke mereffekt av den foreliggende metoden sammenlignet med eksisterende kjemoimmunterapi, men sannsynligvis er det større risiko for bivirkninger (se kapittel 2.2). På bakgrunn av dette mener de rekrutterte medisinske fagekspertene at pembrolizumab antakelig ikke vil foretrekkes over dagens tilbud av (neo)adjuvant kjemoimmunterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor ≥ 1 %.

Pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor < 1 % har derimot pr. i dag ikke tilbud om (neo)adjuvant immunterapi. I subgruppen med PD-L1-uttrykk < 1 % var effekten på OS og EFS dårligere enn i de andre PD-L1-subgruppene: EFS HR 0,75 (95 % KI 0,56 – 1,01). Det var ikke statistisk signifikant effekt på OS; HR 0,91 (95 % KI 0,63 – 1,32), men det presiseres at studien ikke var designet for å vise dette. EMA har vurdert dataene og har konkludert med at resultatene indikerer en nytte av pembrolizumab på EFS i subgruppen PD-L1 < 1 %, samtidig som OS-resultatene ikke indikerer en skadelig effekt på overlevelse i subgruppen av pasienter med PD-L1 < 1 %. På bakgrunn av dette fikk pembrolizumab godkjent indikasjon for hele populasjonen, uavhengig av PD-L1 uttrykksnivå. EMA mener det er nødvendig med oppdaterte analyser av OS med lengre tids oppfølging, inkludert for de ulike PD-L1 subgruppene.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi var som tidligere kjent. Forekomst av høygradige (grad 3-5) uønskede medisinske hendelser var høyere med pembrolizumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene (65 % vs. 53 %). Det samme gjaldt alvorlige uønskede medisinske hendelser (42 % vs. 33 %), og antall pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger (26 % vs. 18 %). Sikkerheten av pembrolizumab i pasienter med PD-L1 < 1 % er ikke evaluert spesielt.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for ett fullstendig behandlingsløp (totalt 17 sykluser) med perioperativ pembrolizumab er om lag 1 100 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. Dersom en legger til grunn en behandlingsvarighet på 10,9 sykluser, som var gjennomsnitt fra Keynote-671, blir legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med pembrolizumab ca. 700 000 NOK per pasient (udiskontert). Dette er ikke medregnet administrasjonskostnader eller kostnader for kjemoterapi, men gitt at dagens standard praksis er adjuvant kjemoterapi, så er de ekstra administrasjonskostnadene for pembrolizumab ikke store i denne sammenhengen.

Kostnadseffektivitet hos populasjonen med PD-L1 ≥ 1 %.

Basert på foreliggende dokumentasjon kan det ikke antas bedre effekt eller bedre sikkerhetsprofil ved bruk av perioperativ pembrolizumab sammenlignet med allerede innført (neo)adjuvant immunterapi, og kostnadsnivået for pembrolizumab er høyere enn slik behandling.

Kostnadseffektivitet hos populasjonen med PD-L1 < 1 %

For å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab hos pasienter med høyrisiko operabel NSCLC i subgruppen med PD-L1 < 1 %, anser DMP at den innsendte helseøkonomiske modellen som MSD har levert, kan være relevant som utgangspunkt.

DMP har vurdert analyseresultater i den innsendte modellen ved å endre på ulike sentrale forutsetninger, og har på bakgrunn av disse konkludert med at en grundigere validering av den helseøkonomiske modellen ikke er nødvendig i denne saken. Modellen med inputdata kan derfor ikke refereres til eller benyttes i andre metodevurderinger, og DMP presenterer derfor heller ikke en kostnadseffektivitetsratio (IKER). Ved justering av effektdata for å gjenspeile en minimal OS-fordel av metoden hos pasienter med PD-L1 < 1 %, fjerne antakelse om kurasjon for alle pasienter som fortsatt er i EFS, etter 7 år og benytte konfidensielle, rabatterte priser for alle legemidler som inngår i analysen der det foreligger, havner IKER godt innenfor det som normalt vil anses som et kostnadseffektivt nivå, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har ikke benyttet en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall vurderes å være en alvorlig sykdom. Selv om helbredelse er en mulighet i tidligere stadier, tyder studiedata fra Keynote-671-studien på at 50 % av pasientene i kontrollgruppen opplevde en EFS-hendelse innen 18 måneder. Tilbakefall medfører økt risiko for å dø av sykdommen. Data fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter som er operert for lungekreft generelt, i perioden 2019-2023, er 78 %. Overlevelsen er høyest for pasienter operert i stadium I (88,3 %), fallende til 51,0 % for pasienter operert i stadium III [3].

DMP har i en tidligere metodevurdering beregnet alvorlighetsgraden for EGFR-mutert NSCLC i stadium IB-IIIa som mottar adjuvant kjemoterapi etter fullstendig reseksjon (15). Her ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs, avhengig av hvilken alder som ble lagt til grunn (63 eller 67 år). Data fra 2023 viser at median alder ved diagnose av lungekreft generelt, er 73 år i Norge. Det er naturlig å tenke seg at pasienter som blir operert for sin sykdom kan være noe yngre enn dette. Det antas at EGFR-status ikke påvirker prognose [6]. DMP legger derfor til grunn prognosetap i omtrent samme størrelsesorden for pasienter som er aktuelle for foreliggende metode. Det antas samme prognosetap uavhengig av PD-L1-uttrykksnivå.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved perioperativ behandling av pasienter med NSCLC og PD-L1 < 1 %, vil være om lag 54 millioner NOK årlig. Det er lagt til grunn at 60 pasienter vil behandles med pembrolizumab årlig, og beregningene er kun basert på legemiddelkostnaden for pembrolizumab (maksimal AUP med mva.). Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Usikkerhet

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en Markov-modell, som baserer seg på flere ulike kilder i tillegg til Keynote-671 for beregning av overgangssannsynligheter mellom de ulike helsestadiene. DMP vurderer modellen å være kompleks. Vi har ikke gjort noen grundig gjennomgang av innsendt modell, men har kun gjort justeringer av sentrale forutsetninger dvs. vurdert nivå på IKER basert på effektresultatene for OS for relevant undergruppe med PD-L1 < 1%, for å anslå kostnadseffektiviteten i denne undergruppen.

Selv om data tyder på en EFS-effekt (HR 0,75; 95 % KI 0,56 – 1,01) av å behandle subgruppen av NSCLC med PD-L1 < 1 % med perioperativ pembrolizumab og kjemoterapi, er det foreløpig usikkert om det er en overlevelsesfordel (HR 0,91; 95 % KI 0,63 – 1,32). Mer modne data er etterspurt av EMA, og vil kunne

belyse dette bedre. Usikkerheten i OS gjør at de norske medisinske fagekspertene er i tvil om i hvor stor utstrekning metoden vil tas i bruk dersom den blir innført. Denne usikkerheten påvirker pasientanslaget og følgelig budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring.

Utvidet informasjon

1. Bakgrunn

1.1 Operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2023 ble det registrert 3 297 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Lungekreft er også den krefttypen som tar flest liv i Norge. I Norge var median alder ved diagnose 73 år for både kvinner og menn i 2023. Lungekreft er først og fremst forårsaket av røyking [3].

Det skilles mellom to hovedtyper av lungekreft: ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og småcellet lungekreft. NSCLC utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke histologiske undertyper. Adenokarsinom er den vanligste typen av NSCLC, og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 %, og en rekke sjeldnere typer karsinomer [3]. Omtrent 98 % av opererte lungekrefttilfeller er av typen ikke-småcellet karsinom (NSCLC) [7].

Sykdommens utbredelse klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (1, 2). Stadieninndelingen er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft og ligger i bunn for valg av behandling, inkludert vurdering av operabilitet. Klassifiseringssystemet for stadieninndeling er en internasjonal standard, såkalt UICC/AJCC TNM-klassifisering. For tiden er det 8. versjon som gjelder [8]. TNM-versjon 9 er ventet innført i starten av 2025 [9].

NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på tilstedeværelse av kreftfremmende genforandringer og grad av PD-L1-uttrykk i tumor, og norske retningslinjer anbefaler at dette undersøkes ved diagnose av NSCLC, da det kan være avgjørende for valg av medikamentell behandling. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med følgende kategorier: <1 %, 1-49 %, 50-74 % og 75-100 %. I nylig publiserte studier av immunterapi ved operabel NSCLC, var prevalensen av PD-L1-uttrykk i tumor omtrent som følger; < 1 %: 30-40 %; 1-49%: 30 – 40 %; ≥ 50%: 20-30 % [4, 5].

I tidligere stadier (I-IIIa) kan kirurgi eller stråleterapi gi helbredelse. Selv om helbredelse er en mulighet, forekommer tilbakefall ofte, noe som øker risikoen for å dø av sykdommen [10]. Data fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter som er operert for lungekreft generelt, i perioden 2019-2023, er 78 %. Overlevelsen er høyest for pasienter operert i stadium I (88,3 %), fallende til 69,6% i stadium II, videre til 51,0 % for pasienter operert i stadium III [3].

Den godkjente indikasjonen for foreliggende metode gjelder operable pasienter med høy risiko for tilbakefall. Pasienter med høy risiko for tilbakefall reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av stadieninndelingssystemet. Dette er pasienter med tumorstørrelse > 4 cm, tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, tumorer som invaderer torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), tumorer som involverer en hovedstammebronkie med tumor > 4 cm, tumorer > 4 cm som forårsaker obstruktiv atelektase som strekker seg til hilus eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære lungekreften.

1.2 Behandling av operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis

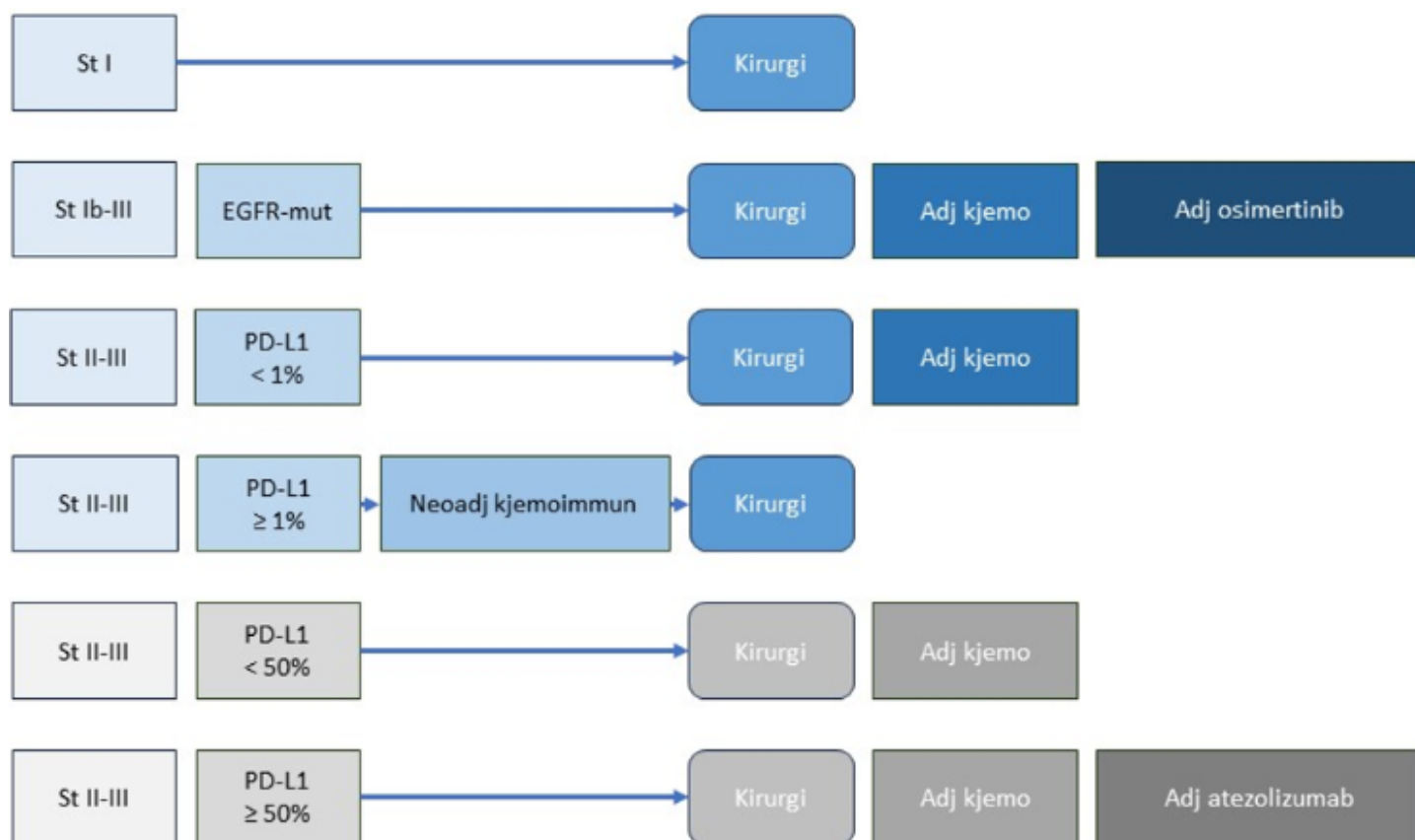
Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lungekreft, senest oppdatert i november 2024 [9].

Operasjon anbefales til pasienter i stadium I-III som er medisinsk og teknisk operable. For pasienter i stadium I anbefales hovedsakelig kirurgi alene; disse pasientene vurderes generelt å ha lav risiko for tilbakefall. For pasienter i stadium II-III anbefales generelt preoperativ (neoadjuvant) eller postoperativ (adjuvant) medikamentell behandling i tillegg til kirurgi for å redusere risikoen for tilbakefall. Eventuelle genforandringer og PD-L1-uttrykk i tumor har betydning for valg av medikamentell behandlingsstrategi:

- Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering i tumor anbefales fortrinnsvis adjuvant behandling med hhv. EGFR eller ALK-inhibitor.
- Pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 ≥ 1 % anbefales neoadjuvant kjemoimmunterapi etterfulgt av kirurgi, alternativt primær kirurgi etterfulgt av adjuvant kjemoimmunterapi ved PD-L1 uttrykk ≥ 50 %. Pasienter som mottar neoadjuvant kjemoimmunterapi anbefales ikke adjuvant behandling, og visa versa.
- Pasienter som har tumor uten EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering og som ikke uttrykker PD-L1 ($< 1\%$), anbefales adjuvant kjemoterapi.

Det er vist at neoadjuvant kjemoterapi har sammenlignbar effekt som adjuvant kjemoterapi ved NSCLC i tidlig stadium [1]. Kjemoterapikurer som benyttes ved neo(adjuvant) behandling av NSCLC består av cisplatin/pemetreksed for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, mens cisplatin/vinorelbin anbefales for pasienter med plateepitelkarsinom. Karboplatin kan eventuelt erstatte cisplatin, spesielt hos eldre. Det gis inntil fire kurer.

En skjematisk oversikt over behandling av operable pasienter i stadium I-III er vist i Figur 1.



Figur 1. Oversikt over behandlingsstrategier i operabel stadium I-III NSCLC (inkluderer ikke nylig innført anbefaling ved påvist ALK-rearrangering). Grå bokser viser behandlingsmuligheter dersom neoadjuvant kjemoimmunterapi ikke velges. Figur fra [9].

1.3 Forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

I henhold til indikasjonssordlyden, er pembrolizumab aktuell for voksne pasienter med operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall. Behandlingsopplegget medfører at pembrolizumab først gis neoadjuvant sammen med kjemoterapi i fire treukers-sykluser, og deretter adjuvant som monoterapi i inntil 13 sykluser etter operasjon. Den terapeutiske indikasjonen er ikke begrenset av PD-L1 uttrykksnivå eller status for genforandringer i tumor.

I dagens kliniske praksis har pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering i tumor tilbud om adjuvant behandling med hhv. EGFR eller ALK-inhibitor. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget bekrefter at målrettet behandling vil foretrekkes over pembrolizumab for de fleste av disse pasientene, uavhengig av PD-L1-uttrykk.

Pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor $\geq 1\%$ og EGFR/ALK-negativ tumor, har i dag tilbud om (neo)adjuvant kjemoimmunterapi. Behandlingsopplegget med pembrolizumab er mer ekstensivt enn dagens tilbud ved at det skal gis både neoadjuvant (med kjemoterapi), og senere adjuvant. Det antas ikke mer effekt av den foreliggende metoden sammenlignet med eksisterende kjemoimmunterapi, men sannsynligvis er det større risiko for bivirkninger (se kapittel 2.2). På bakgrunn av dette vil pembrolizumab antakelig ikke foretrekkes over dagens tilbud av (neo)adjuvant kjemoimmunterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor $\geq 1\%$.

For pasienter med PD-L1-uttrykk under 1% uten påviste genforandringer i EGFR eller ALK, anbefales i dag adjuvant kjemoterapi. For denne populasjonen, vil den foreliggende metoden kunne erstatte dagens

kliniske praksis. De kliniske fagekspertene påpeker imidlertid at ønske om å ta i bruk metoden i PD-L1-negativ populasjon vil påvirkes av om det kan påvises fordeler i form av bedret overlevelse.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at det eksisterer flere relevante komparatorer for denne metodevurderingen:

- For de fleste pasienter som er aktuelle for metoden i henhold til godkjent indikasjon, er kjemoimmunterapi i form av enten neoadjuvant nivolumab (PD-L1-uttrykk ≥ 1 %) eller adjuvant atezolizumab (PD-L1-uttrykk ≥ 50 %) den mest relevante komparatoren. Dette gjelder omtrent 60-70 % av pasientene.
- For en mindre andel av aktuelle pasienter (de med PD-L1-uttrykk under 1 % og ingen påviste genforandringer i EGFR eller ALK), er adjuvant kjemoterapi aktuell komparator. Dette antas å gjelde omtrent 30 – 40 % av pasientene.

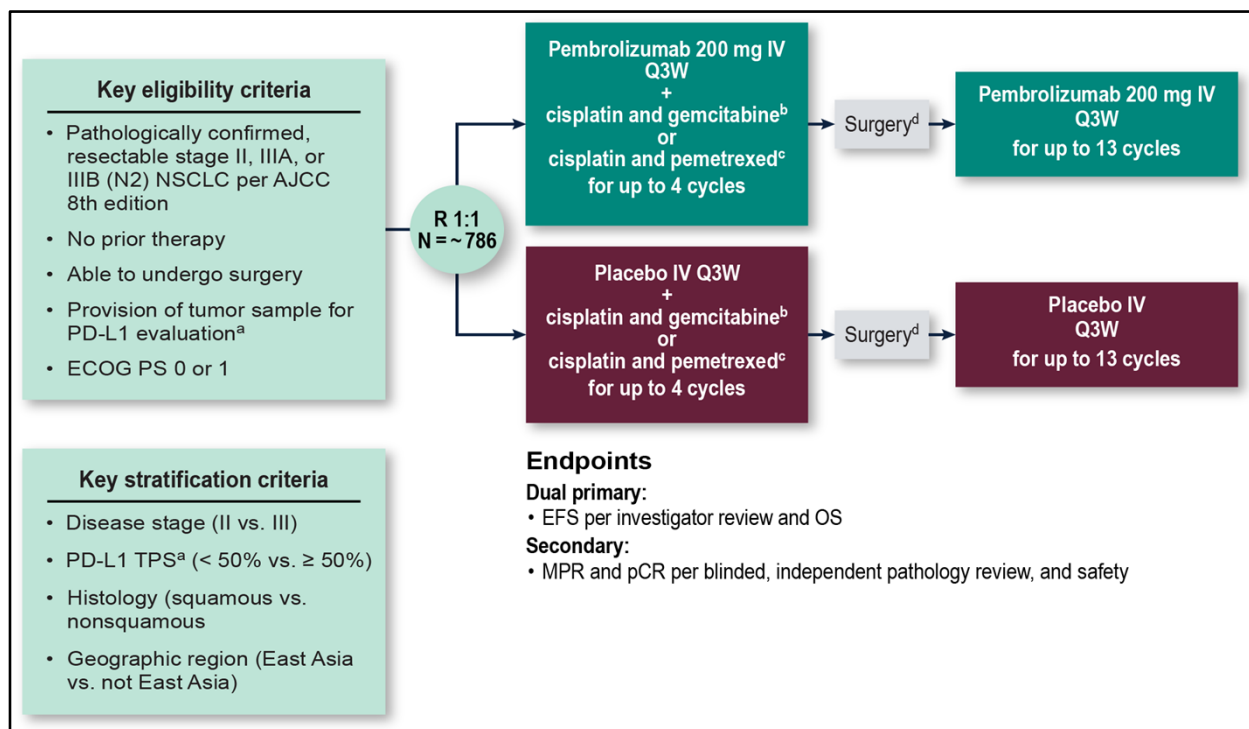
2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med høy risiko for tilbakefall. Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Keynote-671. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

Keynote-671	
Studie ID	NCT03425643
Design	Fase 3, 1:1 randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie.
Studielokasjon	Global: 25 land, 189 sentre.
Populasjon	Voksne pasienter ≥ 18 år med tidligere ubehandlet, patologisk bekreftet operabelt NSCLC i stadium II eller IIIA-B (N2) (AJCC v.8). ECOG funksjonsstatus 0-1 og tilstrekkelig organfunksjon. Pasientene ble stratifisert etter: • PD-L1 uttrykk ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) • sykdomsstadium (II vs. III) • histologi (plateepitel vs. ikke-plateepitel) • geografi (Østasia vs. ikke Østasia) N=797.
Intervensjon	4 sykluser neoadjuvant pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i tillegg til • Cisplatin (75 mg/m^2) og gemcitabin (1000 mg/m^2) i.v. ved plateepitel histologi) eller • Cisplatin (75 mg/m^2) $\pm$ pemetrexed (500 mg/m^2) i.v. ved ikke-plateepitel histologi) Etterfulgt av fullstendig kirurgi, deretter adjuvant pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W som monoterapi i inntil 13 sykluser. Postoperativ strålebehandling var tillatt ved restsykdom. Behandlingen ble avsluttet ved progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	4 sykluser neoadjuvant placebo i.v. Q3W i tillegg til • Cisplatin (75 mg/m^2) og gemcitabin (1000 mg/m^2) ved plateepitel histologi) eller • Cisplatin (75 mg/m^2) $\pm$ pemetrexed (500 mg/m^2) ved ikke-plateepitel histologi) Etterfulgt av fullstendig kirurgi, deretter adjuvant placebo i.v. Q3W i inntil 13 sykluser. Postoperativ strålebehandling var tillatt ved restsykdom. Behandlingen ble avsluttet ved progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Hendelsesfri overlevelse, EFS Totaloverlevelse, OS
Viktige sekundære endepunkter	Major patologisk respons (MPR), patologisk komplett respons (pCR), sikkerhet.
Observasjonstid	Median 31,5 måneder i pembrolizumab-armen, 28,9 måneder i placeboarmen (ved datakutt for effektanalyse)
Datakutt	10. juli 2023



Figur 2. Oversikt over Keynote-671 studiedesign.

DMPs vurdering

KN-671 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien skiller seg fra dagens norske kliniske praksis for hoveddelen av pasientene som er dekket av indikasjonen. For disse pasientene (ca. 60 – 70%), er ikke studien egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse.

For hoveddelen av pasienter - de med PD-L1 uttrykk ≥ 1 % - er (neo)adjuvant kjemoimmunterapi med nivolumab eller atezolizumab (PD-L1 ≥ 50 %) innført i norsk klinisk praksis, og er å anse som relevante komparatorer. For å etablere relativ effekt i denne populasjonen, vil en evidenssyntese være nødvendig. Her har DMP sett til Medicinrådets vurdering. Se kapittel 2.3 for beskrivelse av relativ effekt i denne pasientpopulasjonen.

For en undergruppe av aktuelle pasienter (de med PD-L1 uttrykk < 1 %, ca. 30 – 40 %) vurderer DMP at data fra KN-671 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. I studien var **neo**adjuvant kjemoterapi komparator, mens i norsk klinisk praksis brukes hovedsakelig adjuvant kjemoterapi i denne undergruppen. Det forutsettes at adjuvant og neoadjuvant kjemoterapi har sammenlignbar effekt [1].

2.2 Resultater fra Keynote-671, inkludert relativ effekt i subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor < 1 %

En oversikt over pasientkarakteristika i studien Keynote-671 for ITT-populasjonen er vist i Tabell 2. DMP etterspurte pasientkarakteristika for populasjonen med PD-L1-uttrykk i tumor < 1 %, og MSD leverte dette. DMP har vurdert de innsendte data for subpopulasjonen, og konkluderer med at gruppene virker å være balanserte mellom behandlingsarmene (data vises ikke). Dette gjelder også for ITT-populasjonen.

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	397	-	400	-	797	-
Sex						
Male	279	(70.3)	284	(71.0)	563	(70.6)
Female	118	(29.7)	116	(29.0)	234	(29.4)
Age (Years)						
<65	221	(55.7)	214	(53.5)	435	(54.6)
≥65	176	(44.3)	186	(46.5)	362	(45.4)
Mean	62.7	-	63.6	-	63.1	-
SD	8.5	-	8.1	-	8.3	-
Median	63.0	-	64.0	-	64.0	-
Range	26 to 83	-	35 to 81	-	26 to 83	-
Race						
Asian	124	(31.2)	125	(31.3)	249	(31.2)
Black or African American	6	(1.5)	10	(2.5)	16	(2.0)
Multiple	3	(0.8)	10	(2.5)	13	(1.6)
White	250	(63.0)	239	(59.8)	489	(61.4)
Missing	13	(3.3)	16	(4.0)	29	(3.6)
Age (Years)						
<65	221	(55.7)	214	(53.5)	435	(54.6)
65 – 74	153	(38.5)	152	(38.0)	305	(38.3)
75 – 84	23	(5.8)	34	(8.5)	57	(7.2)
Overall Cancer Staging at Baseline						
II	118	(29.7)	121	(30.3)	239	(30.0)
IIA	22	(5,5)	19	(4,8)	41	(5,1)
IIB	96	(24,2)	102	(25,5)	198	(24,8)
III	279	(70.3)	279	(69.8)	558	(70.0)
IIIA	217	(54,7)	224	(56,0)	441	(55,3)
IIIB	62	(15,6)	55	(13,8)	117	(14,7)
PD-L1 Expression Level						
TPS ≥50%	132	(33.2)	134	(33.5)	266	(33.4)
TPS = 1-49%	127	(32.0)	115	(28.8)	242	(30.4)
TPS <1%	138	(34.8)	151	(37.8)	289	(36.3)
Smoking Status						

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Never Smoker	54	(13.6)	47	(11.8)	101	(12.7)
Former Smoker	247	(62.2)	250	(62.5)	497	(62.4)
Current Smoker	96	(24.2)	103	(25.8)	199	(25.0)
ECOG PS						
0	253	(63.7)	246	(61.5)	499	(62.6)
1	144	(36.3)	154	(38.5)	298	(37.4)
Histology						
Squamous	171	(43.1)	246	(43.3)	344	(43.2)
Non-Squamous	226	(56.9)	227	(56.8)	453	(56.8)
EGFR Activating Mutation Status						
Yes	14	(3.5)	19	(4.8)	33	(4.1)
No	111	(28.0)	124	(31.0)	235	(29.5)
Unknown/Missing	272	(68.5)	257	(64.3)	529	(66.4)
ALK Translocation Status						
Yes	12	(3.0)	9	(2.3)	21	(2.6)
No	104	(26.2)	132	(33.0)	236	(29.6)
Unknown/Missing	281	(70.8)	259	(64.8)	540	(67.8)

Gjennomsnittsalderen i Keynote-671 var 63 år. 71 % var menn og de fleste var hvite (64 %). 70 % hadde stadium III sykdom (vs. 40 % stadium II), og 57 % hadde ikke-plateepitelhistologi (vs. 43 % plateepitelhistologi). Pasientene i studien vurderes å være noe yngre, og en høyere andel har mer fremskreden sykdom enn hva som antas å gjelde for norske forhold. Videre er det antakelig en større andel med ikke-plateepitelhistologi i norsk klinisk praksis, og det er en lavere andel asiater i Norge enn hva som var tilfelle i Keynote-671. Subgruppeanalyser viser konsistente OS-resultater på tvers av predefinerte subgrupper, se forestplot i Figur 4.

2.2.1 Effekt

Effektresultatene er basert på en interimanalyse med datakutt 10. juli 2023. Median oppfølgingstid var da 36,6 måneder. Effektdata presenteres for ITT-populasjonen (hele populasjonen som dekkes av indikasjonen), samt subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk under 1 %. Effektanalyser i denne subgruppen var deskriptive, det vil si at de var ikke designet for å kontrollere type-1 feilraten.

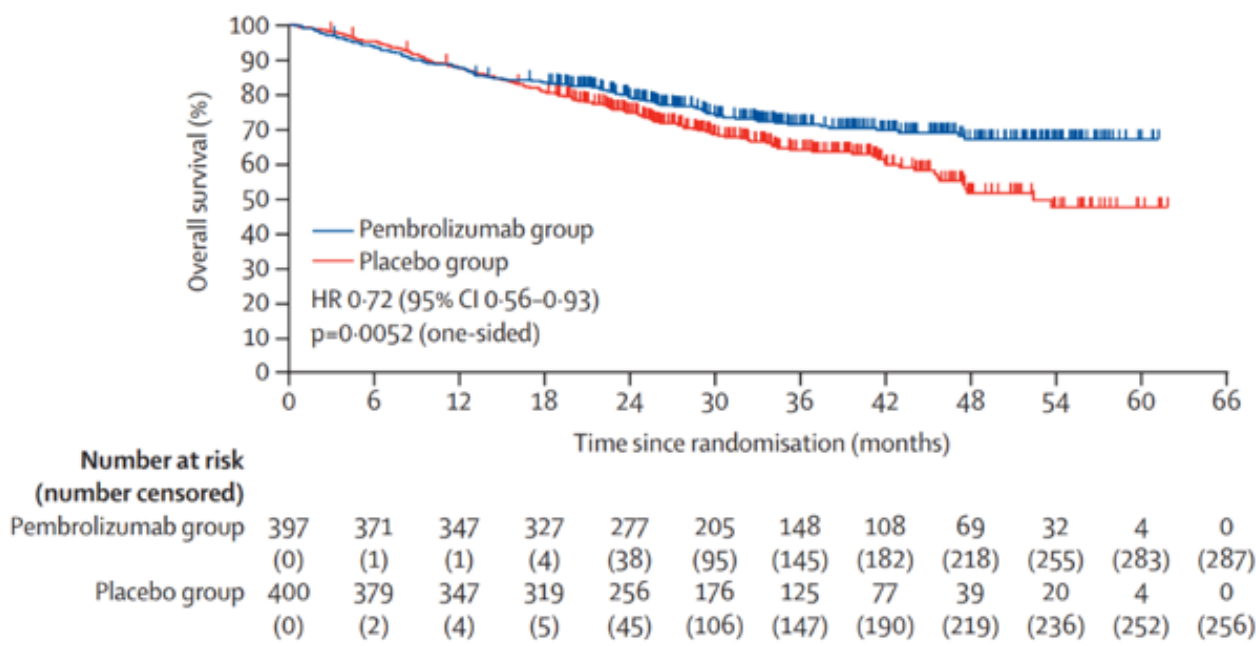
2.2.1.1 Totaloverlevelse (OS)

OS var et koprimeært endepunkt i Keynote-671, og er definert som tid fra randomisering til død.

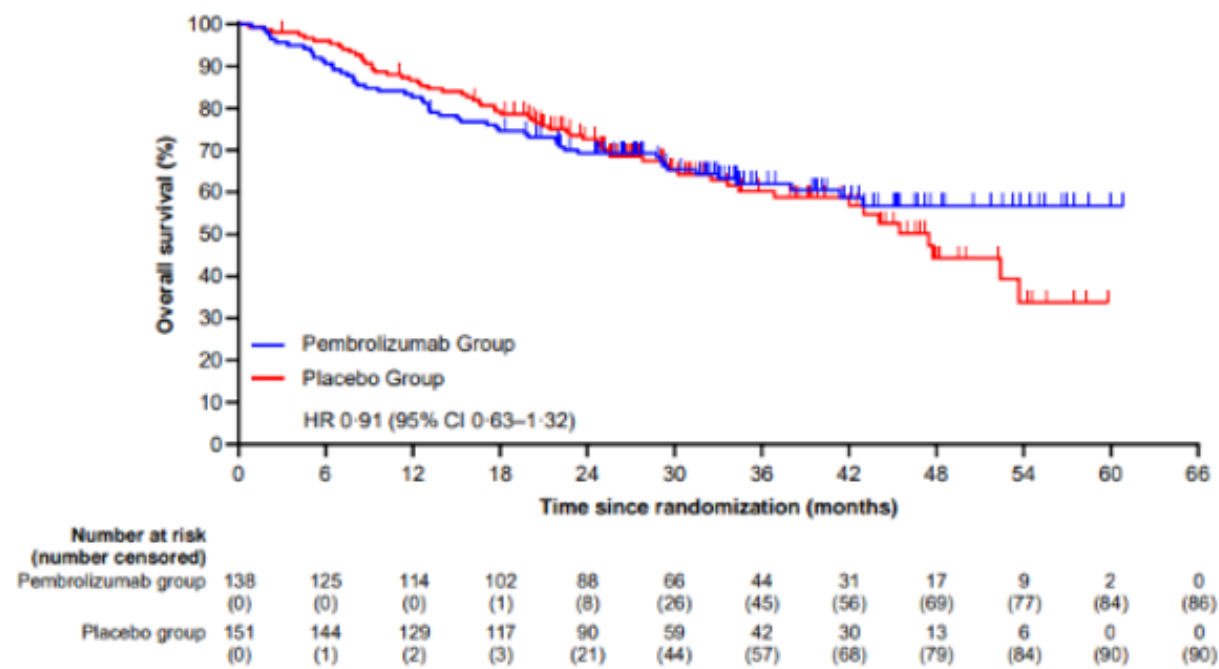
- I ITT-populasjonen var overlevelsesestimater ved 36 måneder 71 % i pembrolizumab-gruppen og 64 % i placebogruppen, HR 0,72 (95% KI 0,56–0,93). Median OS ble ikke nådd i pembrolizumab-gruppen, mens den var 52,4 måneder i placebogruppen.
- Det er ikke observert overlevelsesfordel for subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 1 %; Ved 36 måneder var Kaplan-meier estimat for OS 62 % i pembrolizumab-gruppen, og 60 % i placebo-gruppen; HR for OS var 0,91 (95% KI 0,63-1,32). Median OS ble ikke nådd i pembrolizumab-gruppen, mens den var omtrent 46 måneder i placebogruppen.

Kaplan-Meierkurver over OS i ITT-populasjonen og i populasjonen med PD-L1-uttrykk < 1 % er vist i Figur 3. Et forestplott over OS i prespesifiserte subgrupper er vist i Figur 4.

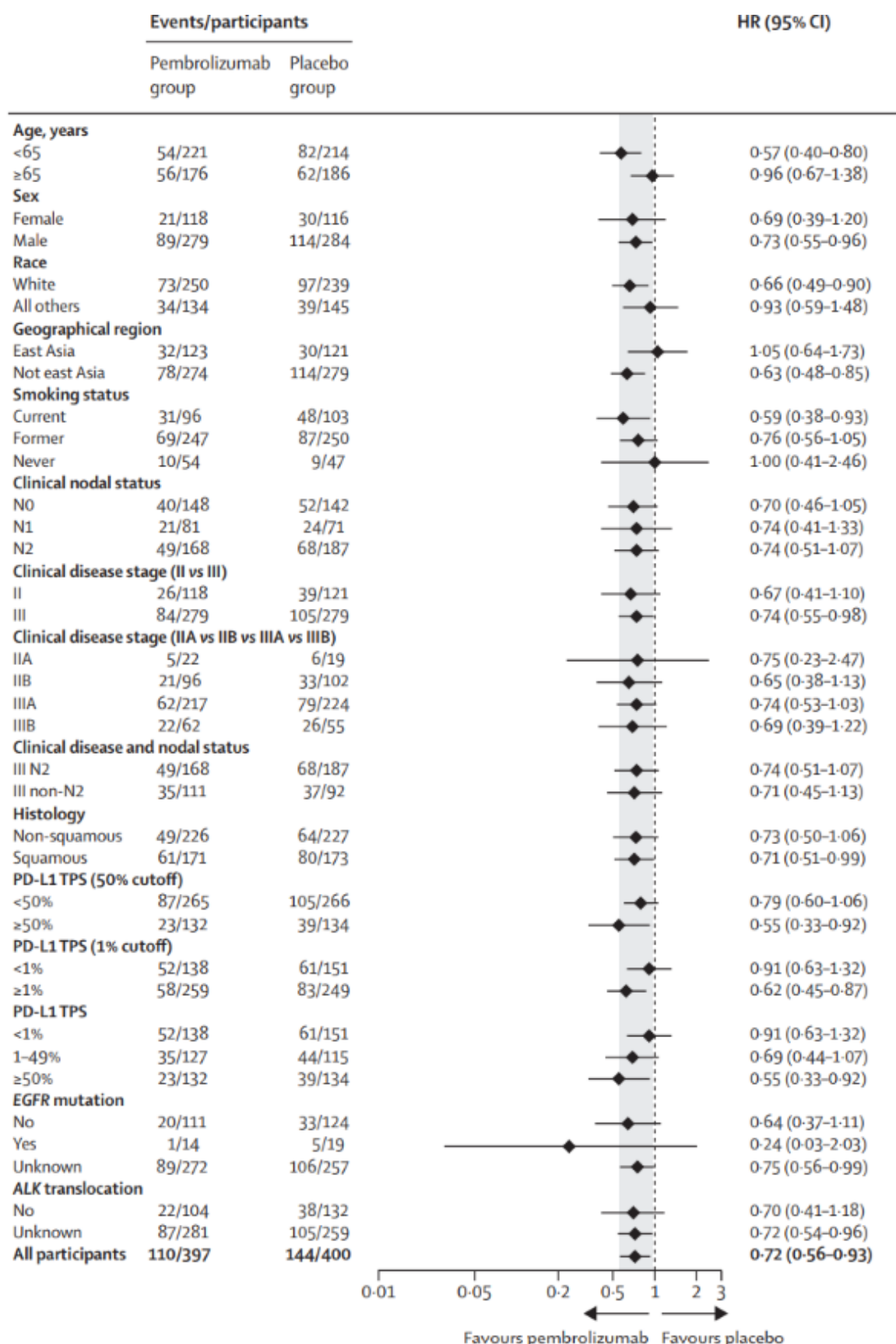
A



B



Figur 3. Kaplan-Meier estimator over totaloverlevelse (OS) fra Keynote-671 i A) totalpopulasjonen; og B) subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 1% Kilde: modifisert fra [11].



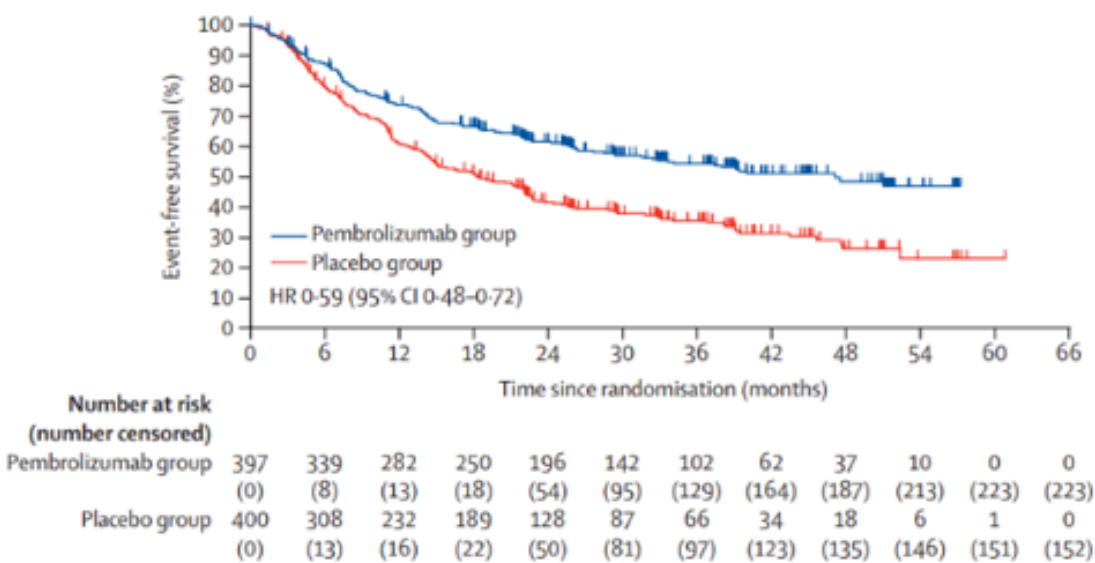
Figur 4. Forestplott over subgrupppeanalyser av OS i Keynote-671. Grått område indikerer 95 % konfidensintervall for totalpopulasjonen. Kilde: [11].

2.2.1.2 Hendelsesfri overlevelse (EFS)

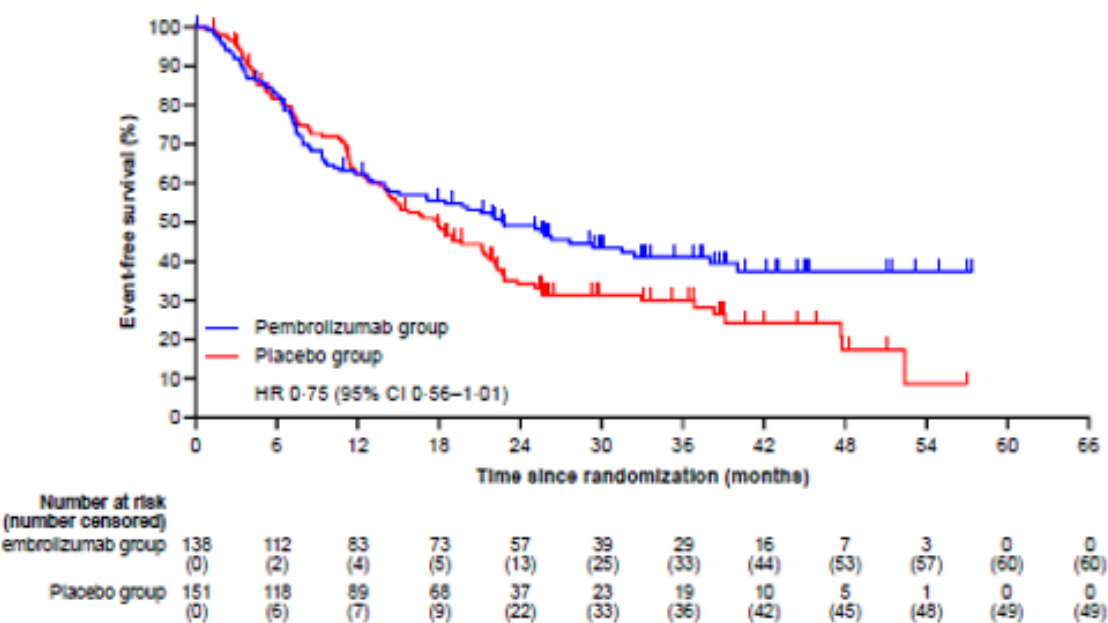
EFS var et koprimeært endepunkt i Keynote-671. EFS var definert som tiden fra randomisering til første av følgende hendelser: radiografisk progressiv sykdom (per RECIST 1.1); lokal progresjon som forhindrer operasjon; manglende reseksjon av tumor; lokalt- eller fjern-tilbakefall etter operasjon; eller død uansett årsak (radiografi og biopsi var utprøvervurdert).

- I ITT-populasjonen var 36 måneders hendelsesfri overlevelse 54 % i pembrolizumab-gruppen, og 35 % i placebogruppen. Median tid til hendelse var 47,4 månededer i pembrolizumab-armen, mot 18,3 månededer i placeboarmen, HR 0,59 (95 % KI 0,48–0,72).
- I subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 1 %, var 36 måneders hendelsesfri overlevelse omtrent 40 % i pembrolizumab-gruppen, og 30 % i placebogruppen. Median tid til hendelse var omtrent 22 månededer i pembrolizumab-gruppen og 17,5 månededer i placebogruppen, HR 0,75 (95 % KI 0,56 – 1,01).

A



B



Figur 5. Kaplan-Meier estimer over hendelsesfri overlevelse (EFS) fra Keynote-671 i A) totalpopulasjonen; og B) subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 1% Kilde: modifisert fra [11].

2.2.2 Livskvalitet

Data for helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble samlet inn som eksplorative endepunkter i Keynote-671 ved bruk av EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 og EQ5D-5L. De to førstnevnte er kreftspesifikke instrumenter, mens EQ5D-5L er et standardisert verktøy som brukes i økonomiske modeller og analyser for å informere nytteverdier eller QALYs. Analysene ble utført basert på pasienter i studien som mottok minst én dose studiemedisin, og leverte minst ett spørreskjema. Data spesifikt for populasjonen med PD-L1-uttrykk $< 1\%$ ble ikke etterspurt av DMP.

I begge gruppene var HRQoL-scorene lavere i den neoadjuvante behandlingsfasen, for deretter å returnere til omtrent baselineverdier i adjuvant behandlingsfase. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller mellom behandlingsgruppene i gjennomsnittlige endringer fra baseline i global helsestatus/QoL, fysisk funksjonsevne, rollefungering, dyspné, hoste eller brystmerter for verken neoadjuvant eller adjuvant fase.

2.2.3 Sikkerhet

Sikkerheten til pembrolizumab + kjemoterapi ble evaluert hos pasienter som mottok minst én dose studiemedisin i Keynote671. Median varighet av behandling var omtrent ett år. Sikkerheten i subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk $< 1\%$ er ikke evaluert spesielt.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi, var som tidligere kjent for pembrolizumab i kombinasjon og som monoterapi. Forekomst av høygradige (grad 3-5) uønskede medisinske hendelser var høyere med pembrolizumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene (65 % vs. 53 %). Det samme gjaldt alvorlige uønskede medisinske hendelser (42 % vs. 33 %), og antall pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger (26 % vs. 18 %). For mer informasjon om sikkerhetsprofilen til pembrolizumab henvises til preparatomtalen [12].

2.3 Relativ effekt i populasjonen med PD-L1 uttrykk i tumor $\geq 1\%$

For populasjonen med PD-L1 uttrykk i tumor $\geq 1\%$, er (neo)adjuvant behandling med kjemoimmunterapi i form av nivolumab (PD-L1 $\geq 1\%$) eller atezolizumab (PD-L1 $\geq 50\%$) vurdert å være relevante komparatorer for denne metodevurderingen (se kapittel 1.2). DMP legger til grunn at det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot disse komparatorene på nåværende tidspunkt. En evidenssyntese vil derfor være nødvendig for å etablere relativ effekt.

DMP har vurdert at det ikke er hensiktsmessig å be firma om å levere en helseøkonomisk modell basert på en evidenssyntese med nivolumab eller atezolizumab som komparator. Dette baserer seg på at Medicinrådet i Danmark har vurdert en indirekte sammenligning mellom perioperativ pembrolizumab + SOC og neoadjuvant nivolumab + SOC. Denne indirekte sammenligningen er utført på data fra Keynote-671 og Checkmate-816, hvor sistnevnte studie er den pivotale studien som ligger til grunn for EMAs godkjenning av nivolumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling av operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall. For Medicinrådets beskrivelse og vurdering av den indirekte sammenligningen vises til Medicinrådets anbefaling og vurdering [13]. Medicinrådets konklusjon er som følger:

I den indirekte sammenligning er der ikke noget, der tyder på væsentlige effektforskelle på behandling med perioperativ pembrolizumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$. Den tilgængelige evidens indikerer, at der er flere bivirkninger ved den længerevarende perioperative behandling med pembrolizumab.

Det er nylig publisert en indirekte meta-analyse hvor effekt og sikkerhet av neoadjuvant + adjuvant anti PD(L)-1 behandling sammenlignes med kun neoadjuvant anti PD(L)-1 behandling ved operabel NSCLC

[14]. I tillegg til de to ovennevnte studiene (Keynote-671 og Checkmate-816), inkluderte meta-analysen studier av neoadjuvant + adjuvant behandling med PD-(L)1 hemmerene durvalumab (AEGEAN [5]) og toripalimab (Neotorch [15]). Hovedkonklusjonen fra denne meta-analysen var at tillegg av adjuvant anti PD(L)-1 behandling til neoadjuvant kjemoimmunterapi, ikke var assosiert med bedret EFS eller OS for pasienter med operabel NSCLC, samtidig som strategien var forbundet med vesentlig høyere forekomst av bivirkninger. Funnet tyder på at å fortsette med immunterapi i adjuvant fase kan være unødvendig og at behandling med kun neoadjuvant strategi kan gi tilsvarende utfall med færre bivirkninger.

DMPs konklusjon om relativ effekt i populasjonen med PD-L1-uttrykk i tumor ≥ 1 %

DMP legger til grunn at pembrolizumab i foreliggende indikasjon ikke kan antas å ha bedre effekt enn dagens tilgjengelige behandling med kjemoimmunterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor ≥ 1 %.

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnaden forbundet med behandling med pembrolizumab i gjeldende indikasjon tar utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen. Det er regnet med dosering hver 3. uke i hele behandlingsløpet. Dosering hver 6. uke er sidestilt med hver 3. uke i preparatomtalen, og antakelig vil en andel av norske pasienter doseres hver 6. uke. Det antas ikke store kostnadsmessige forskjeller på de to doseregimene. Kjemoterapi som gis i kombinasjon med pembrolizumab er ikke tatt med i kostnadssammenstillingen, da pasientene får behandling med kjemoterapi i dagens kliniske praksis og pembrolizumab vil komme som tillegg til dette. Administrasjonskostnader er ikke medregnet.

Legemiddelprisene er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabellen under oppsummerer antatte legemiddelkostnader forbundet med bruk av pembrolizumab i gjeldende indikasjon.

Tabell 3. Legemiddelkostnader per pasient for pembrolizumab i gjeldende indikasjon. Priser er angitt med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsform og -størrelse	Dose (mg)	Antall pakn. per dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)	Antall sykluser per behandlingsløp	Kostnad for ett behandlingsløp (NOK)
Pembrolizumab Behandlingslengde iht preparatomtalen	Konsentrat til infusjon 25 mg/ml 4 ml	200 mg Q3W	2	33 243,04	66 486,08	17	1 130 263
Pembrolizumab Behandlingslengde iht Keynote-671	Konsentrat til infusjon 25 mg/ml 4 ml	200 mg Q3W	2	33 243,04	66 486,08	10,9	724 698

Basert på gjennomsnittlig antall doseringer med pembrolizumab i Keynote-671, som var 10,9 av 17 mulige per behandlingsløp [16], beregnes gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient på **NOK 724 698** (maksimal AUP uten mva). DMP mener dette bør tillegges vekt ved beregning av kostnader.

Legemiddelkostnader basert på RHF-priser vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

3.2 Helseøkonomi

For å estimere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab, har MSD levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pembrolizumab sammenlignes med placebo for behandling av pasienter med operabel NSCLC og høy risiko for tilbakefall, og som dekker hele den godkjente indikasjonen for metoden.

Som beskrevet i tidligere kapitler, er ikke placebo en relevant komparator for hoveddelen av populasjonen (de med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %). Den innleverte helseøkonomiske modellen vurderes derfor å ikke være relevant for denne populasjonen, hvor immunterapi i form av nivolumab eller atezolizumab anses som relevante komparatorer. DMP har konkludert med at det ikke kan antas bedre effekt av pembrolizumab sammenlignet med disse. Det antas at en eventuell innføring av pembrolizumab for denne populasjonen kun vil være aktuelt dersom legemiddelkostnadene forbundet med behandling er på nivå med legemiddelkostnadene forbundet med dagens behandling. Både nivolumab og atezolizumab inngår i forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler hvor det er satt et pristak for legemiddelkostnader, mens MSD har valgt å holde pembrolizumab utenfor denne ordningen.

I subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk < 1 % er placebo en relevant komparator, og i det følgende beskrives overordnet helseøkonomisk analyse for denne subpopulasjonen.

MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse av typen Markov-modell. Modellen består av fire helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved ikke-småcellet lungekreft. I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra totalpopulasjonen i Keynote-671.

DMP har vurdert analyseresultater i den innsendte modellen ved å endre på ulike sentrale forutsetninger, og har på bakgrunn av disse konkludert med at en grundigere validering av den helseøkonomiske modellen ikke er nødvendig i denne saken. Modellen med inputdata kan derfor ikke refereres til eller benyttes i andre metodevurderinger, og DMP presenterer derfor heller ikke en kostnadseffektivitetsratio (IKER). Ved justering av effektdata for å gjenspeile en minimal OS-fordel av metoden hos pasienter med PD-L1 < 1 %, fjerne MSDs antakelse om helbredelse for pasienter som oppnår langtids EFS, og benytte konfidensielle, rabatterte priser for alle legemidler som inngår i analysen der det foreligger, havner IKER godt innenfor det som normalt vil anses som et kostnadseffektivt nivå, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

3.3 Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvensene, da den innsendte helseøkonomiske analysen ikke er validert.

I beregning av antall pasienter er det tatt utgangspunkt i at metoden kun vil være aktuell for subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor < 1 %.

I følge Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft årsrapport 2024, var det 263 pasienter med NSCLC i stadium II og III som ble operert i 2023 [3]. Andelen av pasienter med operabel, høyrisiko NSCLC og som har PD-L1-uttrykk < 1 % varierer noe i publisert materiale, men nylig publiserte kliniske studier oppgir forekomster på 30 – 40 % [4, 5, 16]. Disse insidenstillene tilsier at omtrent 100 pasienter årlig kan være aktuelle for metoden. I hvor stor grad metoden er ønskelig å ta i bruk fra et klinisk ståsted, er imidlertid

usikkert. En andel av aktuelle pasienter vil ikke motta behandling grunnet forhold som ECOG-status, autoimmune sykdommer, etc. DMP legger til grunn firmas anslag som tilsier at 40 % av pasientgrunnlaget likevel ikke vil motta behandling med pembrolizumab.

Budsjettberegningene under er basert på at 60 pasienter årlig vil starte på behandling. Det er utelukkende regnet på legemiddelkostnader for pembrolizumab, da DMP antar at virkningen utover legemiddelkostnader for pembrolizumab ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Kostnadene er udiskonterte og inkluderer merverdiavgift.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for pembrolizumab (maksimal AUP med mva. og uten diskontering), basert på 60 pasienter årlig og en legemiddelkostnad per pasient på NOK 905 873, er 54 millioner NOK.

Referanser

1. Felip, E., Rosell, R., Maestre, J. A., Rodríguez-Paniagua, J. M., Morán, T., Astudillo, J.,...Group, S. L. C., *Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol., 2010. **28**: p. 3138-3145.
2. ClinicalTrials.gov. NCT04025879 A Study of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Placebo, Followed by Surgical Removal and Adjuvant Treatment With Nivolumab or Placebo for Participants With Surgically Removable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. [cited 2025 21 January]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04025879?term=NCT04025879&rank=1>.
3. Kreftregisteret, Årsrapport 2023. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2024.
4. Tina Cascone, M.M.A., Jonathan D. Spicer, Jie He, Shun Lu, Boris Sepesi, Fumihito Tanaka, et. al., *Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer*. N Engl J Med, 2024. **390**(19): p. 1756-1769.
5. Heymach JV, H.D., Mitsudomi T, et al., *AEGEAN Investigators. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med., 2023. **389**: p. 1672-1684.
6. He, Q., et al., *The impact of epidermal growth factor receptor mutations on the prognosis of resected non-small cell lung cancer: a meta-analysis of literatures*. Translational Lung Cancer Research, 2019. **8**(2): p. 124-134.
7. Nilssen, Y., et al., *Small Cell Lung Cancer in Norway: Patterns of Care by Health Region and Survival Trends*. Clinical Lung Cancer, 2024. **25**(5): p. e221-e228.e3.
8. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(1): p. 39-51.
9. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom*. 2024.
10. Kari Chansky, F.C.D., Andrew G. Nicholson, , et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2017. **12**(7): p. 1109-1121.
11. Jonathan D Spicer, M.C.G., Heather Wakelee, Moishe Liberman, Terufumi Kato, Masahiro Tsuboi, Se-Hoon Lee, Ke-Neng Chen, , M.M. Christophe Doooms, Ekkehard Eigendorff, Gastón L Martinengo, Olivier Bylicki, Delvys Rodríguez-Abreu, Jamie E Chaff, , and J.Y. Silvia Novello, Ashwini Arunachalam, Steven M Keller, Ayman Samkari, Shugeng Gao, on behalf of the KEYNOTE-671 Investigators, *Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2024. **404**: p. 1240-52.
12. Direktoratet for medisinske produkter. *Preparatomtale Keytruda*. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
13. Medicinrådet Danmark. *Medicinrådets anbefaling vedr. neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft- Voksne patienter med resektabel stadie II-IIIB-sygdom (AJCC TNM vers. 8)*. 2024; Available from: <https://medicinraadet-dk.b-cdn.net/media/vmodm054/medicinradets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-med-neoadjuverende-kemoterapi-til-perioperativ-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>.
14. Yixin Zhou, A.L., Hui Yu, Yuhong Wang, Xuanye Zhang, Huijuan Qiu, Wei Du, Linfeng Luo, Sha Fu, Li Zhang, Shaodong Hong, *Neoadjuvant-Adjuvant vs Neoadjuvant-Only PD-1 and PD-L1 Inhibitors for Patients With Resectable NSCLC. An Indirect Meta-Analysis*. JAMA Network Open, 2024. **7**: p. e241285.
15. Lu S, W.L., ZhangW, et al., *Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study*. J Clin Oncol. , 2023. **4136** (suppl).
16. European Medicines Agency. *Assessment report Keytruda procedure no. EMEA/H/C/003820/II/0134*. 2024 [cited 2025 30.01]; Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Vedlegg 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pembrolizumab

- **Er innført** ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.
 - **Er innført** ID2021_079: Kombinasjonsbehandling (Kispalyx og Keytruda), førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.
 - **Er innført** ID2021_039: Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
 - **Er innført** ID2021_030: Kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PDL1 med CPS ≥ 10 .
 - **Er innført** ID2020_082: Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom.
 - **Er innført** ID2020_078: Førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne.
 - **Er innført** ID2019_045: Kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.
 - **Er innført** ID2019_025 : Monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
 - **Er innført** ID2018_125: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$.
 - **Er innført** ID2018_067 : Legemiddel til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
 - **Er innført** ID2018_043: Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
 - **Er innført** ID2017_060: Behandling av lokalavansert eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) hos voksne som tidligere er behandlet med platinumbasert kjemoterapi.
 - **Er innført** ID2017_005: Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom.
 - **Er innført** ID2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
 - **Er innført** ID2014_041: Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling.
 - **Er innført** ID2014_034: Behandling av avansert malignt melanom.
-
- **Er ikke innført** ID2022_137: Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom ≥ 12 år etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.
 - **Er ikke innført** ID2021_080: Kombinasjonsbehandling (Keytruda og Lenvima) av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

- [Er ikke innført](#) ID2019_063: Monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende lokalt avansert eller metastatisk spiserørskreft hvor svulster uttrykker PD-L1 med en CPS ≥ 10 og hvor pasientene har mottatt systemisk behandling tidligere.

Følgende saker har status til metodevurdering. DMP venter på at MSD skal levere dokumentasjon i disse sakene.

- [Til metodevurdering](#) ID2024_004: Kombinasjon med kjemoradioterapi til behandling av lokalavansert livmorhalskreft.
- [Til metodevurdering](#) ID2023_098: Kombinasjon med gemcitabinbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (BTC) hos voksne.
- [Til metodevurdering](#) ID2023_096: I kombinasjon med fluoropyrimidin og platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
- [Til metodevurdering](#) ID2023_090: I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinumbasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
- [Til metodevurdering](#) ID2022_120: Behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tyntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje.
- [Til metodevurdering](#) ID2022_117: Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinumbasert kjemoterapi.
- [Til metodevurdering](#) ID2022_022: Kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne.
- [Til metodevurdering](#) ID2018_097: Monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
- [Til metodevurdering](#) ID2018_019: Behandling av tilbakevendende eller metastatisk hode og halsepitelkarsinom. Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi.
- [Til metodevurdering](#) ID2018_001: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og hvor tumor uttrykker PD-L1 med en kombinert positiv skår(CPS) ≥ 10 .
- [Til metodevurdering](#) ID2017_061: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

MSD har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken.
MSD har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.