

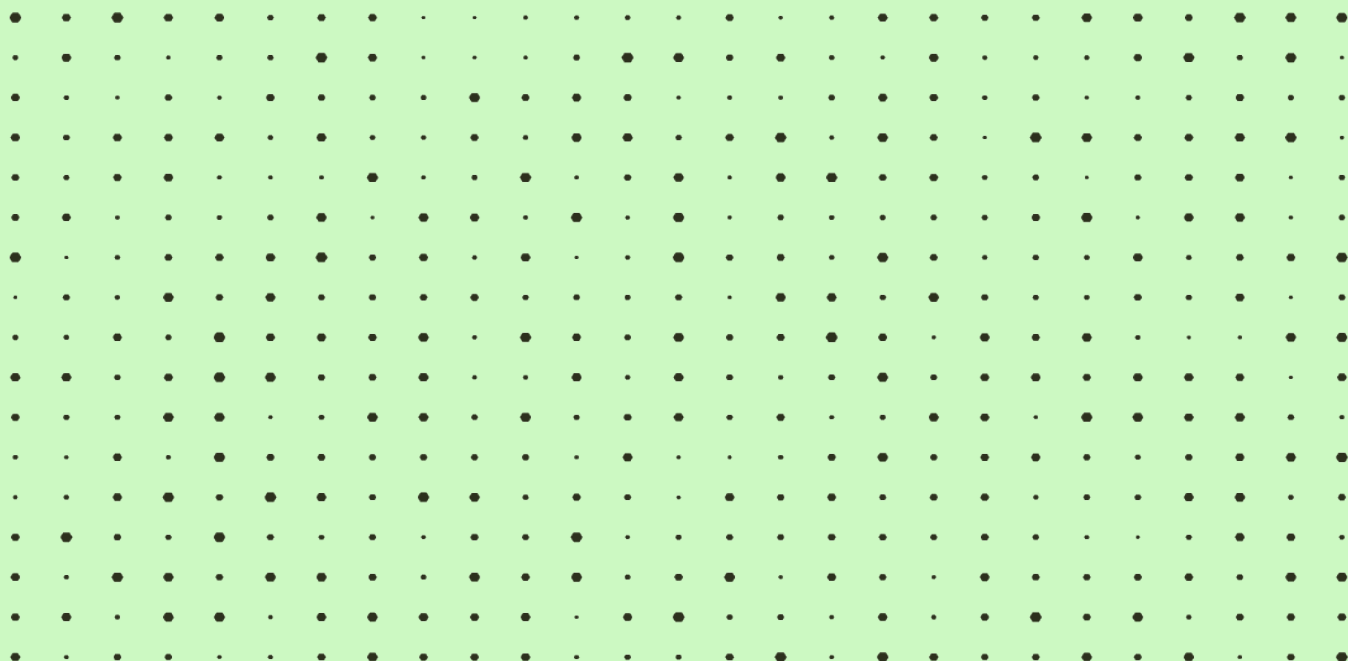
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

I monoterapi til behandling for følgende MSI-H- eller dMMR-tumorer hos voksne med: - inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling, - avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling, - inoperabel eller metastatisk kreft i mage, tynntarm eller galle som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling

ID2022_120

05.03.2026



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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. 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.

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.

Legemiddelets 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. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemiddelets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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 etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Forkortelser	6
Metodevurdering av ID2022_120	7
Metode.....	7
Sykdom.....	8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	11
Bakgrunnsinformasjon	15
1. Pasientgrunnlag	15
2. Klinisk evidensgrunnlag	17
2.1 Oversikt over relevante studier.....	17
2.2 Resultater	19
2.2.1 Effekt	19
2.2.2 Sikkerhet	27
3. Økonomi.....	30
3.1 Legemiddelkostnader	30
3.2 Budsjettkonsekvenser	31
Referanser	32
Appendiks 1.....	34
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	35
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	36

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18.10.2022 og 16.06.2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-09-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	03-04-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	21-10-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	09-01-2026
Rapport ferdigstilt	05-03-2026
Total tid hos DMP ¹	156 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	1 dag
Saksbehandlingstid hos DMP²	155 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 (avklart på et tidligere tidspunkt)
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	21 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet 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
Inger Marie Løes	Helse Vest
Nina Jebens Nordskar	Helse Midt-Norge
Arne Westgaard	Helse Sør-Øst

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag). DMP 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
Elin H. J. Bjørnhaug	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
5-FU	Fluorouracil
AE	Uønskede medisinske hendelser (adverse events)
AUP	Apotekenes utsalgspris
CAPOX	Kombinasjonsbehandling med kapecitabin og oksaliplatin
CPS	Kombinert positiv skår
CR	Komplett respons
CRC	Kolorektalkreft
dMMR	Mismatch repair deficient
DOR	Responsvarighet
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
FLIRI	Kalsiumfolinat + fluorouracil + irinotekan
FLOX	Kalsiumfolinat + fluorouracil + oksaliplatin
FOLFIRI	Kalsiumfolinat + fluorouracil + irinotekan
FOLFOX	Kalsiumfolinat + fluorouracil + oksaliplatin
FOLFOXIRI	Kalsiumfolinat + fluorouracil + oksaliplatin + irinotekan
GEJ	Gastroøsofageal overgang
KI	Konfidensintervall
MAH	Markedsføringstillatelsens innehaver
MSI-H	Microsatellite instability-High
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RHF	Regionale helseforetak
TAP	Tumor area positivity (tumorområdepositivitet)

Metodevurdering av ID2022_120

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av pembrolizumab ved aktuelle indikasjoner, 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 markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsene. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenliknet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD (Norge) AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_120: En metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuelle indikasjoner	<u>Microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) kreft:</u> Kolorektalkreft (CRC): som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk <u>kolorektalkreft</u> etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling. Ikke-kolorektalkreft: som monoterapi til behandling av voksne med: - avansert eller tilbakevendende <u>endometrie-karsinom</u>, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling, - inoperabel eller metastatisk <u>kreft i mage, -tynntarm eller -galle</u> som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Keytruda (pembrolizumab) er indisert for en rekke ulike indikasjoner, herunder innen kolorektalkreft, endometrie-karsinom, gastrisk kreft og galleveiskreft. Se Nye metoder og Felleskatalogen for fullstendig oversikt og innføringsstatus.
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til 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, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immun-respons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumor-responsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Dosering	Anbefalt dose hos voksne er enten 200 mg pembrolizumab hver 3. uke eller 400 mg pembrolizumab hver 6. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Alternativt kan pembrolizumab administreres subkutan (ny formulering), og anbefalt dosering hos voksne er da enten 395 mg hver 3. uke administrert som en subkutan injeksjon over 1 minutt eller 790 mg hver 6. uke administrert som en subkutan injeksjon over 2 minutter. Pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. I studiene som ligger til grunn for denne indikasjonsutvidelsen, ble pasienter uten sykdomsprogresjon behandlet i opptil 24 måneder (opptil 35 sykluser).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Forenklet budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede (konfidensielle), rabatterte priser på de ulike pakningene/formuleringene med Keytruda (pembrolizumab). Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) kreft, ulike subpopulasjoner, som 2. linjebehandling	
Om sykdommen	MSI-H/dMMR skyldes feil i/manglende funksjon av de proteinene som skal korrigere feil i DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Ved immunhistokjemi undersøkes uttrykk av fire reparasjonsproteiner (MLH-1, MSH-2, MSH-6 og PMS-2) for å avgjøre om proteinene uttrykkes i tumorcellene eller ikke. Dersom ett eller flere av disse MMR-proteinene ikke uttrykkes, foreligger MMR-defekt (dMMR). Når replikasjonsfeil hopper seg opp i spesielle DNA-regioner, kalles det høy mikrosatelitt-instabilitet (MSI-H). De fleste MSI-H svulster skyldes sporadisk akkumulerte mutasjoner, men de kan også oppstå av arvelige MMR-defekter (f.eks. ved Lynch syndrom). Programmert celledødsprotein-1 (PD-1)/ligand L1 (PD-L1) er oppregulert i MSI-H/dMMR tumorer (høyere CPS-skår), noe som tilsier at dMMR-status kan være en prognostisk markør for anti-PD-(L)1 immunterapi.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene har vurdert at det generelt vil være få pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab monoterapi som andrelinjebehandling innenfor de aktuelle MSI-H/dMMR-krefttypene. Majoriteten av pasientene har tilgang på immunterapi allerede, enten i tidligere og/eller i samme behandlingslinje, og metoden framstår dermed ikke som veldig relevant. Et unntak er tynntarmskreft, hvor immunterapi ikke er spesifikt innført per i dag. Samlet sett er antallet pasienter estimert til om lag 5-10 pasienter per år for kreft i magesekk, tynntarm og galleblære/-veier, samt ytterligere noen svært få enkeltpasienter årlig med kolorektalkreft, og muligens noen få enkeltpasienter årlig med endometriekreft. Antall pasienter aktuelle for metoden er svært usikkert, men på bakgrunn av ovennevnte forhold, antar DMP at om lag 10 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for denne metoden. MSD har antatt at det totale antallet pasienter aktuelle for metoden er i størrelsesorden 5-6 pasienter årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Kolorektalkreft I nasjonalt handlingsprogram for kreft i tykktarm og endetarm (1) beskrives det at pasienter med MSI/dMMR-tumor som regel har dårlig effekt av kjemoterapi, men kan derimot ha god og langvarig respons på immunterapi (immun-sjekkpunkthemmere). Handlingsprogrammet anbefaler at disse pasientene gis

immunsjekkpunkthemmer som førstelinjebehandling, og anbefalingen i den siste oppdaterte versjonen av handlingsprogrammet er å gi kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab, en behandling som relativt nylig (august 2025) ble besluttet innført til disse pasientene (ID2024_037) (2). For pasienter hvor det er usikkerhet om toleranse for immunmedierte bivirkninger, bør pembrolizumab monoterapi vurderes. Pembrolizumab som monoterapi har vært innført som slik førstelinjebehandling siden januar 2022 (ID2020_078) (3).

Ved MSI/dMMR er det ikke avklart hva som er beste andrelinjebehandling etter immunsjekkpunkthemmer, men dersom immunterapi ikke er gitt i førstelinje, anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab (innført desember 2023) (ID2020_103) (4), alternativt pembrolizumab monoterapi (denne siste tilsvarer indikasjonen som omfattes av denne metodevurderingen).

Endometriekreft

I nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, som også omhandler endometriekreft (livmorkreft) (5), er platinum-basert kombinasjonsterapi førstevalg for kjemoterapi-naive pasienter, med tillegg av målrettet behandling (som PD1/PD-L1-hemmer), hvis indisert. Pasienter vil kunne få PD1/PD-L1-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje ved avansert sykdom (stadium III eller IV), og både dostarlimab (ID2023_082) og durvalumab (ID2024_020) er innført (6, 7). Det vil være få pasienter som ikke får immunterapi kombinasjonsbehandling i førstelinje, og dermed få pasienter som vil være aktuelle for immunterapi i andrelinje. Aktuelle kandidater i andrelinje har i dag tilgang til dostarlimab som monoterapi (ID2020_086) (8).

Kreft i magesekk (9):

Kreft i magesekken er ved diagnosetidspunktet ofte avansert. Selv ved radikal kirurgi vil en stor andel få tilbakefall, og multimodal kombinasjonsbehandling er i dag standard. Det foreligger imidlertid ingen internasjonal konsensus om hvilken behandling som er å foretrekke. Som hovedregel bør et to-stoffs-regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin vurderes ved førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk sykdom. Aktuelle regimer er CAPOX, FOLFOX eller FLOX. FOLFIRI/FLIRI kan også være aktuelt ved adenokarsinom (den vanligste histologitypen ved magesekkreft).

Også immunterapi kan være aktuelt under visse betingelser. F.eks. ved HER2-negativ adenokarsinom og CPS ≥ 5 anbefales nivolumab + kjemoterapi (innført som førstelinjebehandling i januar 2023) (ID2021_041) (10), og ved HER2-negativ adenokarsinom og TAP-skår ≥ 5 % anbefales tislelizumab + platinabasert og fluoropyrimidinbasert kjemoterapi (innført som førstelinjebehandling i mars 2025) (ID2024_086) (11).

Det er også ferdigstilt en metodevurdering av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling ved HER-2 positiv adenokarsinom som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (ID2023_090), men denne har p.t. ikke vært til beslutning (12).

Som andrelinjes og senere behandling er det anbefalt å bruke taksaner (paklitaksel eller docetaksel) hvis ikke brukt før, eller irinotekan-kombinasjon (FOLFIRI, FLIRI) eller irinotekan monoterapi. Det er ingen konkrete anbefalinger knyttet til immunterapi som andrelinjebehandling ved adenokarsinomer, men handlingsprogrammet gir en kort oppsummering av resultater fra studier hvor hovedsakelig pembrolizumab har blitt benyttet.

Tynntarmskreft (13):

Adenokarsinom i tynntarm har samlet sett en dårlig prognose med 5-års overlevelse mellom 14 og 46 %. Prognosen er relatert til tumorstadium. Kirurgi med komplett reseksjon (R0) er eneste potensielt kurative behandling. Ved metastaser som er inoperable, er reseksjon av primærtumor ikke anbefalt dersom tumor ikke medfører passasjehinder, akutt blødning eller perforasjon. Perioperativ kjemoterapi bør vurderes ved primært ikke-operabel adenokarsinom i tynntarm med mulighet til operasjon ved tumorregress. Førstelinjes kjemoterapi med FOLFOX eller CAPOX anbefales ved god allmenntilstand og alder < 75 år, mens FOLFOXIRI har høyere responsrate og kan vurderes ved potensiell resektabel sykdom.

Handlingsprogrammet anbefaler at alle pasienter med adenokarsinom i tynntarm testes for MSI/dMMR, og ved påvist MSI/dMMR anbefales pembrolizumab eller nivolumab som andrelinjebehandling, men ingen av disse behandlingene er per i dag innført i norsk klinisk praksis til dette bruksområdet.

	Videre anbefales FOLFIRI som andrelinjebehandling av avansert adenokarsinom i tynntarm. Kreft i galleblære eller galleveier (kolangiokarsinom) (14): Kirurgi er eneste potensielt kurative behandling, mens adjuvant kjemoterapi ikke har vist økt overlevelse og anbefales ikke rutinemessig i Norge. Ved kreft i galleblære/-veier gis cellegiftbehandling hovedsakelig som palliativ behandling ved framskreden sykdom. Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. Kombinasjonskjemoterapi anses som førstevalg ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver, og ulike kombinasjoner kan være aktuelle. Behandling med durvalumab (PD-L1-hemmer) i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin er godkjent til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (ID2022_116) (15). Alternativ behandling i førstelinje er gemcitabin + oksaliplatin (GemOx) eller gemcitabin + kapecitabin (GemCap). Det foreligger ingen etablert andrelinjebehandling. Man kan hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand likevel vurdere 5-FU/irinotekan-basert kjemoterapi (FLIRI eller FOLFIRI).
Plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	Kolorektalkreft PD1/PD-L1-hemmere er innført som monoterapi (pembrolizumab) ved førstelinje og som kombinasjonsbehandling (nivolumab+ipilimumab) ved både første- og andrelinjebehandling, til den aktuelle pasientpopulasjonen med MSI-H/dMMR-kreft. Det vurderes derfor at bruken av pembrolizumab monoterapi i andrelinje vil være svært beskjeden, og kun være aktuell for noen få pasienter som ikke har kunnet få immunterapi som førstelinjebehandling, men der man vurderer at immunterapi gitt som monoterapi likevel kan forsøkes i andrelinje. Ved en eventuell innføring vil pembrolizumab monoterapi da kunne erstatte kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab til disse pasientene. Endometriekreft PD1/PD-L1-hemmere er innført som kombinasjonsbehandling (dostarlimab + kjemoterapi eller durvalumab + kjemoterapi) ved førstelinjebehandling av avansert sykdom (stadium III eller IV), og som monoterapi (dostarlimab) ved andrelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen med MSI-H/dMMR-kreft. Det vil være få pasienter som ikke vil få immunterapi kombinasjonsbehandling i førstelinje, og dermed få pasienter som vil være aktuelle for immunterapi i andrelinje. Ved en eventuell innføring vil pembrolizumab monoterapi i tilfelle være et alternativ til dostarlimab monoterapi til disse pasientene. Kreft i magesekk PD1/PD-L1-hemmere er innført under visse betingelser som kombinasjonsbehandling ved førstelinjebehandling (f.eks. nivolumab + kjemoterapi ved HER2-negativ adenokarsinom), uavhengig av MSI/dMMR-status. Ifølge de medisinske fagekspertene vil dermed de fleste aktuelle pasienter med MSI-H/dMMR-kreft allerede ha tilgang til immunterapi i førstelinje, og de vurderer at det kun vil være et fåtall immunterapi-naive MSI/dMMR-pasienter som i det hele tatt kommer til andrelinjebehandling. Det vurderes derfor at bruken av pembrolizumab monoterapi i andrelinje vil være svært beskjeden. Ved en eventuell innføring vil pembrolizumab monoterapi i tilfelle kunne erstatte anbefalt/etablert andrelinjebehandling, som taksaner (paklitaksel eller docetaksel), eller irinotekan-kombinasjon (FOLFIRI, FLIRI) eller irinotekan monoterapi. Tynntarmskreft Pasientgruppen med MSI-H/dMMR-sykdom behandles i førstelinje med ulike kombinasjoner kjemoterapi (f.eks. FOLFOX, CAPOX eller FOLFOXIRI). Videre anbefales FOLFIRI som andrelinjebehandling av avansert adenokarsinom i tynntarm. Handlingsprogrammet anbefaler riktignok at alle pasienter med adenokarsinom i tynntarm testes for MSI/dMMR, og ved påvist MSI/dMMR anbefales pembrolizumab eller nivolumab som andrelinjebehandling, men ingen av disse behandlingene er per i dag innført i norsk klinisk praksis til dette bruksområdet. Det vurderes at det medisinske behovet og relevans av metoden vil være størst for denne aktuelle pasientgruppen, og ved en eventuell innføring vil pembrolizumab monoterapi i tilfelle kunne erstatte kjemoterapi som i dag benyttes i andrelinje.

	Kreft i galleblære/-veier Kjemoimmunterapi (durvalumab + gemcitabin + cisplatin) er godkjent til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (ID2022_116). Det vil da ikke være aktuelt å gi disse pasientene pembrolizumab monoterapi i andrelinje. Det foreligger ingen etablert andrelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen, men ulike kombinasjoner med kjemoterapi kan vurderes (f.eks. 5-FU/irinotekan-basert kjemoterapi; FLIRI eller FOLFIRI). Det vurderes derfor at bruken av pembrolizumab monoterapi i andrelinje vil være svært beskjeden, og kun være aktuell for noen få pasienter som ikke har kunnet få immunterapi som førstelinjebehandling, men der man vurderer at immunterapi gitt som monoterapi likevel kan forsøkes i andrelinje. Ved en eventuell innføring vil pembrolizumab monoterapi i tilfelle kunne erstatte anbefalt/etablert andrelinjebehandling med kombinasjonskjemoterapi.
--	---

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

Nytte

Hovedstudiene som ligger til grunn for innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsene som er omhandlet i denne metodevurderingen (dvs. tidligere behandlet MSI-H/dMMR kolorektalkreft, endometriekreft og kreft i mage, tynntarm eller galleveier), er KEYNOTE-158 og KEYNOTE-164. Begge studiene er åpne, ukontrollerte, enarmede, multikohort fase II-studier. Studiene er hovedsakelig å anse som eksplorative studier, uten noen forhåndsdefinert hypotesetesting, med unntak av en av kohortene i KEYNOTE-164-studien (kohort A; ≥ 2 tidligere behandlingslinjer). KEYNOTE-164 inkluderte kun pasienter med kolorektalkreft (MSI-H/dMMR tumorer), mens KEYNOTE-158 inkluderte pasienter med en rekke ulike solide tumorer (ikke-kolorektalkreft), deriblant endometriekreft og kreft i mage, tynntarm eller galleveier, der det ikke nødvendigvis var krav til MSI-H/dMMR-tumorer forut for inklusjon i studien.

Resultater fra KEYNOTE-158-studien er oppsummert for de enkelte MSI-H/dMMR-krefttypene som er aktuelle for denne metodevurderingen. Det bemerkes at effektdata er basert på et svært begrenset datagrunnlag for de berørte krefttypene, spesielt gjelder dette for kreft i mage, tynntarm eller galleveier. Det begrensede datagrunnlaget, i tillegg til det enarmede studiedesignet, gjør det generelt vanskelig å tolke tid-til-hendelse endepunkter, som PFS og OS. Ingen av studiene har inkludert noen kontrollarm, og relativ effekt av pembrolizumab monoterapi mot dagens standardbehandling for de enkelte krefttypene har heller ikke blitt belyst på noen annen måte i den innsendte dokumentasjonen (f.eks. ved indirekte sammenlikninger). Hvor stor den kliniske fordelene eventuelt er for pembrolizumab sammenliknet med annen relevant behandling er derfor usikker.

Medisinske fageksperter påpeker imidlertid at observerte effektdata for ORR, da særlig andel pasienter med komplett respons, er usedvanlig i de ulike diagnosegruppene i denne settingen med andrelinjebehandling. Dette må ses i lys av at man for noen av disse pasientgruppene ikke har etablert andrelinjebehandling, samt at kjemoterapi alene ikke pleier å gi slike responsrater.

For pasienter med **endometriekreft** (n=94) oppnådde 16,0 % av pasientene komplett respons, mens 34,0 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på 50 %. Median responsvarighet var 63,2 måneder (spredning: 2,9 – 63,2). Median PFS var 13,1 måneder (95 % KI: 4,3-25,7), og median OS var 65,4 måneder (95 % KI: 29,5 – ikke nådd). Effekten av pembrolizumab, med hensyn til ORR, PFS og OS, synes å være noe bedre ved denne krefttypen enn det som er observert ved de andre krefttypene som er aktuelle for denne metodevurderingen, med unntak av kreft i tynntarm. Også varighet av respons trekker i positiv retning.

For pasienter med **magekreft** (n=51) oppnådde 15,7 % av pasientene komplett respons, mens 23,5 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en objektiv responsrate (ORR) på om lag 39 %. Median responsvarighet (DOR) ble ikke nådd. Median PFS var 4,1 måneder (95 % KI: 2,1 - 24,6), og median OS var 19,9 måneder (95 % KI: 6,6 - ikke nådd). Effekten av pembrolizumab ved magekreft synes ikke å være fremragende med hensyn til ORR, mens varighet av respons trekker i positiv retning, ettersom median DOR ikke ble nådd.

For pasienter med **kreft i tynntarm** (n=27) oppnådde 14,8 % av pasientene komplett respons, mens 44,4 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på om lag 59 %. Median responsvarighet ble ikke nådd. Median PFS var 29,2 måneder (95 % KI: 4,3 - ikke nådd), mens median OS ikke ble nådd (95 % KI: 16,2 – ikke nådd). Effekten av pembrolizumab, med hensyn til ORR og PFS, synes å være bedre ved denne krefttypen enn det som er observert ved de andre krefttypene som er aktuelle for denne metodevurderingen. Også varighet av respons trekker i positiv retning, ettersom median responsvarighet ikke ble nådd. Det samme gjelder for OS, ettersom heller ikke median OS ble nådd. Det bemerkes at per i dag er ikke immunterapi spesifikt innført til bruk hos pasienter med denne krefttypen, og det vurderes derfor at det medisinske behovet og relevans av metoden vil være størst for denne aktuelle pasientgruppen.

For pasienter med kreft i **galleveier** (n=22) oppnådde 13,6 % av pasientene komplett respons, mens 23,7 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på om lag 37 %. Median responsvarighet var 30,6 måneder (spredning: 6,2 - 49,0+). Median PFS var 4,2 måneder (95 % KI: 2,1 - 24,9), og median OS var 19,4 måneder (95 % KI: 6,5 - 44,6). Effekten av pembrolizumab ved denne krefttypen synes ikke å være fremragende med hensyn til ORR, og var for øvrig uendret ved de to siste analysetidspunktene (datakutt 15.10.2021 og 22.01.2022) med hensyn til DOR, PFS og OS. Varighet av respons trekker i positiv retning. Det er imidlertid en stor svakhet at effektdata er basert på et svært begrenset pasientgrunnlag.

For pasienter med MSI-H/dMMR **kolorektalkreft** (n=124) oppnådde 10 % av pasientene komplett respons, mens 24 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på 34 %. Objektiv respons var tilsvarende i de to kohortene A og B, uavhengig av antall tidligere behandlingslinjer. Median responsvarighet (DOR) ble ikke nådd, og ved 36 måneder var DOR-raten på 92 %. Median PFS var noe ulik mellom de to kohortene, og ikke overraskende noe lengre i kohort B, med median PFS på 2,3 måneder (95 % KI: 2,1 – 8,1) i kohort A (≥ 2 behandlingslinjer) og median PFS på 4,1 måneder (95 % KI: 2,1 – 18,9) i kohort B (≥ 1 behandlingslinjer). Median OS var 36,1 måneder i den samlede pasientpopulasjonen (95 % KI: 24,0 - ikke nådd), med en estimert 3-års OS-rate på 50,5 % og estimert 4-års OS-rate på 44,3 %. Varighet av respons trekker i positiv retning og kan tyde på at pasienter med bekreftet respons oppnår respons av noe varighet ved denne krefttypen.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med pembrolizumab i aktuelle pasientpopulasjoner i KN-158- eller KN-164-studien. Informasjon i gjeldende preparatomtale for pembrolizumab (Keytruda) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til pembrolizumab.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av pembrolizumab (Keytruda). Det bemerkes at det er gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient, med utgangspunkt i doseringsanbefalingene i preparatomtalen til Keytruda. Keytruda foreligger i formuleringer både til infusjon og subkutan injeksjon, og begge er nå innført til bruk i norsk klinisk praksis. Beregning av legemiddelkostnader basert på hver av disse formuleringene er presentert under kapittelet «Legemiddelkostnader». Det er mindre forskjeller i legemiddelkostnader avhengig av hvilken formulering/administrasjonsmåte som blir benyttet.

Legemiddelkostnaden per pasient for ett års behandling med Keytruda (pembrolizumab) er beregnet til om lag 1,4 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 118 100 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Det er forventet at behandlingsvarigheten vil kunne variere betydelig mellom de ulike krefttypene som inngår i denne metodevurderingen, og DMP vurderer at det er hensiktsmessig å legge til grunn en behandlingslengde på ett år for den samlede pasientgruppen. Dette er en pragmatisk løsning og det er knyttet usikkerhet til den faktiske behandlingslengden for de enkelte pasientpopulasjonene som er aktuelle for metoden.

Dersom man i stedet legger til grunn en behandlingsvarighet på 2 år, som var maksimal behandlingslengde i de kliniske studiene (KEYNOTE-158 og KEYNOTE-164), blir den totale legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med Keytruda (pembrolizumab) om lag 2,8 millioner NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkostnader basert på konfidensielle priser vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av de ulike MSI-H/dMMR-krefttypene som faller inn under denne metodevurderingen, for pasienter som behandles med dagens standard-behandlinger.

I en tidligere metodevurdering av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende **endometriekarsinom**, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller strålebehandling, har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY, med utgangspunkt i en alder på 63,5 år (ID2021_080) (16).

I forbindelse med metodevurderingen av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i **ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus**, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 , ble APT beregnet til ca. 17 QALY, med utgangspunkt i en alder på 63 år (ID2021_041) (10).

I metodevurderingen av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert 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 , ble APT beregnet til ca. 15 QALY, med utgangspunkt i en alder på 65 år (ID2023_090) (12).

I metodevurderingen av pembrolizumab (Keytruda) som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR **kolorektal** kreft hos voksne, ble APT beregnet til ca. 6 QALY, med utgangspunkt i en alder på 75 år (ID2020_078) (3).

DMP presiserer at APT-beregningene fra de tidligere metodevurderingene ikke nødvendigvis er direkte overførbare til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, ettersom både pasientpopulasjon og behandlingslinje har variert mellom metodevurderingene. DMP vurderer imidlertid at det likevel kan være av en viss interesse å se disse sakene opp mot hverandre.

Det er ikke identifisert tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av kreft i **tynntarm** eller **galleveier** der DMP har beregnet APT for aktuell pasientpopulasjon.

Budsjettvirkninger

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, men presenterer den totale årlige legemiddelkostnaden for Keytruda (pembrolizumab) monoterapi ved behandling av de ulike MSI-H/dMMR-krefttypene som faller inn under denne metodevurderingen. Reelle budsjettkonsekvenser vil avhenge av hvilke behandlinger som i størst grad foretrekkes, og som dermed kan trekkes fra.

Legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter (n=10), og med en behandlingstid på ett år ved behandling med Keytruda (pembrolizumab), blir om lag 14,2 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Usikkerhet

Studiene KEYNOTE-158 og KEYNOTE-164 er hovedsakelig å anse som eksplorative studier, uten noen forhåndsdefinert hypotesetesting og uten noen formell beregning av pasientantallet, med unntak av en av kohortene i KEYNOTE-164-studien (kohort A; ≥ 2 tidligere behandlingslinjer). Studiene har et enarmet studiedesign, med et begrenset antall pasienter innenfor de enkelte subpopulasjonene/krefttypene. Det er en svakhet at studiene er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av pembrolizumab opp mot dagens behandlinger. Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS. Et slikt studiedesign har lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging.

Det bemerkes at effektdata er basert på et svært begrenset antall pasienter innenfor de enkelte subpopulasjonene/krefttypene, spesielt gjelder dette for kreft i mage, tynntarm eller galleveier. Dette gir usikkerhet i resultatene for de aktuelle pasientpopulasjonene. Dette har også resultert i at MSD er forpliktet til å levere utfyllende effektdata knyttet opp mot den aktuelle markedsføringstillatelsen for indikasjonutvidelsen:

«The following measures are considered necessary to address issues related to efficacy:

Annex II: Post authorisation efficacy study (PAES): in order to further characterise the efficacy of Keytruda in patients with MSI-H/dMMR gastric, biliary and small intestine cancers, the MAH should submit the results including ORR data from Cohort K and L of study KEYNOTE-158, a Phase II study investigating pembrolizumab (MK-3475) in previously treated patients with advanced solid tumours».

Bakgrunnsinformasjon

1. Pasientgrunnlag

Den aktuelle indikasjonutvidelsen som ligger til grunn for denne metodevurderingen omhandler en rekke ulike krefttyper, som kolorektalkreft, endometriekreft og kreft i mage, tynntarm eller -galleveier. Under følger en kort oppsummering av pasientgrunnet i Norge for de enkelte krefttypene.

Kolorektalkreft

Ifølge de medisinske fagekspertene vil det være svært få pasienter nå som ikke har fått immunterapi i førstelinje, enten som kombinasjonsbehandling eller som monoterapi, og dermed stadig færre som vil være aktuelle for behandling med immunterapi i andrelinje. Det vil kunne dreie seg om pasienter med potensiell operabel sykdom og samtidig komorbiditet som gjør at man har valgt bort immunterapi primært, men hvor man likevel vil vurdere å gi immunterapi som monoterapi i andrelinje. Eksakt antall har vært vanskelig å anslå, men det er antatt at det vil være svært få aktuelle pasienter. MSD har antatt at det ikke vil være noen pasienter som er aktuelle for pembrolizumab monoterapi i andrelinje ved denne krefttypen.

Endometriekreft (livmorkreft)

Også for denne krefttypen vil det være stadig flere pasienter som har fått behandling med immunterapi i førstelinje ved avansert sykdom (stadium III eller IV), slik at antallet pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab i andrelinje vil være begrenset. De medisinske fagekspertene anslår antallet aktuelle for immunterapi i andrelinje til maksimalt 10 pasienter årlig. Men dette fordrer også at pasienten er ved god nok allmenntilstand til å være kandidat for slik behandling, slik at det reelle antallet trolig er enda litt lavere. I andrelinje, som denne metodevurderingen omfatter, har pasientene allerede tilgang til immunterapi (dostarlimab monoterapi). MSD har antatt at det ikke vil være noen pasienter som er aktuelle for pembrolizumab monoterapi i andrelinje ved denne krefttypen.

Kreft i magesekk

De medisinske fagekspertene anslår at det kan være om lag 10 pasienter per år som i utgangspunktet er i form og dermed er aktuelle for å få behandling i henhold til denne indikasjonen. Men ifølge fagekspertene vil disse pasientene som hovedregel også ha PD-L1 CPS/TAP ≥ 5 og dermed allerede kunnet få annen immunterapi. Det vil derfor kun være et fåtall immunterapi-naive MSI-H/dMMR-pasienter som når å komme til andrelinje, anslått til 1-3 pasienter årlig. MSD har antatt at det vil være 4 pasienter årlig som er aktuelle for pembrolizumab monoterapi i andrelinje ved denne krefttypen.

Tynntarmskreft

Pasientgruppen her er i utgangspunktet liten og det er enda færre som har MSI-H/dMMR-sykdom. Det er ikke innført immunterapi i førstelinje spesifikt for denne pasientgruppen. De medisinske fagekspertene anslår at det kan være om lag 5 pasienter per år som er aktuelle for behandling i henhold til denne indikasjonen. MSD har antatt at det kun vil være 1 pasient årlig som er aktuell for pembrolizumab monoterapi i andrelinje ved denne krefttypen.

Kreft i galleblære eller galleveier (kolangiokarsinom)

Dette er sjeldne kreftformer i Norge, og MSI-H/dMMR foreligger hos om lag 2 % av pasientene (14). Det tilsier 3-5 tilfeller i året med MSI-H/dMMR, ifølge de medisinske fagekspertene. Ikke alle vil være i form til å få behandling, men de som får behandling vil som hovedregel bli behandlet med kombinasjonsterapi med tillegg av immunterapi (uavhengig av MSI/MMR-status) i førstelinje. Det vil da ikke være aktuelt å gi disse pasientene pembrolizumab monoterapi i andrelinje. Unntaket vil da kun være pasienter som grunnet relative kontraindikasjoner ikke har kunnet motta immunterapi i

førstelinjje. MSD har antatt at det vil være i underkant av 1 pasient i året som vil kunne være aktuell for pembrolizumab monoterapi i andrelinjje ved denne krefttypen.

Oppsummering

De medisinske fagekspertene har vurdert at det generelt vil være få pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab monoterapi som andrelinjjebehandling innenfor de aktuelle MSI-H/dMMR-krefttypene. Majoriteten av pasientene har tilgang på immunterapi allerede, enten i tidligere og/eller i samme behandlingslinje, og metoden framstår dermed ikke som veldig relevant. Et unntak er tynntarmskreft, hvor immunterapi ikke er spesifikt innført per i dag. Samlet sett er antallet pasienter estimert til om lag 5-10 pasienter per år for kreft i magesekk, tynntarm og galleblære/-veier, samt ytterligere noen svært få enkeltpasienter årlig med kolorektalkreft, og muligens noen få, om noen, enkeltpasienter årlig med endometriekreft.

Antall pasienter aktuelle for metoden er svært usikkert, men på bakgrunn av ovennevnte forhold, antar DMP at om lag 10 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for denne metoden.

MSD har antatt at det totale antallet pasienter aktuelle for metoden er i størrelsesorden 5-6 pasienter.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (17), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsene som omtales i denne metodevurderingen (dvs. tidligere behandlet MSI-H/dMMR kolorektalkreft, endometriekreft og kreft i mage, tynntarm eller galleveier) (18).

Hovedstudiene som ligger til grunn for innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsene er KEYNOTE-158 og KEYNOTE-164. Studiene er oppsummert i Tabell 1, og resultater er oppsummert under. KEYNOTE-158 pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon. Studien er estimert avsluttet i mai 2027. KEYNOTE-164 er avsluttet og endelige resultater er publisert.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (17, 19)

KEYNOTE-158 (KN-158)	
Studie ID	NCT02628067
Design	Fase II, åpen, enarmet, multikohort
Studielokasjon	Global, multisenterstudie
Populasjon	Voksne pasienter (≥ 18 år) med en rekke ulike former for solide tumorer⁴ (ikke-kolorektalkreft) i avansert (metastatisk og/eller inoperabel) stadium, som har progrediert etter minst én tidligere linje med standardbehandling. - Kohort K: pasienter med MSI-H- eller dMMR-tumorer påvist (prospektivt) ved baseline (kriterium for inklusjon i studien). - Kohortene A-J: pasienter ble testet for MSI-H/dMMR etter inklusjon og oppstart med studiebehandling (vevsprøve avgitt ved baseline), og inkludert i analysene hvis MSI-H/dMMR-positive (men ikke et kriterium for inklusjon i studien). For en skjematisk oversikt over KN-158-studien, se Appendiks 1. ECOG funksjonsstatus 0-1 Adekvat organfunksjon Pasienter som hadde deltatt i tidligere pembrolizumab-studie(r), fått behandling med en annen PD-(L)1/PD-L2-hemmer eller et annet immunmodulerende monoklonalt antistoff (mAb), var ekskludert fra studien. N=373 (MSI-H/dMMR-populasjon i kohort A-K) n=355 (kohort K)
Intervensjon	For pasienter med MSI-H/dMMR-tumorer: Pembrolizumab 200 mg i.v. på dag 1 i hver 3-ukers syklus (Q3W). Opptil 35 administrasjoner (ca. 2 års behandling).
Komparator	Ingen

⁴ Persons who have received previous treatment for cancers of the following types: anal squamous cell carcinoma (**cohort A**), biliary adenocarcinoma (except ampulla of Vater cancers; **cohort B**), well-differentiated and moderately differentiated neuroendocrine tumors of the lung, appendix, small intestine, rectum or pancreas (**cohort C**), endometrial carcinoma (except sarcomas and mesenchymal tumors; **cohort D**), cervical squamous cell carcinoma (**cohort E**), vulvar carcinoma (**cohort F**), small cell lung carcinoma (**cohort G**), mesothelioma (**cohort H**), papillary or follicular thyroid carcinoma (**cohort I**), salivary gland carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors excluded; **cohort J**) or any other advanced solid tumor (with the exception of colorectal cancer) that is MSI-H/dMMR (**cohort K**).

Primært endepunkt	ORR (objektiv responsrate); andel pasienter med komplett respons (CR) eller partiell respons (PR), ved uavhengig sentral radiologisk vurdering ved bruk av RECIST versjon 1.1-kriterier.
Viktige sekundære endepunkter	Responsvarighet (DOR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede medisinske hendelser (AE)/bivirkninger, inkl. alvorlige
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 53,7 mnd (ca. 4,5 år) ved analysetidspunktet. Planlagt opptil 10,5 år ved studieslutt. Studien pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon (forventet avsluttet mai 2027).
Datakutt	15.10.2021 (angitt i dossier, og benyttet i EPAR) 22.01.2022 (publikasjon)
KEYNOTE-164 (KN-164)	
Studie ID	NCT02460198
Design	Fase II, åpen, enarmet, multikohort
Studielokasjon	Global, multisenter
Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektalkreft (CRC) med sykdomsprogresjon etter tidligere fluoropyrimidin-basert behandling i kombinasjon med irinotekan og/eller oksaliplatin. Kohort A: ≥2 tidligere linjer systemisk behandling Kohort B: ≥1 tidligere linje systemisk behandling ECOG funksjonsstatus 0-1 Adekvat organfunksjon Pasienter som tidligere hadde fått behandling med PD-(L)1/PD-L2-hemmer var bl.a. ekskludert fra studien. N=124, hvorav n=61 i kohort A og n=63 i kohort B
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uke (Q3W). Opptil 35 administrasjoner (ca. 2 års behandling).
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	ORR (objektiv responsrate); andel pasienter med komplett respons (CR) eller partiell respons (PR), ved blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR) ved bruk av RECIST versjon 1.1-kriterier.
Viktige sekundære endepunkter	Responsvarighet (DOR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede medisinske hendelser (AE)/bivirkninger, inkl. alvorlige
Observasjonstid	Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet: - 62,2 mnd (spredning: 60,8–65,2) i kohort A - 54,4 mnd (spredning: 52,7–56,7) i kohort B
Datakutt	19.01.2021 (endelig analyse)

2.2 Resultater

2.2.1 Effekt

2.2.1.1 KEYNOTE-158 (KN-158)

Blant den samlede pasientpopulasjonen i KN-158-studien med MSI-H/dMMR ikke-kolorektalkreft (n=373), var median alder 60 år (spredning: 20-89 år), 36 % (135 pasienter) var ≥ 65 år og 61 % (226 pasienter) var kvinner. Blant disse hadde 97,3 % (363 pasienter) progrediert etter minst én tidligere linje med systemisk kjemoterapi og 29,2 % (109 pasienter) hadde levermetastaser. Forekomst av MSI-H/dMMR-tumorer i kohortene A-J var < 2 %. Av 373 pasienter med MSI-H/dMMR-tumorer var kun 18 pasienter (5 %) fra kohortene A-J, mens de resterende pasientene (n=355) var inkludert i kohort K (prospektivt testet for MSI-H/dMMR ved baseline i studien). De vanligst forekommende krefttypene i studien (insidens > 5 %) var kreft i endometriet (n=94), mage (n=51), tynntarm (n=27), ovarier (n=25), galleveier (n=22), bukspyttkjertel (n=22) og hjerne (n=21) (19).

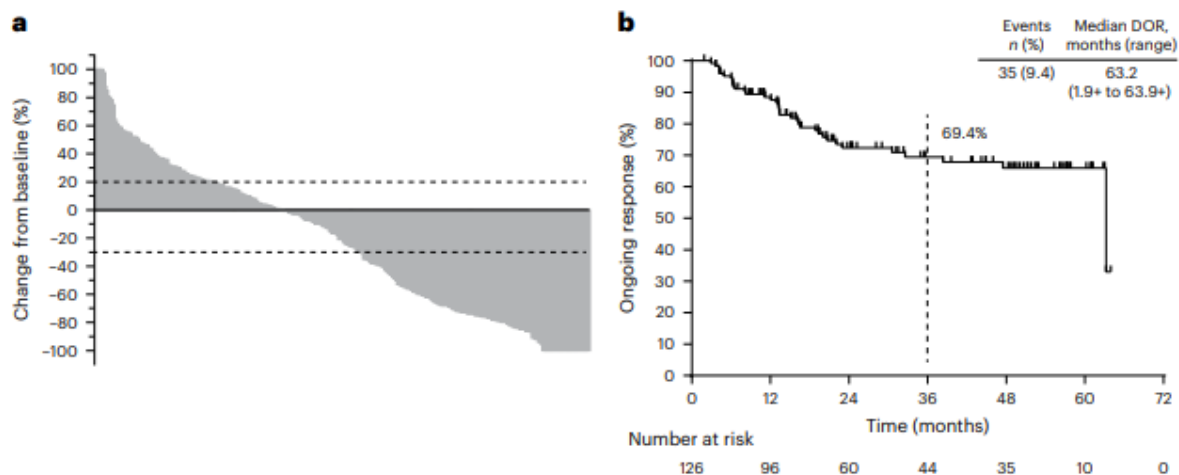
Ved tidspunkt for datakutt (22.01.2022) var median oppfølgingstid i studien 53,7 måneder (spredning: 14,7-71,4). Totalt 21,7 % (81/373 pasienter) hadde fullført studien og 75,1 % (280/373 pasienter) hadde seponert behandlingen, primært på grunn av sykdomsprogresjon (45,3 %, 169/373 pasienter), uønskede medisinske hendelser (AE) (13,4 %, 50/373 pasienter) og klinisk progresjon (10,5 %, 39/373 pasienter). Ved dette analysetidspunktet var 12 pasienter fortsatt aktivt med i studien og mottok studielegemiddel (pembrolizumab) (19).

Blant de 373 pasientene med avansert MSI-H/dMMR ikke-kolorektalkreft som fikk pembrolizumab (kohortene A-K), var objektiv responsrate (ORR) på 33,8 % (95 % KI: 29,0 - 38,8), der 40 pasienter (10,7 %) hadde komplett respons (CR) og 86 pasienter (23,1 %) hadde partiell respons (PR). Ved median oppfølgingstid på 53,7 måneder, var median responsvarighet (DOR) på 63,2 måneder (spredning: 1,9+ - 63,9+) for alle kohortene. Ved 36 måneder, var DOR-raten på 69 %. 275 pasienter (73,7 %) hadde sykdomsprogresjon. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 4,0 måneder (95 % KI: 2,4 - 4,3), med en estimert 3-års PFS-rate på 25 %. Totalt 230 pasienter (61,7 %) var døde. Median totaloverlevelse (OS) var 19,8 måneder (95 % KI: 14,5 - 25,8), med en estimert 3-års OS-rate på 39,2 %. Se Tabell 2 Tabell 2Figur 1 og Figur 2 for ytterligere detaljer for den samlede studiepopulasjonen (kohort A-K) (19).

Tabell 2: Effektrésultatér frá samlet MSI-H/dMMR-pasientpopulasjon (kohort A-K) i KEYNOTE-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19)

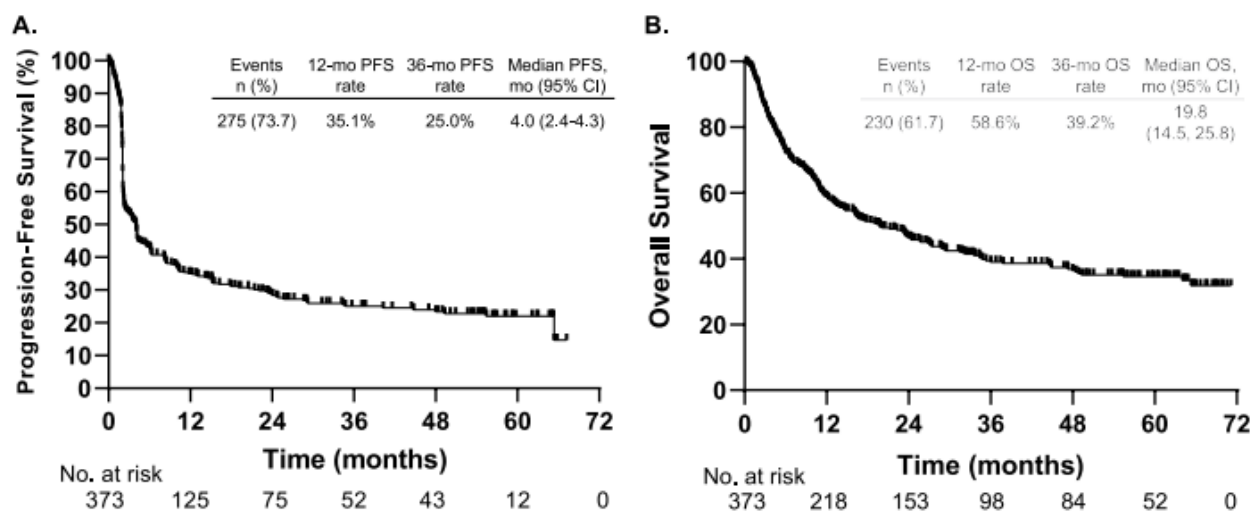
Outcome	MSI-H/dMMR, n=373
Overall response, n (%)^a	126 (33.8)
95% CI	(29.0–38.8)
Best overall response, n (%)^a	
CR	40 (10.7)
PR	86 (23.1)
SD	66 (17.7)
Disease control rate (CR+PR+SD)	192 (51.5)
Progressive disease	148 (39.7)
Not evaluable or no assessment ^b	33 (8.8)
DOR, median (range), months	63.2 (1.9+ to 63.9+)
Response duration ≥ 36 months, % ^c	69.4
OS, median, months (95% CI)	19.8 (14.5–25.8)
OS rate ≥ 36 months, % ^c	39.2
PFS, median, months (95% CI)^a	4.0 (2.4–4.3)
PFS rate ≥ 36 months, % ^c	25.0

^aORR and PFS assessed per RECIST version 1.1 by blinded independent central review in the intention-to-treat population. ^bParticipants with no postbaseline imaging. ^cFrom product limit (Kaplan–Meier) method for censored data. Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease.



Figur 1: Beste respons (prosentvis endring frá baseline i tumorstørrelse) hos MSI-H/dMMR-positive pasienter (n=336) (figur A), og responsvarighet (DOR) i hht. RECIST v. 1.1-kriterier (figur B) (datakutt 22.01.2022) (19).

Figur 2: Kaplan-Meier-analyser av progresjonsfri overlevelse (PFS) (figur A) og totaloverlevelse (OS) (figur B) i KEYNOTE-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19)

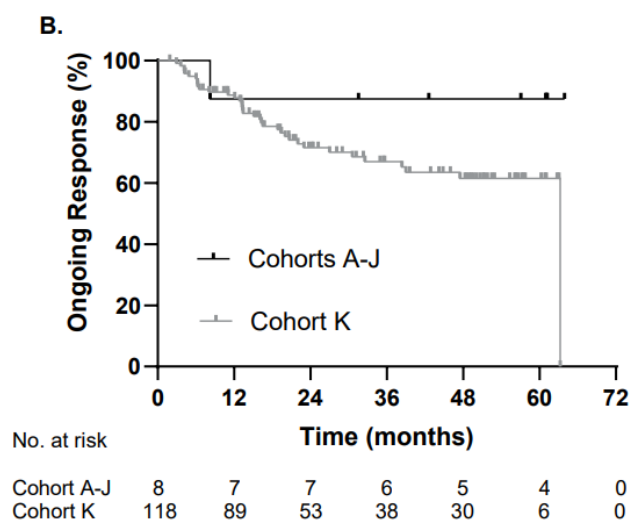


Blant de 355 pasientene med avansert MSI-H/dMMR ikke-kolorektalkreft som fikk pembrolizumab i kohort K, var ORR på 33,2 %, der 36 pasienter (10,1 %) hadde komplett respons og 82 pasienter (23,1 %) hadde partiell respons. Ved median oppfølgingstid på 53,7 måneder, var median responsvarighet (DOR) på 63,2 måneder (spredning: 1,9+ - 63,2). Median PFS var 4,0 måneder (95 % KI: 2,4 - 4,3), med en estimert 3-års PFS-rate på 24,1 %. Median OS var 19,8 måneder (95 % KI: 14,6 - 26,9), med en estimert 3-års OS-rate på 39,2 %. Det er minimale effektforskjeller mellom kohort K og den samlede pasientpopulasjonen i KN-158-studien (kohort A-K). Se Tabell 3 samt Figur 4 og Figur 5 for ytterligere detaljer for studiepopulasjonen fordelt på kohortene A-J og kohort K hver for seg (19).

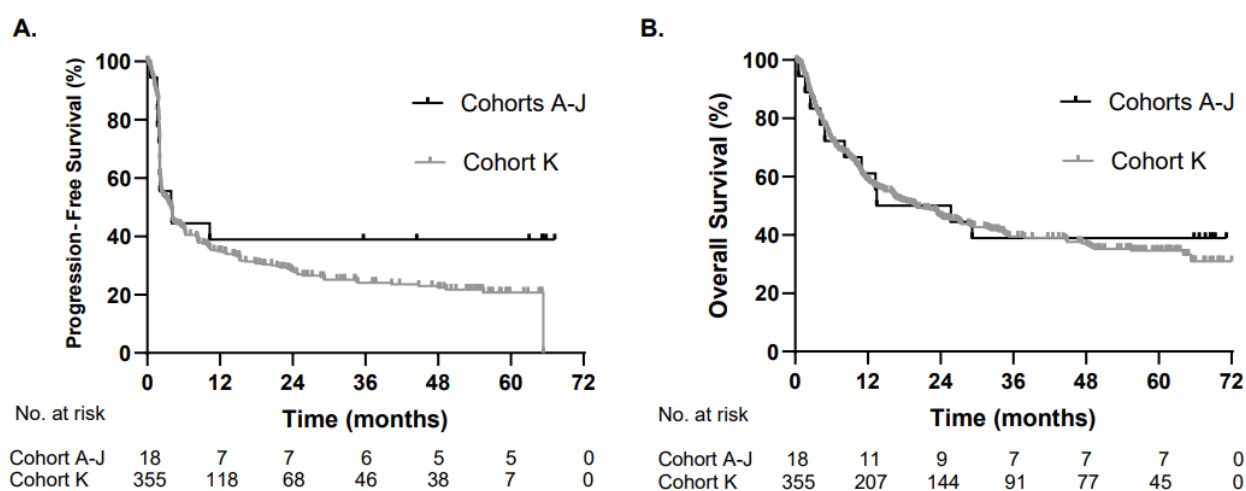
Tabell 3: Effekteresultater fra studiepopulasjonen i KEYNOTE-158-studien fordelt på kohortene A-J og kohort K (datakutt 22.01.2022) (19)

Outcome	Cohorts A-J n = 18	Cohort K n = 355
Overall response rate, n (%)^a	8 (44.4)	118 (33.2)
Best overall response, n (%)^a		
Complete response	4 (22.2)	36 (10.1)
Partial response	4 (22.2)	82 (23.1)
Stable disease	2 (11.1)	64 (18.0)
Disease control rate (CR+PR+SD)	10 (55.5)	182 (51.3)
Progressive disease	7 (38.9)	141 (39.7)
Not evaluable/No assessment ^b	1 (5.6)	32 (9.0)
Duration of response, median (range), mo	NR (8.2 to 63.9+)	63.2 (1.9+ to 63.2)
Response duration ≥36 mo, % ^c	87,5	67,7
Overall Survival, median, mo (95% CI)	19.6 (4.9-NR)	19.8 (14.6-26.9)
OS rate ≥36 mo, % ^c	38,9	39,2
Progression-free survival, median, mo (95% CI)^a	4.0 (1.9-NR)	4.0 (2.4-4.3)
PFS rate ≥36 mo, % ^c	38,9	24,1

Figur 3: Responsvarighet (DOR) fordelt på kohortene A-J og kohort K i KEYNOTE-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19)



Figur 4: Kaplan-Meier-analyser av progresjonsfri overlevelse (PFS) (figur A) og totaloverlevelse (OS) (figur B) fordelt på kohortene A-J og kohort K i KEYNOTE-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19)



Extended Data Fig. 5 | Kaplan-Meier analysis of (a) progression-free survival and (b) overall survival for cohorts A-J (n = 18) and cohort K (n = 355). Tick marks represent censored patients.

Figur 5 viser utfyllende effektresultater fordelt på de hyppigst forekommende krefttypene (insidens >5 %) i KN-158-studien hver for seg (datakutt 22.01.2022). Det er noe forskjeller i effekt av pembrolizumab mellom de ulike krefttypene. Det er imidlertid få pasienter som bidrar med data, slik at resultatene er usikre.

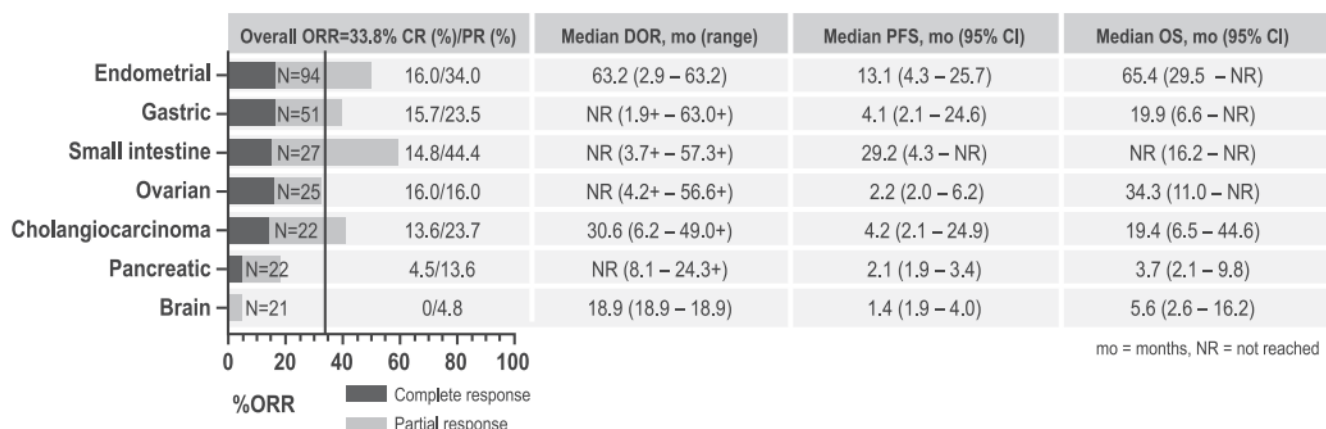
For pasienter med **endometriekreft** (n=94) oppnådde 16,0 % av pasientene komplett respons, mens 34,0 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på 50 %. Median responsvarighet var 63,2 måneder (spredning: 2,9 – 63,2). Median PFS var 13,1 måneder (95 % KI: 4,3-25,7), og median OS var 65,4 måneder (95 % KI: 29,5 – ikke nådd).

For pasienter med **magekreft** (n=51) oppnådde 15,7 % av pasientene komplett respons, mens 23,5 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på om lag 39 %. Median responsvarighet ble ikke nådd (spredning: 1,9+ - 63,0+ måneder). Median PFS var 4,1 måneder (95 % KI: 2,1 - 24,6), og median OS var 19,9 måneder (95 % KI: 6,6 - ikke nådd).

For pasienter med **kreft i tynntarm** (n=27) oppnådde 14,8 % av pasientene komplett respons, mens 44,4 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på om lag 59 %. Median respons-varighet ble ikke nådd (spredning: 3,7+ - 57,3+ måneder). Median PFS var 29,2 måneder (95 % KI: 4,3 - ikke nådd), mens median OS ikke ble nådd (95 % KI: 16,2 – ikke nådd).

For pasienter med kreft i **galleveier** (n=22) oppnådde 13,6 % av pasientene komplett respons, mens 23,7 % oppnådde partiell respons, noe som tilsvarer en ORR på om lag 37 %. Median respons-varighet var 30,6 måneder (spredning: 6,2 - 49,0+). Median PFS var 4,2 måneder (95 % KI: 2,1 - 24,9), og median OS var 19,4 (95 % KI: 6,5 - 44,6).

Figur 5: Effekteresultater for de hyppigst forekommende krefttypene (insidens >5 %) i KEYNOTE-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19)



Extended Data Fig. 3 | Anti-tumor activity for most common tumor type with ≥5% incidence.

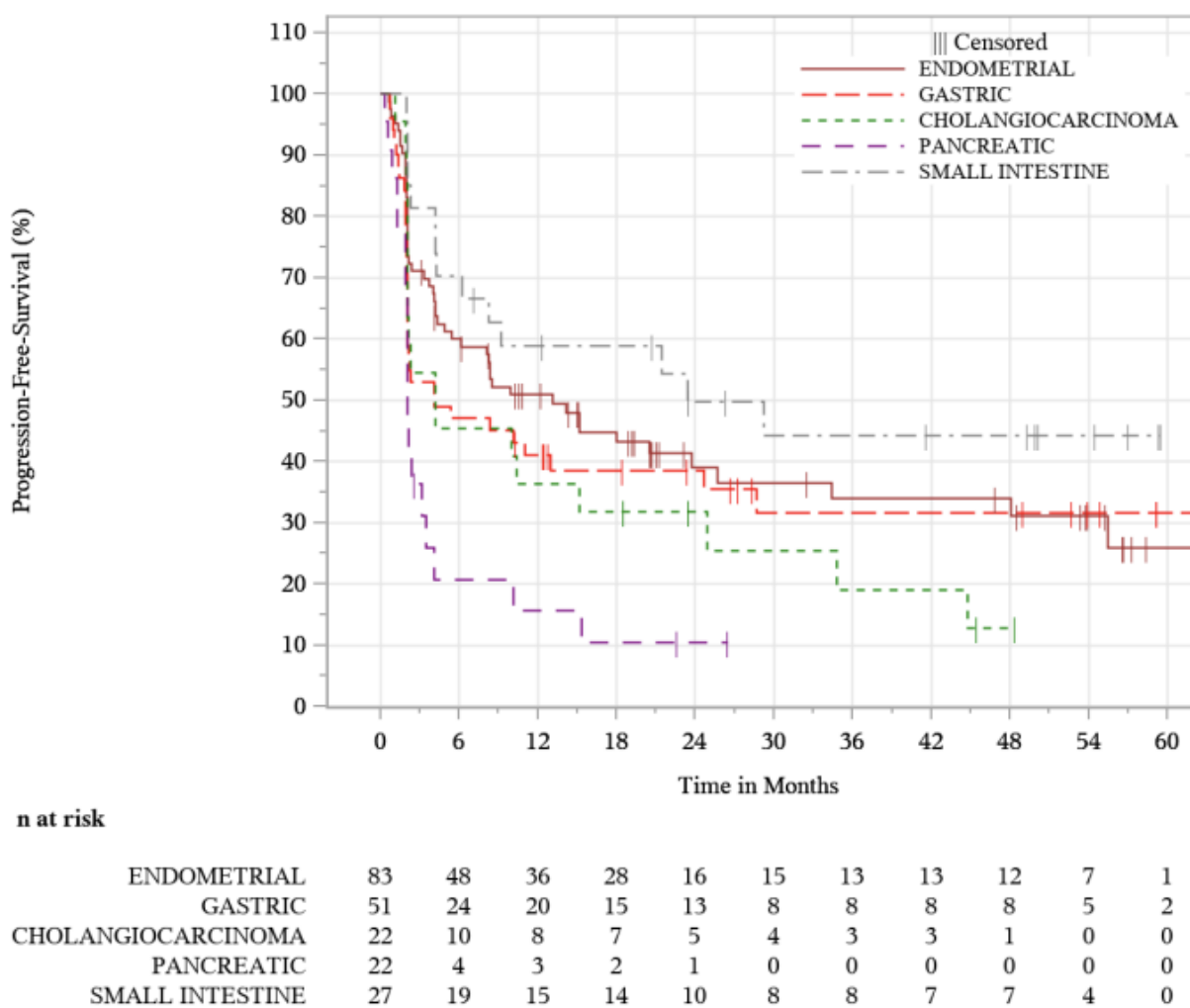
Dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen (EPAR) er basert på to tidligere datakutt (05.10.2020 og 15.10.2021). En oversikt over effekteresultater over tid (ved aktuelle datakutt) er sammenstilt i Tabell 4, for tilgjengelige/publiserte data.

Tabell 4: Sammenstilling av effekteresultater fra KEYNOTE-158-studien ved ulike datakutt for krefttyper relevante for denne metodevurderingen (17, 19)

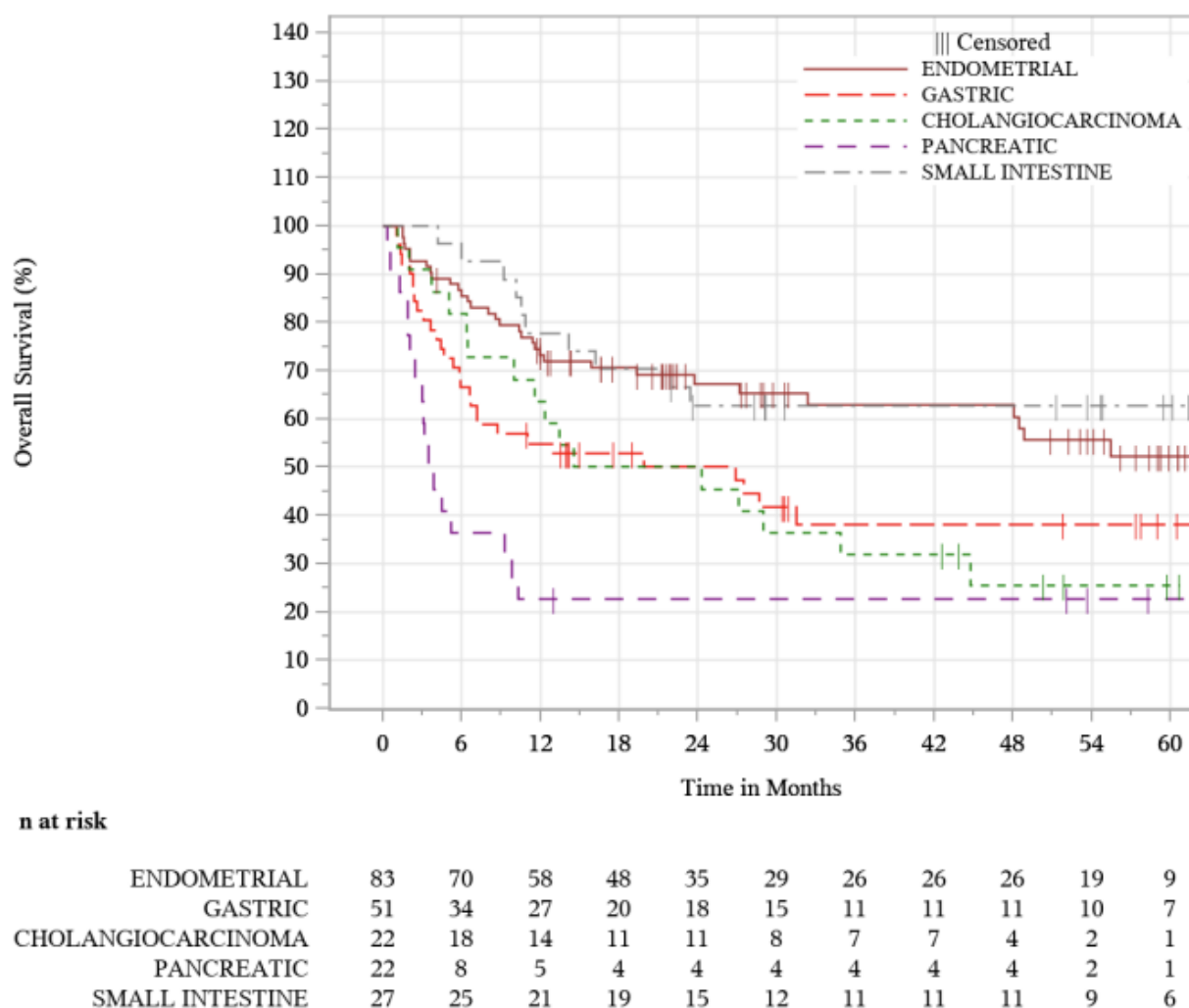
	Database Cutoff Date (05-10-2020)	Database Cutoff Date (15-10-2021)	Database Cutoff Date (22- 01-2022)
Endometrial	n=68	n=83	n=94
ORR, % (95% CI)	48,5 (36,2 – 61,0)	50,6 (39,4 – 61,8)	50,0 CR: 16,0 PR: 34,0
Median DOR, months (range)	NR (2,9 – 47,1+)	NR (2,9 – 60,4+)	63,2 (2,9 – 63,2)
Extended DOR, % at ≥24 months	67,1	65,4	-
Median PFS, months (95% CI)	13,1 (4,9 – 34,4)	13,1 (4,9 – 25,7)	13,1 (4,3 – 25,7)
PFS rate, % at 24 Months	39,6	39,0	-
Median OS, months (95% CI)	NR (32,4 - NR)	NR (48,0 - NR)	65,4 (29,5 – NR)
OS rate, % at 24 Months	66,9	67,2	-
Gastric	n=42	n=51	n=51
ORR, % (95% CI)	31,0 (17,6 - 47,1)	37,3 (24,1 - 51,9) CR: 13,7 PR: 23,5	39,2 CR: 15,7 PR: 23,5
Median DOR, months (range)	NR (6,3 – 51,1+)	NR (6,2 – 63,0+)	NR (1,9+ – 63,0+)

Extended DOR, % at ≥24 months	83,1	81,3	-
Median PFS, months (95% CI)	3,2 (2,1 – 12,9)	4,1 (2,1 – 24,6)	4,1 (2,1 – 24,6)
PFS rate, % at 24 Months	35,3	38,5	-
Median OS, months (95% CI)	11,0 (5,8 – 31,5)	26,9 (6,6 - NR)	19,9 (6,6 - NR)
OS rate, % at 24 Months	47,0	50,0	-
Small Intestine	n=25	n=27	n=27
ORR, % (95% CI)	48,0 (27,8 – 68,7)	55,6 (35,3 – 74,5) CR: 14,8 PR: 40,7	59,2 CR: 14,8 PR: 44,4
Median DOR, months (range)	NR (2,1+ - 41,8+)	NR (3,7+ - 57,3+)	NR (3,7+ - 57,3+)
Extended DOR, % at ≥24 months	88,9	73,1	-
Median PFS, months (95% CI)	23,4 (4,3 - NR)	23,4 (4,3 - NR)	29,2 (4,3 - NR)
PFS rate, % at 24 Months	49,1	49,8	-
Median OS, months (95% CI)	NR (16,2 - NR)	NR (16,2 - NR)	NR (16,2 - NR)
OS rate, % at 24 Months	58,7	62,7	-
Biliary Cancer/ Cholangiocarcinoma	n=22	n=22	n=22
ORR, % (95% CI)	40,9 (20,7 – 63,6)	40,9 (20,7 – 63,6) CR: 13,6 PR: 27,3	37,3 CR: 13,6 PR: 23,7
Median DOR, months (range)	30,6 (6,2 – 40,5+)	30,6 (6,2 – 46,0+)	30,6 (6,2 – 49,0+)
Extended DOR, % at ≥24 months	62,2	62,2	-
Median PFS, months (95% CI)	4,2 (2,1 – 24,9)	4,2 (2,1 – 24,9)	4,2 (2,1-24,9)
PFS rate, % at 24 Months	31,8	31,8	-
Median OS, months (95% CI)	19,4 (6,5 - NR)	19,4 (6,5 – 44,8)	19,4 (6,5-44,6)
OS rate, % at 24 Months	50,0	50,0	-

Figur 6 viser Kaplan-Meier-estimer for PFS for ulike krefttyper i KN-158-studien, basert på tilgjengelige data ved datakutt 15.10.2021. Tilsvarende viser Figur 7 Kaplan-Meier-estimer for OS for de ulike krefttypene (datakutt 15.10.2021) (17).



Figur 6: Kaplan-Meier-estimator for progresjonsfri overlevelse (PFS) for ulike krefttyper i KEYNOTE-158-studien (datakutt 15.10.2021) (17)



Figur 7: : Kaplan-Meier-estimer for totaloverlevelse (OS) for ulike krefttyper i KEYNOTE-158-studien (datakutt 15.10.2021) (17)

2.2.1.2 KEYNOTE-164 (KN-164)

Blant den samlede pasientpopulasjonen i KN-164 med MSI-H/dMMR kolorektalkreft (n=124), var median alder 56 år (spredning: 21-84 år), 35 % av pasientene var ≥ 65 år, 56 % var menn, 68 % hvite, 27 % asiatiske, og henholdsvis 41 % og 59 % hadde ECOG PS (funksjonsstatus) 0 og 1. Om lag 12 % av pasientene hadde BRAF-mutasjon (39 % var ubestemt for BRAF-mutasjon) og 36 % hadde RAS-mutasjon (34 % var ubestemt for RAS- mutasjon). 97 % av pasientene hadde M1-sykdom og 3 % hadde M0-sykdom (lokalavansert inoperabel). 76 % av pasientene hadde mottatt 2 eller flere tidligere behandlinger (18).

Tabell 5 oppsummerer noen effektresultater for den samlede pasientpopulasjonen.

Median oppfølgingstid var 37,3 måneder (spredning: 0,1 - 65,2).

Blant de 124 pasientene med MSI-H/dMMR kolorektalkreft som fikk pembrolizumab, var objektiv responsrate (ORR) på 34 % (95 % KI: 25,6 - 42,9), der 12 pasienter (10 %) hadde komplett respons (CR) og 30 pasienter (24 %) hadde partiell respons (PR). Objektiv respons ble observert uavhengig av BRAF eller RAS mutasjonsstatus, og var tilsvarende i de to kohortene A og B (uavhengig av antall tidligere behandlingslinjer). Median responsvarighet (DOR) ble ikke nådd (spredning: 4,4-58,5+) i den samlede pasientpopulasjonen. Ved 36 måneder var DOR-raten på 92 %. Totalt 84 pasienter (68 %) hadde sykdomsprogresjon. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 2,3 måneder (95 % KI: 2,1 –

8,1) i kohort A (≥ 2 behandlingslinjer), med en estimert 3-års PFS-rate på 29 %. Median PFS var 4,1 måneder (95 % KI: 2,1 – 18,9) i kohort B (≥ 1 behandlingslinjer), med en estimert 3-års PFS-rate på 34 %. Totalt 69 pasienter (56 %) var døde. Median totaloverlevelse (OS) i den samlede pasientpopulasjonen var 36,1 måneder (95 % KI: 24,0 - ikke nådd), med en estimert 3-års OS-rate på 50,5 % og estimert 4-års OS-rate på 44,3 % (17, 18).

Tabell 5: Effekteresultater fra KEYNOTE-164-studien (18)

Endepunkt	n=124
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	34 % (25,6; 42,9)
Komplett respons	10 %
Delvis respons	24 %
Responsvarighet*	
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (4,4; 58,5+)
% med varighet ≥ 36 måneder [#]	92 %

* Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet med komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

+ Betyr at det er ingen sykdomsprogresjon ved siste sykdomsvurdering

PD-L1-testing var ikke noe krav i forbindelse med studiene (KN-158 og KN-164), og av EPAR framgår det at kun 20-30 % av tumorene innen de forskjellige krefttypene hadde kjent PD-L1-status. En analyse av sammenhengen mellom PD-L1-uttrykk og aktiviteten til pembrolizumab i MSI-H-tumorer var dermed ikke hensiktsmessig.

2.2.2 Sikkerhet

KEYNOTE-158 (KN-158)

Det foreligger publiserte sikkerhetsdata etter om lag 4,5 års oppfølging i KN-158-studien (datakutt 22.01.2022) (19).

Blant alle studiedeltakerne, var det 66,5 % (248/373 pasienter) som hadde behandlingsrelaterte bivirkninger («*treatment-related adverse events*»), der 50 pasienter (13,4 %) hadde hendelser av alvorlighetsgrad ≥ 3 , hvorav 3 dødsfall (pga. myokarditt, pneumoni eller Guillain-Barrés syndrom). Hos 31 pasienter (8,3 %) resulterte disse bivirkningene i seponering av behandlingen.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene (forekomst hos ≥ 5 % av pasientene) var fatigue (n=59), kløe (n=49), diaré (n=45), artralgi (n=39), asteni (n=36), hypotyreose (n=34), utslett (n=29), kvalme (n=22) og økt alaninaminotransferase (ALAT) (n=18).

Immunmedierte bivirkninger forekom hos 83 pasienter (22,3 %), der 24 pasienter (6,4 %) hadde hendelser av alvorlighetsgrad ≥ 3 . De vanligste immunmedierte bivirkningene var hypotyreose (n=38), hypertyreose (n=16), pneumonitt (n=12), kolitt (n=11) og alvorlig hudtoksisitet (n=6).

Totalt 16 pasienter (4,3 %) seponerte behandlingen som følge av immunmedierte bivirkninger.

KEYNOTE-164 (KN-164)

Det foreligger publiserte sikkerhetsdata fra KN-164-studien (datakutt 19.02.2021), med en median oppfølgingstid på 62,2 måneder (spredning: 60,8 – 65,2) i kohort A og 54,4 måneder (spredning: 52,7 – 56,7) i kohort B (20).

Tabell 6 viser en oversikt over behandlingsrelaterte bivirkninger («*treatment-related adverse events*») i KN-164-studien, fordelt på kohort A (≥2 behandlingslinjer) og kohort B (≥1 behandlingslinje).

Blant alle studiedeltakerne, var det 68 % (84/124 pasienter) som hadde behandlingsrelaterte bivirkninger («*treatment-related adverse events*»), der 18 pasienter (14,5 %) hadde hendelser av alvorlighetsgrad 3-4. Hos 4 pasienter (3 %) resulterte disse bivirkningene i seponering av behandlingen. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var økt alaninaminotransferase (ALAT), fatigue, økt lipase og pankreatitt (n=2 for hver av dem).

Immunmedierte bivirkninger («*adverse events*»; AE) forekom hos totalt 37 pasienter (30 %), der 7 pasienter (6 %) hadde hendelser av alvorlighetsgrad 3-4. De vanligste immunmedierte bivirkningene var hypotyreose (n=19), hypertyreose (n=10), pneumonitt (n=6) og pankreatitt (n=3).

Totalt 3 pasienter (2 %) seponerte behandlingen som følge av immunmedierte bivirkninger (20).

Tabell 6: Behandlingsrelaterte bivirkninger («*treatment-related adverse events*») i KEYNOTE-164-studien (20)

n (%)	Cohort A, n = 61	Cohort B, n = 63
TRAEs		
All grade	39 (63.9)	45 (71.4)
Grade 3/4	10 (16.4)	8 (12.7)
Grade 5	0 (0)	0 (0)
Serious TRAEs	5 (8.2)	6 (9.5)
TRAEs leading to discontinuation	2 (3.3)	2 (3.2)
Grade 3/4 TRAEs observed in ≥2 participants		
Alanine aminotransferase increased	2 (3.3)	0 (0)
Fatigue	2 (3.3)	0 (0)
Lipase increased	2 (3.3)	0 (0)
Pancreatitis	2 (3.3)	0 (0)

dMMR, mismatch repair deficient; MSI-H, microsatellite instability-high; TRAE, treatment-related adverse event.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med pembrolizumab i aktuelle pasientpopulasjoner i KN-158- eller KN-164-studien. Informasjon i gjeldende preparatomtale for pembrolizumab (Keytruda) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til pembrolizumab (18).

Av preparatomtalen framkommer det at pembrolizumab er vanligst assosiert med immunmedierte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab. Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 7 631 pasienter på tvers av tumortyper og over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke). Hos disse pasientene var median observasjonstid 8,5 måneder (variasjon: 1 dag til 39 måneder) og de hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (31 %), diaré (22 %) og kvalme (20 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2.

De alvorligste bivirkningene var immunmedierte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner. Forekomst av immunmedierte bivirkninger var 37 % for alle alvorlighetsgrader og 9 % for alvorlighetsgrad 3-5 for pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting, og 25 % for alle alvorlighetsgrader og 6 % for alvorlighetsgrad 3-5 i metastatisk setting. Ingen nye immunmedierte bivirkninger ble identifisert i adjuvant setting.

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Tabell 7: Prisinformasjon

Preparat (virkestoff)	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Keytruda (pembrolizumab)	Injeksjonsvæske, oppløsning	395 mg	2,4 ml	81 527,40
		790 mg	4,8 ml	163 018,60
	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	25 mg/ml	4 ml	40 781,80

Det foreligger forhandlede (konfidensielle), rabatterte priser på de ulike pakningene/formuleringene med Keytruda (pembrolizumab). Kostnader basert på disse vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med behandling med Keytruda. Beregning av legemiddelkostnader ved bruk av Keytruda er basert på dosering som angitt i preparatomtalen til Keytruda (uten avvik i doseringen) (18). Keytruda foreligger i formuleringer både til infusjon og til subkutan injeksjon, og begge er nå innført til bruk i norsk klinisk praksis. Det er i preparatomtalen angitt at behandlingen skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet, og det er for de aktuelle bruksområder ikke spesifisert noen maksimal behandlingsvarighet. De medisinske fagekspertene har imidlertid gitt opplysninger om at maksimal behandlingsvarighet i de fleste tilfeller vil begrense seg til 2 år, som for øvrig også var behandlingsslengden som ble benyttet i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for denne indikasjonutvidelsen (KN-158 og KN-164). Unntaket er ved endometriekarsinom, der maksimal behandlingsvarighet med PD1/PD-L1-hemmere vil være inntil 3 år, som er i henhold til anbefalingene i handlingsprogrammet.

Anbefalt dose av Keytruda hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Anbefalt dose av Keytruda injeksjonsvæske, oppløsning hos voksne er enten:

- 395 mg hver 3. uke administrert som en subkutan injeksjon over 1 minutt, eller
- 790 mg hver 6. uke administrert som en subkutan injeksjon over 2 minutter.

Ved bruk av konsentrat til infusjonsvæske vil det bli benyttet to hetteglass á 100 mg per administrasjon hver 3. uke. Alternativt vil det kunne benyttes fire hetteglass á 100 mg per administrasjon hver 6. uke. Ved bruk av subkutan injeksjonsvæske vil det bli benyttet ett hetteglass per administrasjon, hhv. 395 mg hver 3. uke eller 790 mg hver 6. uke. DMP velger å belyse kostnadene for to av disse alternativene; hhv. doseringen som ble benyttet i de kliniske studiene (infusjon hver 3. uke) og den subkutane administrasjonen med lengst tidsintervall mellom hver administrasjon (hver 6. uke).

Legemiddelkostnader per pasient framgår av Tabell 8.

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med Keytruda (pembrolizumab) er beregnet til om lag 1,4 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 118 100 NOK.

Tabell 8: Måneds- og årskostnader per pasient ved behandling med Keytruda (pembrolizumab)

Preparat (virkestoff)	Dosering	Månedskostnad, maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Årskostnad, maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	2-års kostnad maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Keytruda (pembrolizumab)	200 mg hver 3. uke administrert som intravenøs infusjon	118 137,75	1 417 653,05	2 835 306,10
	790 mg hver 6. uke administrert som subkutan injeksjon	118 059,10	1 416 709,26	2 833 418,50

3.2 Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, men presenterer den totale årlige legemiddelkostnaden for behandling med Keytruda (pembrolizumab). Reelle budsjettkonsekvenser vil avhenge av hvilke behandlinger som i størst grad fortrenses, og som dermed kan trekkes fra.

Antall pasienter aktuelle for metoden er svært usikkert, men er antatt å omfatte kun få pasienter innenfor hvert av sykdomsområdene som er omhandlet av den aktuelle indikasjonsutvidelsen. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, antar DMP at om lag 10 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for denne metoden årlig i norsk klinisk praksis.

Videre er det forventet at behandlingsvarigheten vil kunne variere betydelig mellom de ulike krefttypene som inngår i denne metodevurderingen, som illustrert med bakgrunn i median PFS i de kliniske studiene (KEYNOTE-158 og KEYNOTE-164). Median PFS var 4,1 måneder ved kolorektalkreft (spredning: 2,1 til 18,9) og ved kreft i magesekk (spredning: 2,1 til 24,6), mens den var 29,2 måneder ved tynntarmskreft (spredning: 4,3 til ikke oppnådd). Med utgangspunkt i dette, vurderer DMP at det er hensiktsmessig å legge til grunn en behandlingslengde på ett år for den samlede pasientgruppen i budsjettberegningene. Dette er en pragmatisk løsning og det er knyttet usikkerhet til den faktiske behandlingslengden for de enkelte pasientpopulasjonene som er aktuelle for pembrolizumab.

Årlig total legemiddelkostnad er, med utgangspunkt i at antall pasienter er 10 årlig, og med en behandlingslengde på ett år, beregnet til om lag 14,2 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Det påpekes at legemiddelkostnadene overestimerer budsjettkonsekvensen av en eventuell innføring, ettersom kostnader ved dagens behandlingsalternativer ikke er trukket fra. Beregningen vurderes likevel å gi et visst inntrykk av kostnadsbildet.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. 2026 29.01.2026.
2. Nye metoder. ID2024_037: Nivolumab (Opdivo) og Ipilimumab (Yervoy) - I kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) inoperabel eller metastatisk kolorektal kreft [updated 25.08.2025. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_037/.
3. Nye metoder. ID2020_078: Pembrolizumab (Keytruda) - MAGE- OG TARMKREFT - førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne [updated 17.01.2022. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xvii/>.
4. Nye metoder. ID2020_103: Ipilimumab (Yervoy) og Nivolumab (Opdivo) - MAGE- OG TARMKREFT - Behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi [updated 11.12.2023. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivolumab-opdivo-indikasjon-vi/>.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft. 2025 16.12.2025.
6. Nye metoder. ID2023_082: Dostarlimab (Jemperli) - Indikasjon II - Kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling [updated 18.03.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/dostarlimab-jemperli-indikasjon-ii/>.
7. Nye metoder. ID2024_020: Durvalumab (Imfinzi) - I kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab (Imfinzi) som monoterapi ved endometriekreft som er mismatch repair deficient (dMMR) [updated 23.09.2024. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_020/.
8. Nye metoder. ID2020_086: Dostarlimab (Jemperli) - Monoterapi for behandling voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime [updated 23.01.2023. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/dostarlimab-jemperli/>.
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i spiserør og magesekk. 2025 13.05.2025.
10. Nye metoder. ID2021_041: Nivolumab (Opdivo) - MAGE- OG TARMKREFT - I kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 [updated 23.01.2023. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xv/>.
11. Nye metoder. ID2024_086: Tislelizumab (Tevimbra) - I kombinasjon med platinabasert og fluoropyrimidinbasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne med HER-2-negativ lokalt avansert inoperabel, eller metastatisk gastrisk eller gastroøsofageal overgangs (G/GEJ) adenokarsinom med svulster som uttrykker PD-L1 og en tumorområdepositivitet (TAP) score $\geq 5\%$ [updated 17.03.2025. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_086/.
12. Nye metoder. ID2023_090: Pembrolizumab (Keytruda) - MAGE- OG TARMKREFT - Kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert 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 [updated 13.10.2025. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xxvii/>.
13. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av tynntarmskreft. 2023.
14. Helsedirektoratet. Kreft i galleveier og galleblære - handlingsprogram. 2025 12.06.2025.
15. Nye metoder. ID2022_116: Durvalumab (Imfinzi) - Indikasjon III - I kombinasjon med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft [updated 22.04.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi-indikasjon-iii/>.
16. Nye metoder. ID2021_080: Lenvatinib (Lenvima) / pembrolizumab (Keytruda) - Behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke

er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling [updated 29.09.2023. Available from:

<https://www.nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-pembrolizumab-keytruda/>.

17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Keytruda (pembrolizumab) - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109.

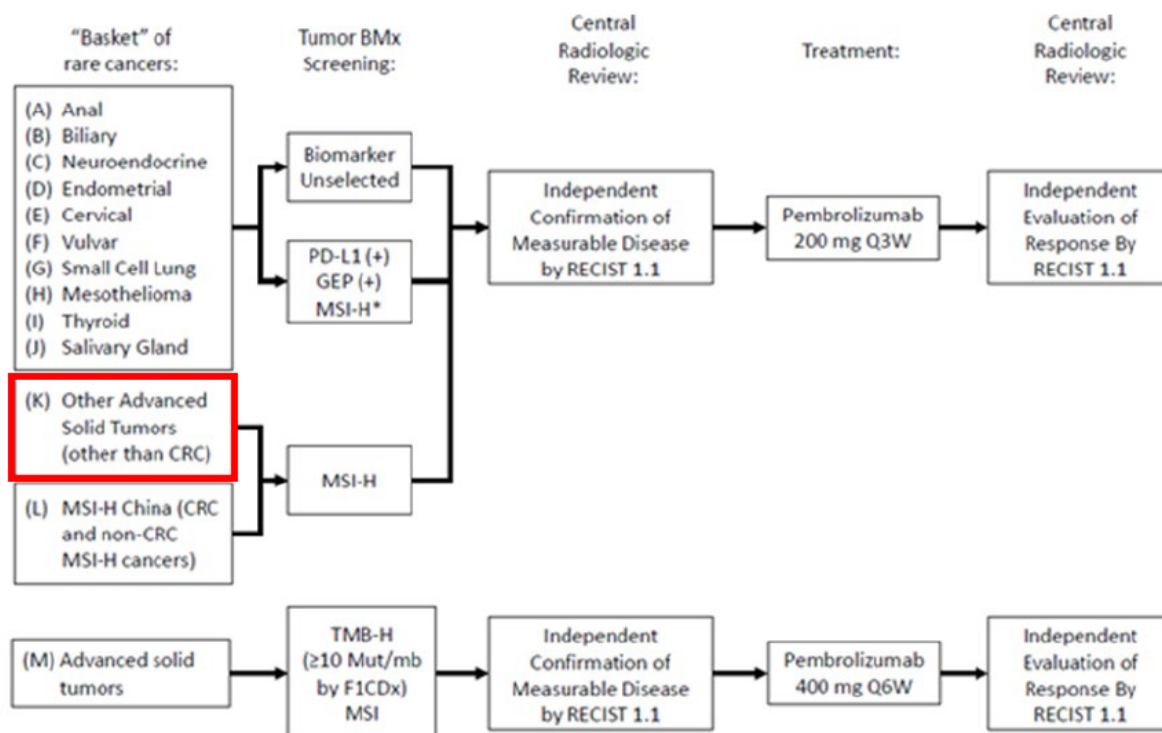
18. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Keytruda (pembrolizumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf].

19. Marabelle A, O'Malley DM, Hendifar AE, Ascierto PA, Motola-Kuba D, Penel N, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Nature Cancer*. 2025;6(2):253-8.

20. Le D, T., Diaz Jr. LA, Kim TW, Cutsem EV, Geva R, Jäger D, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *European Journal of Cancer*. 2023;186(June 2023):185-95.

Appendiks 1

Figur 8 viser en skjematisk oversikt over KEYNOTE-158-studien (17).



*Selection of BMx(s) for biomarker enrichment may occur after interim analyses. Abbreviations: BMx=Biomarker; CRC=Colorectal carcinoma; GEP=Gene expression profile; MSI-H=Microsatellite instability-high; PD L1=Programmed Cell Death-Ligand 1; Q3W=Every 3 weeks; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. For Cohort M, MSI= MSI-H excluded.

Figur 8: Skjematisk oversikt over KEYNOTE-158-studien; "A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumours" (17).

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som framgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

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