

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fung. Fagdirektør	Synøve Kalstad
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 13. mars 2025

ID2023_091: 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.

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 26.02.2025 samt godkjent SPC for pembrolizumab (Keytruda).

Godkjent indikasjon:

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling av operabel NSCLC hos voksne med høy risiko for tilbakefall.

MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse til DMP hvor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi for hele populasjonen som er dekket av godkjent indikasjon.

DMP har i metodevurdering oppdelt populasjonen som er dekket av godkjent indikasjon i 2 grupper basert på hvilken komparator som er mest relevant.

Den ene gruppen er pasienter med PDL1 uttrykk $\geq 1\%$ og/eller påviste genforandringer i EGFR eller ALK. Disse utgjør anslagsvis 60 – 70 % av totalpopulasjonen og har i dag tilbud om målrettet adjuvant behandling med EGFR- og ALK-inhibitor eller kjemoimmunterapi som (neo)adjuvant behandling. For disse pasientene er komparator i den innsendte helseøkonomiske modellen ikke relevant. På bakgrunn av ovenstående har DMP foretatt en vurdering uten helseøkonomisk analyse for denne gruppen av pasienter.

Den andre gruppen er pasienter med PDL1 uttrykk $< 1\%$ og uten påviste genforandringer i EGFR/ALK. Disse utgjør omtrent 30-40 % av totalpopulasjonen. Det er p.t. ikke innført noen neoadjuvant og/eller



adjuvant behandling med immunterapi til denne gruppen. 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 %.

I metodevurderingen fremgår det at behandlingsopplegget med pembrolizumab er mer ekstensivt enn dagens tilbud ved at det skal gis både neoadjuvant (med kjemoterapi), og senere adjuvant. Det antas ikke mereffekt av den foreliggende metoden sammenlignet med eksisterende kjemoimmunterapi, men sannsynligvis er det større risiko for bivirkninger. På bakgrunn av dette vil pembrolizumab antakelig ikke foretrekkes over dagens tilbud av (neo)adjuvant kjemoimmunterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor ≥ 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.

Pembrolizumab er tidligere vurdert for en rekke ulike kreftindikasjoner. For fullstendig oversikt over indikasjoner og status i Nye Metoder vises til hjemmesiden til Nye metoder.¹

Innen NSCLC er pembrolizumab innført til følgende indikasjoner:

- 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 ≥ 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.

Andre legemidler innført med overlappende indikasjon:

- ID2022_071: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neo-adjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %
- ID2021_128: Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.
- ID2020_106: Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

¹ <https://www.nyemetoder.no/>



- ID2024_011: Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall.

Kommende indikasjonsutvidelser for sammenlignbare legemidler til aktuell indikasjon:

- ID2024_059: Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neo-adjuvant 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 ALKrearrangering. Bestilt kun prisnotat i Bestillerforum 23.09.2024. Mottok positiv opinion i CHMP 27.02.2025.²
- 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.

Pristilbud

MSD har 24.02.2025 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf kons 25mg/ml	41 553,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad med tilbudt RHF-AUP og på 1 444 489 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for pembrolizumab (Keytruda) er RHF-AUP.

Behandlingen til aktuell indikasjon på 17 sykluser med Keytruda pr. pasient har en kostnad på med tilbudt RHF-AUP og 1 412 829 NOK med maks AUP. Behandlingskostnaden er beregnet med dosering 200mg hver 3 uke, 4 doser før operasjon og 13 doser etter operasjonen i henhold til SPC. Kostnadene til cellegift er ikke inkludert.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

DMP skriver i metodevurderingen:

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.

Sykehusinnkjøp har i tabellen under oppført årskostnader på legemidlene som allerede er innført med overlappende indikasjoner: (Priser for (neo)adjuvant cellegift er ikke inkludert).

Legemiddel		Årskostnad (RHF-AUP)
Osimetinib (Tagrisso)	Adjuvant til EGFR-muterte	
Alektinib (Alecensa)	Adjuvant til ALK-muterte	
Atezolizumab (Tecentriq)	Adjuvant til pasienter med PDL1>50%	
Nivolumab (Opdivo)	Neoadjuvant til pasienter med PDL1>1%	

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/imfinzi-2>



Kostnadseffektivitet hos populasjonen med PD-L1 < 1 %:

Pasienter med PD-L1-uttrykk under 1 % uten påviste genforandringer i EGFR/ALK, anbefales i dag adjuvant kjemoterapi.

DMP har vurdert analyseresultater i den innsendte modellen og har justert 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.

Budsjettkonsekvenser

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved peri-operativ behandling av pasienter med NSCLC og PD-L1 < 1 %, vil være om lag [REDACTED] RHF-AUP årlig og om lag 54 millioner NOK årlig med maks AUP.

Det er lagt til grunn at 60 pasienter vil behandles med pembrolizumab årlig, og beregningene er kun basert på legemiddelkostnaden for pembrolizumab, med behandlingsslengde sett i Keynote-671 (10,9 sykluser).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pembrolizumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.04.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Sverige: 27.06.2024 NT-rådets rekommendation till regionerna är att Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi **kan användas** vid neoadjuvant behandling och därefter som monoterapi vid adjuvant behandling vid resektabel icke-småcellig lungcancer hos vuxna med hög risk för recidiv.³

Danmark: 28.08.2024 Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft med høj risiko for recidiv.⁴

Skottland (SMC): 11.11.2024 pembrolizumab (Keytruda®) in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in adults **is not recommended** for use within NHSScotland. The submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.⁵

England (NICE/NHS): 20.11.2024 Pembrolizumab **is recommended**, within its marketing authorisation, as an option for neoadjuvant treatment with platinum-based chemotherapy, then continued alone as

³ <https://samverkanlakemedel.se/download/18.367f25c3193ded7cd4cf7c0/1736404042108/Keytruda%20neoadjuvant%20och%20adjuvant%20NSCLC%202024-06-27-ARKIVERAD%20250109.pdf>

⁴ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-i-komb-med-kemoterapi-keytruda-nsclc>

⁵ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2688/>

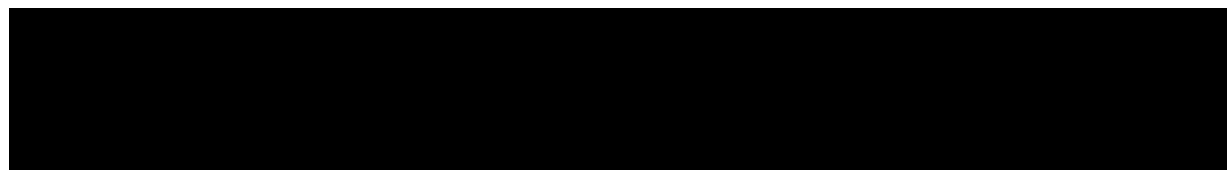


adjuvant treatment, for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC) with a high risk of recurrence in adults.⁶

Oppsummering

For undergruppen av pasienter med NSCLC PD-L1 $\geq 1\%$ og/eller genetiske forandringer i EGFR/ALK er det ifølge metodevurdering ikke grunnlag for å anta bedre effekt eller bedre sikkerhetsprofil ved bruk av perioperativ pembrolizumab sammenlignet med allerede innført (neo)adjuvant immunterapi, og kostnadsnivået for pembrolizumab [redacted] slik behandling.

Pasienter i undergruppen med PD-L1 $< 1\%$ og ingen genetiske forandringer i EGFR/ALK har pr. i dag kun tilbud om adjuvant platinabasert cellegiftbehandling. For denne gruppen [redacted] dette basert på innsendt modell fra leverandøren med DMP sine justeringer.



Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennum Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	21.02.2025	Endelig rapport mottatt 27.02.2025
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.02.2025	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	24.02.2025	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.03.2025	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	20 dager hvorav 3 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 6 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017/chapter/1-Recommendations>