Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi

ID2022_117

08.10.2025

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.

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.

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. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets 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 legemidlets 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 legemidlets 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 hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord ... 1
Innholdsfortegnelse ... 3
Forkortelser ... 4
Logg ... 5
Metodevurdering av ID2022_117 ... 7
Metode ... 7
Sykdom ... 8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 9
Utvidet informasjon ... 12
1. Bakgrunn ... 12
1.1 Ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter operasjon ... 12
1.2 Behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft ... 12
1.3 Forventet plassering av adjuvant pembrolizumab i behandlingsalgoritmen og antall aktuelle pasienter ... 13
2. Klinisk evidensgrunnlag ... 14
2.1 Oversikt over relevant studie ... 14
2.2 Effekt av adjuvant pembrolizumab sammenlignet med placebo ... 15
2.2.1 Populasjon ... 15
2.2.2 Sykdomsfri og total overlevelse ... 17
2.2.3 Livskvalitet ... 19
2.2.4 Sikkerhet ... 19
3. Økonomi ... 21
3.1 Legemiddelkostnader ... 21
3.2 Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp ... 22
3.3 Budsjettkonsekvenser ... 22
Referanser ... 23
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 24
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 25

Forkortelser

Begrep/forkortelse	Definisjon/forklaring
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets maksimale utsalgspris
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECOG	En skala som vurderer pasientens funksjonsnivå og evne til å utføre daglige aktiviteter.
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EORTC QLQ-C30	Et spørreskjema for å måle livskvalitet hos kreftpasienter
EORTC QLQ-LC13	Et spørreskjema spesifikt for lungekreft
EQ-5D	Et standardisert spørreskjema for å måle helserelatert livskvalitet som ofte brukes til å beregne QALYs
HR	Hazard ratio
KI	Konfidensintervall
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1. Et protein som uttrykkes av kreftceller og kan påvirke immunforsvarets evne til å bekjempe kreft.
RCT	Randomisert kontrollert studie
RDI	Relativ doseintensitet. Et mål for hvor mye av den planlagte dosen som faktisk administreres til pasientene.
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	12-10-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-09-2022 og 25-08-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-08-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	16-05-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-05-2025
Rapport ferdigstilt	08-10-2025
Total tid hos DMP[1]	161 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**154 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	98 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	16 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**
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege ved Lungeavdelinga, Helse Bergen HF, Helse Vest RHF
Vilde Drageset Haakonsen *	Leder for lungekreftforskning ved Avdeling for Onkologi, Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). 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. * Fageksperten har gitt begrensede bidrag til kapitel 2.1 og 2.21.	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Jon-Vidar Gaustad	Utredningsleder/saksutreder	Forsker
Angeliki Louiza Politi	Saksutreder	Seniorrådgiver
Maria Almlöf	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2022_117

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet pembrolizumab (Keytruda). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt 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 adjuvant pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelsen. 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. To medisinske fageksperter fra de regionale helseforetakene har blitt rekruttert til oppdraget. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling, forventet plassering av adjuvant pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_117 (26.09.2022): En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Oppdatert 25.08.2025: Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, hvor effekt og sikkerhet oppsummeres, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	MSD
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab er indisert som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Pembrolizumab er vurdert for en rekke ulike kreftindikasjoner. For ikke-småcellet lungekreft gjelder følgende: • ID2014_04:1 Pembrolizumab (Keytruda) - Behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Bruk etter førstelinjebehandling. **Innført 24.04.2017** • ID2016_067 Pembrolizumab (Keytruda) - Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. **Innført 22.05.2017** • ID2018_043 Pembrolizumab (Keytruda) - Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. **Innført 29.04.2019** • ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) - I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%. **Innført 26.10.2020**

	• ID2023_091 Pembrolizumab (Keytruda) - I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til voksne med operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall. **Innført 28.04.2025** I tillegg ble to metodevurderinger av pembrolizumab avbestilt (28.04.2025) fordi leverandør ikke leverte dokumentasjon i henhold til bestilling: • ID2017_061 Pembrolizumab (Keytruda) - Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi. • ID2018_097 Pembrolizumab (Keytruda) - Monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptor er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere binding mellom PD-1 og PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	200 mg hver 3. uke inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år (maksimalt 18 doser). Alternativt 400 mg hver 6. uke (maksimalt 9 doser). Behandlingen administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen gis adjuvant som monoterapi etter fullstendig reseksjon og adjuvant platinabasert kjemoterapi.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse i henhold til oppdatert bestilling.
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 i prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi	
Om sykdommen	Lungekreft er den krefttypen som tar flest liv i Norge. Det skilles mellom to hovedtyper lungekreft: ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og småcellet lungekreft. Sykdommens utbredelse klassifiseres videre i stadier (stadium I-IV). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Tilbakefall forekommer imidlertid ofte, noe som øker risikoen for å dø av sykdommen. Stadieinndeling er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft, og høyere stadium gir økt risiko for tilbakefall. Populasjonen i denne metodevurderingen er operable NSCLC pasienter med høy risiko for tilbakefall. Dette innebærer NSCLC pasienter med stadium II-IIIB (N2) i henhold til den 9. utgaven av IASLC stadieindelingssystemet..
Pasientgrunnlag i Norge	Anslagsvis 59 pasienter per år
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling av NSCLC pasienter i stadium II-III avhenger av mutasjonsstatus og PD-L1 uttrykk i tumor: • Pasienter med EGFR/ALK mutasjon tilbys adjuvant EGFR/ALK inhibitor (etter kirurgi og adjuvant kjemoterapi). • Pasienter uten EGFR/ALK mutasjon og PD-L1 ≥ 1 % kan tilbys neoadjuvant nivolumab og kjemoterapi (før kirurgi).

	• Pasienter uten EGFR/ALK mutasjon og PD-L1 < 1 % kan tilbys neoadjuvant pembrolizumab og kjemoterapi, etterfulgt av adjuvant pembrolizumab (etter kirurgi). • Pasienter uten EGFR/ALK mutasjon kan, uavhengig av PD-L1 uttrykk, tilbys neoadjuvant durvalumab og kjemoterapi, etterfulgt av adjuvant durvalumab (etter kirurgi). • Pasienter uten EGFR/ALK mutasjon som ikke har fått neoadjuvant immunterapi kan tilbys adjuvant atezolizumab (etter kirurgi og kjemoterapi) dersom PD-L1 ≥ 50 %. Behandlingsalgoritmen er illustrert grafisk i Figur 1 senere i rapporten.
Plassering av adjuvant pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	Som beskrevet over har NSCLC pasienter i stadium II-III tilbud om neoadjuvant (og adjuvant) immunterapi. Det vil likevel være enkelte pasienter som ikke har fått immunterapi før kirurgi. Dette kan være pasienter som ble vurdert å være stadium I før operasjon, men som viser seg å være stadium II eller III i patologisk vurdering (etter operasjon). Disse pasientene kan tilbys adjuvant atezolizumab dersom PD-L1 ≥ 50 %, men har ikke tilbud om adjuvant immunterapi dersom PD-L1 < 50%. Adjuvant pembrolizumab er aktuelt for NSCLC stadium II-III med PD-L1 < 50 %, som ikke har fått neoadjuvant immunterapi.

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

MSD har lagt til grunn at adjuvant pembrolizumab er aktuelt for NSCLC stadium II-IIIB (N2) med PD-L1 < 50 %, som ikke har fått neoadjuvant immunterapi. En kombinasjon av neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab ble nylig innført for NSCLC stadium II-IIIB (N2) med PD-L1 < 1 %, (ID2023_091 innført 28.04.2025). I de neste avsnittene beskrives nytte og ressursbruk ved adjuvant pembrolizumab. Disse funnene sammenlignes med tilsvarende funn i den nylig behandlede saken (ID2023_091).

Nytte

Effekt og sikkerhet ved adjuvant pembrolizumab for pasienter med NSCLC og høy risiko for tilbakefall ble undersøkt i studien Keynote-091. Studien er en randomisert, placebokontrollert og dobbel-blindet fase III multisenterstudie, og inkluderer 1 177 pasienter, uavhengig av PD-L1 uttrykk. MSD har laget egne analyser for populasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen (726 pasienter med PD-L1 < 50 %). Det er resultatene fra disse analysene som gjengis i metodevurderingen. Pasienter ble gitt adjuvant pembrolizumab eller placebo etter fullstendig reseksjon og adjuvant kjemoterapi. Ved interimanalyse 3 (datauttrekk 24. januar 2023) var median oppfølgingstid for pembrolizumab- og placebogruppa henholdsvis 47,4 og 46,2 måneder. Median sykdomsfri overlevelse var lengre for pasienter som fikk pembrolizumab enn for pasienter som fikk placebo ([redacted] vs. 34,5 måneder; HR 0,72 [95 % KI: 0,58 – 0,89]; p = 0,00096). Median total overlevelse ble ikke nådd for hverken pembrolizumab- eller placebogruppa. Dette innebærer at dataene for total overlevelse er umodne. Det var likevel færre dødsfall i pembrolizumabgruppa enn i placebogruppa, og multivariat regresjonsanalyse fant lengre total overlevelse for pasienter som fikk pembrolizumab enn for pasienter som fikk placebo ([redacted]).

Livskvalitet ble målt med flere standardiserte verktøy. Flertallet av pasientene rapporterte forbedret eller stabil livskvalitet. Andelen pasienter som rapporterte forbedret eller stabil livskvalitet var høyere i placebogruppa enn i pembrolizumabgruppa ([redacted]). Endringene i livskvalitet var likevel små for alle domener, og lavere enn det som regnes som klinisk relevant endring i livskvalitet.

Andelen pasienter som opplevde uønskede hendelser var høyere i pembrolizumabgruppa enn i placebogruppa. Forskjellen var størst for uønskede hendelser av grad 3-5 (34,1 % vs. 25,8 %; p = 0,002) og alvorlige uønskede hendelser (25,5 % vs. 15,5 %; p = 0,0002). Det var ikke signifikant forskjell i antall bivirkningsrelaterte dødsfall mellom gruppene (1,9 % vs. 1, 0 %; p > 0,05). De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene i studien Keynote-091 listes i Tabell 6 senere i rapporten. Bivirkningsprofilen som ble observert for pasienter som fikk adjuvant pembrolizumab i Keynote-091 var konsistent med den etablerte sikkerhetsprofilen for pembrolizumab.

Samlet sett fremstår adjuvant pembrolizumab som en sikker og effektiv behandling. Den kliniske effekten fremstår å være i samme størrelsesområde som den kliniske effekten for kombinasjonen neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab som ble vurdert i den tidligere metodevurderingen (1). DMP understeker at dette er basert på en naiv sammenligning.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en tre ukers behandlingssyklus med pembrolizumab er 65 250 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Pasienter gjennomgikk i gjennomsnitt 12,8 behandlingssykluser i studien Keynote-091. Dersom en legger til grunn denne behandlingslengden, blir legemiddelkostnadene for et gjennomsnittlig behandlingsløp med adjuvant pembrolizumab 835 200 NOK per pasient (udiskontert). Dette er ikke medregnet administrasjonskostnader eller kostnader for kjemoterapi. Siden adjuvant kjemoterapi er standard behandling for den aktuelle pasientgruppen, innebærer ikke kjemoterapi merkostnader, og administrasjonskostnadene for pembrolizumab antas å være relativt lave i denne sammenhengen.

Legemiddelkostnadene for et gjennomsnittlig behandlingsløp med adjuvant pembrolizumab (835 200 NOK for 12,8 behandlingssykluser) er i samme størrelsesorden som legemiddelkostnadene som ble funnet for kombinasjonen neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab i den tidligere metodevurderingen (ca. 700 000 NOK for 10,9 behandlingssykluser) (1). Maksimalt antall doser (på 200 mg) er 18 for adjuvant pembrolizumab og 17 for neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab (4 doser før kirurgi og 13 doser etter).

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 for pasienter med operabel NSCLC og høy risiko for tilbakefall som behandles med dagens standardbehandling.

Operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall vurderes å være en alvorlig sykdom. DMP har i en tidligere metodevurdering beregnet alvorlighetsgraden for EGFR-mutert NSCLC i stadium IB-IIIA som mottar adjuvant kjemoterapi etter fullstendig reseksjon (2). 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). Kreftregisterets årsrapport fra 2024 viser at median alder ved diagnose av lungekreft er 74 år i Norge (3). 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 (4). DMP legger derfor til grunn prognosetap i omtrent samme størrelsesorden for pasienter som er aktuelle for adjuvant pembrolizumab. Dette er samme prognosetap som også ble lagt til grunn i metodevurderingen av kombinasjonen neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab (1).

Forholdet mellom nytte og ressursbruk

DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse. Det innebærer at forholdet mellom nytte og ressursbruk belyses kvalitativt, og ikke ved beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). En kombinasjon av neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab ble nylig innført for NSCLC stadium II-IIIB (N2) med PD-L1 < 1 % (ID2023_091). I den nylig behandlede

saken vurderte DMP at IKER sannsynligvis lå godt innenfor det som normalt anses som et kostnadseffektivt nivå, hensyntatt tilstandens alvorlighet (1). Som beskrevet over, er både den kliniske effekten og ressursbruken i samme størrelsesområde i den aktuelle og den tidligere metodevurderingen. Ettersom pasientpopulasjonene er overlappende, har DMP også lagt til grunn samme alvorlighetsgrad. Av dette følger at forholdet mellom nytte og ressursbruk sannsynligvis er sammenlignbart i den aktuelle og den tidligere metodevurderingen.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen vil være om lag 62 millioner NOK årlig ved å innføre adjuvant pembrolizumab for pasienter med NSCLC stadium II-IIIB (N2) og PD-L1 < 50 %, som ikke har fått neoadjuvant immunterapi. Det er lagt til grunn at 59 pasienter vil få adjuvant pembrolizumab per år. Beregningene omfatter kun legemiddelkostnaden for pembrolizumab, og er basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Usikkerhet

Resultatene fra studien Keynote-091 vurderes i all hovedsak å være relevante for pasientene som er aktuelle for adjuvant pembrolizumab i Norge, og behandlingen fremstår som sikker og effektiv. Resultatene som er vurdert kommer fra datauttrekk gjort for to og et halvt år siden (24.januar 2023, interim analyse 3). DMP har etterspurt oppdaterte data. MSD har svart at neste datauttrekk er ventet i første kvartal 2026 ved studieslutt. Det er uheldig at det ikke foreligger oppdaterte data ettersom resultatene for total overlevelse er umodne. Oppdaterte data vil kunne gi sikrere kunnskap om hvordan adjuvant pembrolizumab påvirker total overlevelse.

Budsjettvirkningene ved innføring er avhengig av antall pasienter som behandles. Adjuvant pembrolizumb er aktuelt for NSCLC pasienter med høy risiko for tilbakefall, som ikke har fått neoadjuvant immunterapi. MSD har lagt til grunn at dette gjelder pasienter som ble vurdert å være stadium I før operasjon, men som viser seg å være stadium II eller III i patologisk vurdering (etter operasjon). Basert på andelen pasienter som blir «upstaged» og avgrensninger for EGFR- og ALK-mutasjoner, PD-L1 uttrykk og ECOG fordeling, har MSD anslått at 59 pasienter er aktuelle for adjuvant pembrolizumab per år. Fagekspertene forklarte at det også er enkelte stadium II og III pasienter man velger å operere med en gang. Også disse pasientene kan være aktuelle for adjuvant pembrolizumab. Antall pasienter kan derfor bli noe høyere enn MSD har lagt til grunn. Selv om antall aktuelle pasienter er noe usikkert, støtter fagekspertene MSDs anslag.

Fagekspertene utelukker ikke at man i noen enkelttilfeller vil la være å gi neoadjuvant immunterapi (før operasjon) dersom det er mulig å tilby adjuvant immunterapi (etter operasjon). Dette innebærer at adjuvant pembrolizumab i enkelttilfeller kan erstatte annen innført neoadjuvant immunterapi. DMP understreker at denne metodevurderingen bare sammenligner adjuvant pembrolizumab med placebo. Metodevurderingen vurderer derfor ikke om adjuvant pembrolizumab er bedre eller dårligere enn neoadjuvant immunterapi.

Utvidet informasjon

1. Bakgrunn

1.1 Ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter operasjon

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2024 ble det registrert 3 396 nye tilfeller av lungekreft i Norge, og median alder ved diagnose var 74 år (3). Lungekreft er den krefttypen som tar flest liv i Norge. Røyking er den viktigste årsaken til lungekreft, men ikke den eneste (5).

Det skilles mellom to hovedtyper av lungekreft: ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og småcellet lungekreft. NSCLC utgjør omtrent 85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke histologiske undertyper (6). 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 (5). Stadieinndelingen er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft og ligger alltid i bunn for valg av behandling. I Norge brukes stadieinndelingen utarbeidet av International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), og fra og med 2025 er det 9. versjon av dette klassifiseringssystemet som skal brukes (7). NSCLC kan videre klassifiseres basert på forandringer i spesifikke kreftfremmende gener og grad av PD-L1-uttrykk i tumor, og norske retningslinjer anbefaler at dette undersøkes ved diagnose, da det kan være avgjørende for behandlingsvalg.

I tidlige stadier (stadium I-III) kan kirurgi eller stråleterapi gi helbredelse. Selv om helbredelse er en mulighet, forekommer tilbakefall ofte, noe som øker risikoen for å dø av sykdommen (8). Data fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft viser at 5-års relativ overlevelse for opererte lungekreftpasienter var 79 % (3). Overlevelsen var 89 % for pasienter i stadium I, 72 % for pasienter i stadium II og 50 % for pasienter i stadium III. Den godkjente indikasjonen for metoden som vurderes i denne rapporten, er NSCLC pasienter med høy risiko for tilbakefall etter operasjon, dette innebærer pasienter med stadium II - IIIB (N2) i henhold til 9. utgave av IASLC stadieinndelingssystem.

1.2 Behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft

Helsedirektoratet har laget nasjonale retningslinjer for behandling av lungekreft som ble oppdatert i mai 2025 (7).

Operasjon anbefales til pasienter i stadium I-III som er medisinsk og teknisk operable (Figur 1). For pasienter i stadium I anbefales kirurgi alene fordi disse pasientene vurderes å ha lav risiko for tilbakefall. For pasienter i stadium II og III anbefales generelt neoadjuvant og/eller 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.

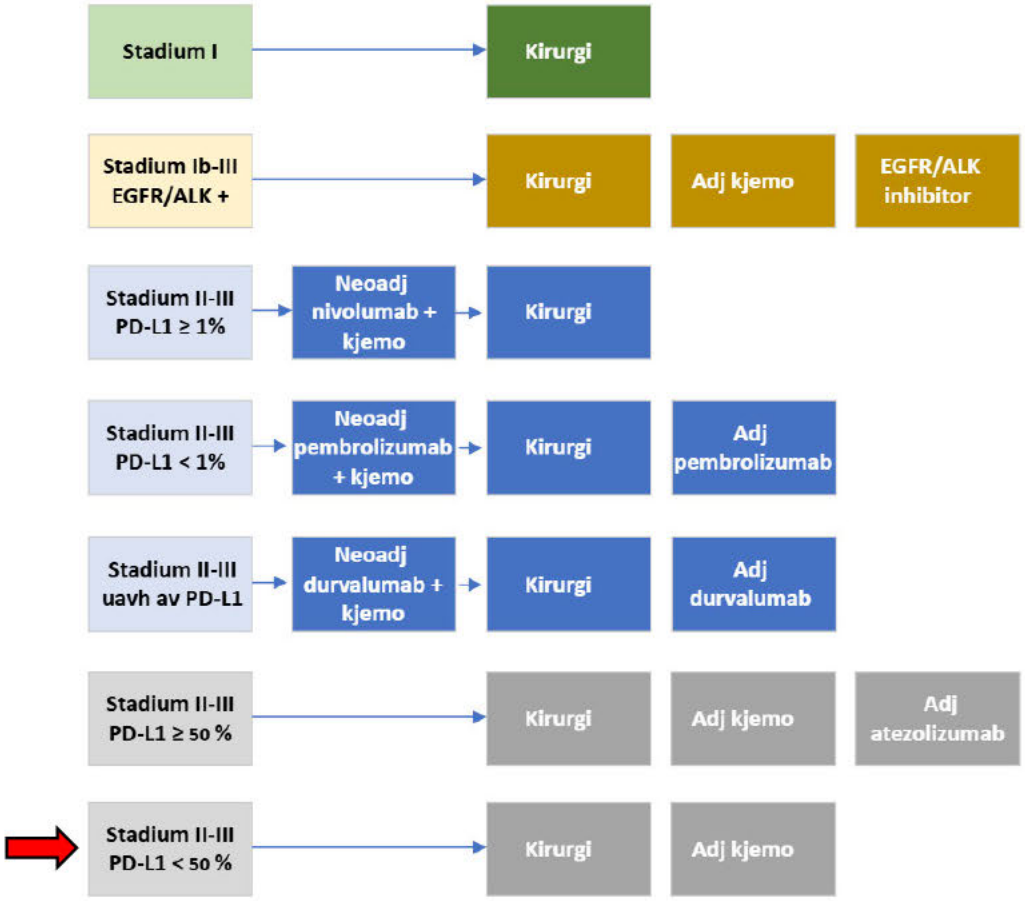
- Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering i tumor anbefales fortrinnsvis adjuvant behandling med henholdsvis EGFR- eller ALK-inhibitor i tillegg til kjemoterapi.

Pasienter uten EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering tilbys ulike typer neoadjuvant (og adjuvant) kjemoimmunterapi avhengig av PD-L1 uttrykk:

- Pasienter med PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 1 %) anbefales neoadjuvant nivolumab i tillegg til kjemoterapi.

- Pasienter som ikke uttrykker PD-L1 (PD-L1 < 1 %) anbefales neoadjuvant pembrolizumab og kjemoterapi, etterfulgt av adjuvant pembrolizumab.
- Pasienter kan, uavhengig av PD-L1 uttrykk, tilbys neoadjuvant durvalumab og kjemoterapi, etterfulgt av adjuvant durvalumab.

Pasienter som ikke har fått neoadjuvant immunterapi tilbys adjuvant atezolizumab og kjemoterapi dersom tumor har sterkt PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 50 %), men tilbys per i dag bare kjemoterapi ved lavere PD-L1 uttrykk (PD-L1 < 50%).



Figur 1. Illustrasjon av den norske behandlingsalgoritmen for operabel NSCLC. Leverandøren har lagt til grunn at adjuvant pembrolizumab er aktuelt for pasienter med stadium II-IIIB (N2) og PD-L1 < 50 %, markert med rød pil.

1.3 Forventet plassering av adjuvant pembrolizumab i behandlingsalgoritmen og antall aktuelle pasienter

I henhold til indikasjonsordlyden, er adjuvant pembrolizumab aktuell for voksne pasienter med operabel NSCLC og høy risiko for tilbakefall, dette innebærer NSCLC pasienter med stadium II-IIIB (N2) i henhold til 9. utgave av IASLC stadieinndelingssystem. Den terapeutiske indikasjonen er ikke begrenset av PD-L1 uttrykk.

Som beskrevet over har stadium II-III pasienter uten EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering tilbud om neoadjuvant (og adjuvant) immunterapi. MSD har lagt til grunn at adjuvant pembrolizumb bare er aktuelt for pasienter som ikke har fått annen neoadjuvant immunterapi. Dette kan være pasienter som vurderes å være stadium I før operasjon, men som viser seg å være stadium II eller III i patologisk vurdering (etter operasjon). Pasienter som ikke har fått neoadjuvant immunterapi, men har sterkt PD-

L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 50%) tilbys adjuvant atezolizumab. Leverandøren har lagt til grunn at adjuvant pembrolizumab ikke er aktuell for denne pasientgruppen fordi atezolizumab er mindre kostbart og har større dokumentert effekt enn pembrolizumb. Adjuvant pembrolizumab er følgelig bare aktuell for pasienter som ikke har fått neoadjuvant immunterapi, og har PD-L1 < 50% (markert med rød pil i Figur 1).

Andelen pasienter som ble «upstaged» fra stadier som ikke indikerte neoadjuvant immunterapi (IA1, IA2, IA3, IB) til stadier som ville gitt neoadjuvant immunterapi (IIA, IIB, IIIA, IIIB) var 19,2 % i 2022 (9). Leverandøren har anslått at 59 pasienter er aktuelle for adjuvant pembrolizumab per år. Anslaget er basert på andelen som blir «upstaged» og avgrensninger for EGFR- og ALK-mutasjoner, PD-L1 uttrykk og ECOG fordeling. De oppnevnte fagekspertene fortalte at det også er enkelte pasienter med stadium II-III der man velger å operere med en gang. Også disse pasientene kan være aktuelle for adjuvant pembrolizumab. Fagekspertene understrekte at det er vanskelig å anslå antall aktuelle pasienter. Antall pasienter kan bli noe høyere enn leverandøren har lagt til grunn, men fagekspertene støtter leverandørens anslag.

Fagekspertene utelukker ikke at man i noen enkelttilfeller vil la være å gi neoadjuvant immunterapi (før operasjon) dersom det er mulig å tilby adjuvant immunterapi (etter operasjon), men understreker at det er lite kunnskap om hvilken behandlingsrekkefølge som er best (neoadjuvant vs. adjuvant immunterapi). I denne rapporten vurderer vi adjuvant pembrolizumab behandling for pasienter som ikke har fått neoadjuvant immunterapi (adjuvant pembrolizumab vs. placebo). Vi vurderer ikke om adjuvant pembrolizumab er bedre eller dårligere enn neoadjuvant immunterapi.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at adjuvant pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for adjuvant behandling av operabel NSCLC hos voksne med høy risiko for tilbakefall (10).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Keynote-091. Studien er oppsummert i Tabell 1. En tidlig analyse basert på data fra interimanalyse 2 (datauttrekk 20. september 2021) er publisert i fagfellevurdert tidsskrift (11). Både EMAs og DMPs vurdering er basert på data fra interimanalyse 3 (datauttrekk 24. januar 2023). Data fra interimanalyse 3 er ikke publisert, men er presentert i tilsendt dokumentasjonen fra MSD. DMP har etterspurt oppdaterte data. Leverandør har svart at neste datauttrekk er ventet i første kvartal 2026 ved studieslutt. Det er uheldig at det ikke foreligger oppdaterte data ettersom resultatene for total overlevelse er umodne (beskrevet i Kapitel 2.2.2 under).

Leverandøren har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante bibliografiske databaser (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL; søk august 2024), men har ikke identifisert andre RCT-er som undersøker effekten av adjuvant pembrolizumab for tidlig stadium NSCLC pasienter som har gjennomgått kirurgi. Leverandøren har heller ikke identifisert relevante pågående RCT-er i søk i studieregister (US Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials Registry).

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien (Keynote-091) som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

Keynote-091	
Studie ID	NCT02504372
Design	Fase III, 1:1 randomisert, placebokontrollert, dobbel-blindet, multisenterstudie
Studielokasjon	Global, utført ved 196 senter i 29 land
Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) med patologisk bekreftet NSCLC stadie IB (tumor ≥ 4 cm i diameter), II eller IIIA i henhold til den 7. utgaven av AJCC stadieindelingssystemet. Dette tilsvarer stadie II-IIIB (N2) i henhold til den 9. utgaven av IASLC stadieindelingssystemet. 1 177 pasienter er inkludert i studien Pasientene ble stratifisert etter: • Sykdomsstadie • PD-L1 uttrykk: negativ (PD-L1 <1 %) vs. svak positiv (PD-L1 = 1-49 %) vs. sterk positiv (PD-L1 ≥ 50 %) • Adjuvant kjemoterapi: mottatt vs. ikke-mottatt adjuvant kjemoterapi • Geografi: vest-Europa vs. øst-Europa vs. Asia vs. resten av verden
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg IV injeksjon hver tredje uke i maksimalt ett år (maksimalt 18 doser)
Komparator	Placebo IV injeksjon hver tredje uke i maksimalt ett år (maksimalt 18 doser)
Primært endepunkt	Sykdomsfri overlevelse i hele populasjonen og i subpopulasjonen med sterkt positiv PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 50 %).
Viktige sekundære endepunkter	Sykdomsfri overlevelse i subpopulasjonen med positivt PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 1 %). Total overlevelse i hele populasjonen, i subpopulasjonen med sterkt positiv PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 50 %), og i subpopulasjonen med positivt PD-L1 uttrykk (PD-L1 ≥ 1 %). Helserelatert livskvalitet Toksisitet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid var 47,4 og 46,2 måneder i pembrolizumab- og placebogruppen ved datauttrekk IA3.
Datakutt	Interimanalyse 3 (IA3), 24 januar 2023

2.2 Effekt av adjuvant pembrolizumab sammenlignet med placebo

2.2.1 Populasjon

I de følgende avsnittene presenteres sykdomsfri og total overlevelse for undergruppen som er aktuell for adjuvant pembrolizumab i Norge, det vil si NSCLC stadium II-IIIB (N2) som har gjennomgått kirurgi og adjuvant kjemoterapi, og har PD-L1 < 50 %. Pasientkarakteristika for den aktuelle pasientgruppen presenteres i Tabell 2. Parameterne var hovedsakelig sammenlignbare i behandlings- og kontrollgruppen. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 63,5 år og det var en overvekt av mannlige pasienter. Fagekspertene påpeker at gjennomsnittsalderen til norske pasienter er noe høyere. Videre er det en jevnere kjønnsfordeling og en større andel pasienter fra Vest-Europa i norsk praksis enn i studien. Fagekspertene oppgir at forholdet mellom stadium II og stadium III pasienter er greit og at PD-L1 fordelingen virker rimelig.

Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering anbefales EGFR- eller ALK-inhibitor (som beskrevet i avsnitt 1.2) og er ikke aktuelle for adjuvant pembrolizumab. Det er bare noen få pasienter med påvist EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering i studien, men det er en betydelig andel med ukjent EGFR- eller ALK-status (> 50 %).

Samlet sett vurderes pasientpopulasjonen i studien Keynote-091 å være sammenlignbar med pasientpopulasjonen som vil være aktuell for adjuvant pembrolizumab i Norge.

Tabell 2. Pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen med PD-L1 < 50%

	Pembrolizumab (n = 363)	Placebo (n = 363)
Alder		
Gjennomsnitt ± standardavvik	[redacted]	[redacted]
Kjønn		
Menn	[redacted]	[redacted]
Kvinner	[redacted]	[redacted]
Stadie i henhold til AJCC versjon 7 [a]		
IB	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]
IIIA	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]
Histologi		
Plateepitelkarsinom	[redacted]	[redacted]
Ikke-plateepitelkarsinom	[redacted]	[redacted]
EGFR mutasjonsstatus		
Negativ	[redacted]	[redacted]
Positiv	[redacted]	[redacted]
Ukjent	[redacted]	[redacted]
ALK rearrangeringsstatus		
Negativ	[redacted]	[redacted]
Positiv	[redacted]	[redacted]
Ukjent	[redacted]	[redacted]
PD-L1 status		
< 1 %	[redacted]	[redacted]
1-49 %	[redacted]	[redacted]
≥ 50 %	[redacted]	[redacted]
ECOG status		
0	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]
Geografisk region		
Vest-Europa	[redacted]	[redacted]
Øst-Europa	[redacted]	[redacted]

Asia	[redacted]	
Resten av verden		

[a], stadieinndeling ble gjort med AJCC versjon 7 i Keynote-091. Stadium IB-IIIA i AJCC versjon 7 tilsvarer stadium II-IIIB (N2) i henhold til 9. utgave av IASLC stadieinndelingssystem.

2.2.2 Sykdomsfri og total overlevelse

Ved interimanalyse 3 (datauttrekk 24. januar 2023) var median oppfølgingstid for pembrolizumab- og placebogruppa henholdsvis 47,4 og 46,2 måneder. Median sykdomsfri overlevelse var lengre for pasienter som fikk pembrolizumab enn for pasienter som fikk placebo ([redacted] vs. 34,5 måneder; HR 0,72 [0,58 – 0,89]; p = 0,00096; **Tabell 3**), for pasientpopulasjonen med PD-L1 < 50 %. Kaplan-Meier kurver for sykdomsfri overlevelse vises i Figur 2. Kurvene til pembrolizumab- og placebogruppa skiller seg fra omtrent 6 måneder og forblir forskjellig til over 70 måneder.

Median total overlevelse ble ikke nådd for hverken pembrolizumab- eller placebogruppa. Dette innebærer at dataene for total overlevelse er umodne. Det var likevel færre dødsfall i pembrolizumabgruppa enn i placebogruppa, og multivariat regresjonsanalyse fant lengre total overlevelse for pasienter som fikk pembrolizumab enn for pasienter som fikk placebo (HR [redacted] **Tabell 3**). Kaplan-Meier kurver for total overlevelse vises i Figur 3.

En kombinasjon av neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab ble nylig innført for NSCLC stadium II-IIIB (N2) med PD-L1 < 1 %, (ID2023_091 innført 28.04.2025). Til sammenligning ble hendelsesfri og total overlevelse rapportert i den tidligere metodevurderingen som vurderte kombinasjonen av neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab (1). For populasjonen der metoden ble innført (PD-L1 < 1%), var hendelsesfri overlevelse lengre for pasienter som fikk neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab enn for pasienter som fikk placebo (HR 0,75 [0,56 – 1,01]). Median total overlevelse ble ikke nådd for pasientene som fikk neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab og innebærer at dataene for total overlevelse var umodne. Det ble ikke funnet signifikant forskjell i total overlevelse mellom gruppene (HR 0,91 [0,63 - 1,32]).

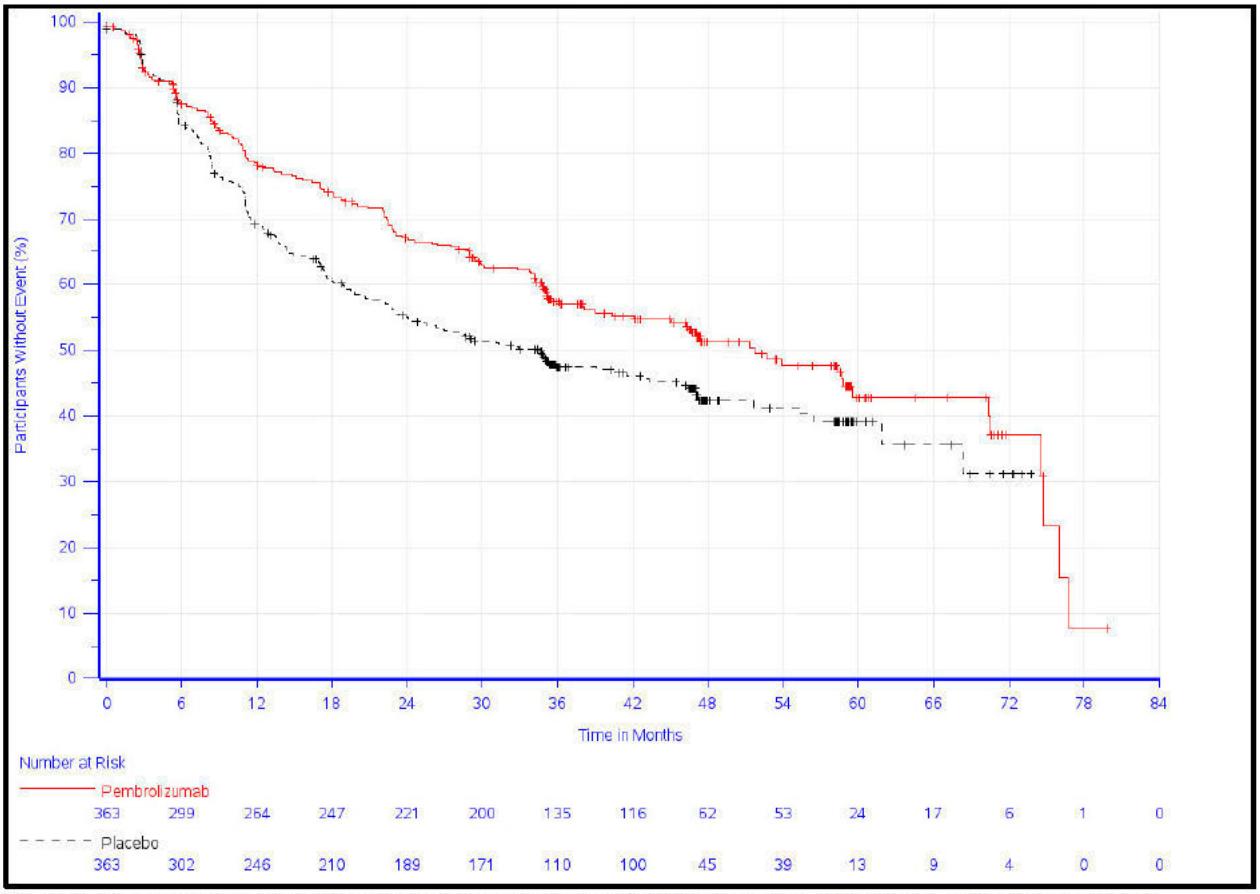
Tabell 3. Sykdomsfri og total overlevelse for pasientpopulasjonen med PD-L1 < 50%

	Pembrolizumab (n = 363)	**Placebo (n = 363)**
Sykdomsfri overlevelse (DFS)		
Antall pasienter med hendelser	[redacted]	199 (54,8 %)
Median DFS i måneder [a] (95 % KI)		34,5 (23,3 – 46,4)
Hazard ratio (95 % KI) [b]	0,72 (0,58 – 0,89)	
p-verdi	0,00096	
Total overlevelse (OS)		
Antall pasienter med hendelser	[redacted]	
Median OS i måneder		
Hazard ratio (95 % KI) [b]		
p-verdi [c]		

a, beregnet fra Kaplan-Meier kurver

b, basert multivarate Cox regresjonsanalyse, justert for stadie, PD-L1 status, adjuvant kjemoterapi; geografisk region, histologi og røykestatus.

c, ensidig p-verdi basert på Wald test i den multivarate Cox regresjonsanalysen



Figur 2. Kaplan-Meier kurver for sykdomsfri overlevelse (DFS) for pasienter med PD-L1 < 50 % som har fått pembrolizumab (rød kurve) eller placebo (sort kurve). Figuren er hentet fra MSDs innsendte dokumentasjon.

[redacted]

Figur 3. Kaplan-Meier kurver for total overlevelse (OS) for pasienter med PD-L1 < 50 % som har fått pembrolizumab (rød kurve) eller placebo (sort kurve). Figuren er hentet fra MSDs innsendte dokumentasjon.

2.2.3 Livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble målt med verktøyene EORTC QLQ-C-30, EORTC QLQ-LC13 og EQ-5D i studien Keynote-091. EORTC QLQ-C-30 er et kreftspesifikt spørreskjema, og EORTC QLQ-LC13 er et spørreskjema som er spesifikt for lungekreft og som vanligvis brukes sammen med EORTC QLQ-C-30. EQ-5D er et standardisert verktøy som brukes i økonomiske modeller og analyser for å beregne kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Spørreskjemaene ble besvart ved baseline, og deretter hver 2. uke i behandlings- og oppfølgingsperioden. Analysene er basert på den totale populasjonen. Alle pasienter som mottok minst én behandlingsdose og leverte minst ett spørreskjema er inkludert i analysene (totalt 1 161 pasienter).

Andelen pasienter som besvarte spørreskjemaene var om lag 99 % ved baseline og 80 % etter 48 uker, og var sammenlignbar i pembrolizumab- og placebogruppa (Tabell 4). Flertallet av pasientene rapporterte forbedret eller stabil livskvalitet. Andelen pasienter som rapporterte forbedret eller stabil samlet livskvalitet med spørreskjemaet EORTC QLQ-C-30 var høyere i placebogruppa enn i pembrolizumabgruppa ([redacted] Tabell 4). Endringene i livskvalitet var likevel små for alle domener (< 4 enheter på skala som går fra 0 til 100), og er lavere enn det som regnes som klinisk relevant endring i livskvalitet.

Tilsvarende resultater ble funnet med spørreskjemaene EORTC QLQ-LC13 og EQ-5D. Disse dataene presenteres ikke her. Separate data for populasjonen med PD-L1 < 50 % ble ikke presentert i tilsendt dokumentasjon fra leverandør og ikke etterspurt av DMP.

Tabell 4. Samlet livskvalitet målt med spørreskjema EORTC QLQ-C-30

	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Risk ratio (95 % KI)
Antall pasienter som besvarte spørreskjema			
Ved baseline	[redacted]		
Etter 48 uker			
Endring i samlet livskvalitet			
Forbedret	[redacted]		
Stabil			
Forbedret + stabil			
Forverret			
Ubekreftet			
Ingen måling			

a, signifikant forskjell (p < 0,05)

2.2.4 Sikkerhet

Uønskede hendelser (adverse events) ble rapportert for totalpopulasjonen i studien Keynote-091. Andelen pasienter som opplevde uønskede hendelser var høyere i pembrolizumabgruppa enn i placebogruppa (Tabell 5). Forskjellen var størst for uønskede hendelser av grad 3-5 (34,1 % vs. 25,8 %; p = 0.002) og alvorlige uønskede hendelser (25,5 % vs. 15,5 %; p = 0,0002). Det var ikke signifikant forskjell i antall bivirkningsrelaterte dødsfall mellom gruppene (1,9 % vs. 1, 0 %; p > 0,05).

Tabell 5. Uønskede hendelser (adverse events)

	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Risk ratio (95 % KI)
En eller flere AE	556 (95,9 %)	529 (91,0 %)	1,05 (1,02 -1,09) [a]
AE av grad 3-5	198 (34,1 %)	150 (25,8 %)	1,32 (1,11 -1,58) [a]
Alvorlige AE	142 (25,5 %)	90 (15,5 %)	1,58 (1,25 -2,00) [a]
Dødsfall	11 (1,9 %)	6 (1,0 %)	1,84 (0,68 – 4,93)

a, signifikant forskjell (p < 0,05); AE, uønskede hendelser (adverse events)

.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i studien Keynote-091 listes i Tabell 6. Andelen som opplevde vektøkning var større i placebogruppa enn i pembrolizumabgruppa (p = 0,02), mens andelen som rapporterte pruritus (kløe), hypothyroiddism (lavt stoffskifte), hyperthyroidism (høyt stoffskifte), og arthralgia (leddsmerter) var større i pembrolizumabgruppa enn i placebogruppa (p < 0,05). Andelen pasienter som rapporterte diaré, fatigue, hoste, hypertensjon (høyt blodtrykk), og dyspnoea (tungpust) var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene (p > 0,05). Bivirkningsprofilen som ble observert for pasienter som fikk adjuvant pembrolizumab var konsistent med den etablerte sikkerhetsprofilen for pembrolizumab (10).

Tabell 6: Uønskede hendelser (adverse events) rapportert i mer enn 10 % av pasientene i en eller begge gruppene

	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Risk ratio (95 % KI)
Vektøkning	132 (22,8 %)	168 (28,9 %)	0,79 (0,65 -0,96) [a]
Pruritus	125 (21,6 %)	74 (12,7 %)	1,69 (1,30 -2,20) [a]
Hypothyroidism	120 (20,7 %)	27 (4,6 %)	4,45 (2.98 – 6.65) [a]
Arthralgia	107 (18,4 %)	72 (12,4 %)	1,49 (1,13 -1,96) [a]
Diaré	106 (18,3 %)	83 (14,3 %)	1,28 (0,98 -1,66)
Fatigue	96 (16,6 %)	89 (15,3 %)	1,08 (0,83 -1,41)
Hoste	87 (15,0 %)	98 (16,9 %)	0,89 (0,68 – 1,16)
Hypertensjon	67 (11,6 %)	74 (12,7 %)	0,91 (0,67 -1,24)
Dyspnoea	66 (11,4 %)	72 (12,4 %)	0,92 (0,67 -1,26)
Hyperthyroidism	62 (10,7 %)	17 (2,9 %)	3,65 (2,16 -6,17) [a]

a, signifikant forskjell (p < 0,05)

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Adjuvant pembrolizumab er indisert til behandling av voksne med NSCLC og høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi. Det betyr at pembrolizumab vil tilbys som monoterapi etter dagens standard behandling med adjuvant kjemoterapi. Det estimeres derfor kun legemiddelkostnadene for adjuvant behandling med pembrolizumab.

Legemiddelprisene for pembrolizumab er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene DMP har lagt til grunn i beregning av legemiddelkostnaden av pembrolizumab.

Tabell 7. Legemiddelkostnader for pembrolizumab. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ doseintensitet (RDI, %)	Kostnad per 21-dagers behandlings-syklus (NOK)
Pembrolizumab	Hetteglass 100 mg Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	200 mg hver 3. uke (dvs. 2 hetteglass)	32 625	Antatt 100 %	65 250

Det foreligger konfidensielle, fremforhandlede priser for pembrolizumab som avviker fra de som er presentert i tabellen.

Doseringen av pembrolizumab som benyttes i beregningen av legemiddelkostnader er i henhold til den kliniske studien og preparatomtalen. Ifølge preparatomtalen er også doseringsregimet på 400 mg hver 6. uke et aktuelt alternativ, da det ikke er påvist signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom de to doseringsregimene. Antakelig vil en andel av norske pasienter doseres hver 6. uke. Dette vil kunne bety noe mindre kostnader knyttet til selve administrasjonen av pembrolizumab. Det antas at dette vil utgjøre begrensede kostnader sammenlignet med de totale legemiddelkostnadene. Administrasjonskostnader er derfor ikke medregnet.

Behandlingsvarigheten er basert på studien Keynote-091 hvor pasientene fikk i gjennomsnitt 12,8 doser av pembrolizumab over en periode på 8,7 måneder. Det antas i tillegg en 100 % relativ doseintensitet (RDI). I studien fortsatte pasientene behandling med pembrolizumab inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år (maksimalt 18 doser). Dette er i tråd med anbefalinger i preparatomtalen, og forventet bruk i norsk klinisk praksis for gjeldene indikasjon.

3.2 Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp

Ved å legge til grunn gjennomsnittlig behandlingslengde fra studien Keynote-091 (12,8 behandlingssykluser) blir de totale legemiddelkostnadene per pasient som vist i tabellen under.

Tabell 8. Gjennomsnittlig total legemiddelkostnad per pasient for adjuvant behandling med pembrolizumab. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Gjennomsnittlig total legemiddelkostnad per pasient (NOK)
Pembrolizumab	835 200

*Hvis behandlingsvarigheten baseres på de innsendte ToT-dataene (tid på behandling) for subpopulasjonen med PD-L1 uttrykk < 50% i studien KEYNOTE-091, hvor nesten 50 % pasientene fortsatt var på behandling med pembrolizumab etter 50 uker, vil den gjennomsnittlige legemiddelkostnaden per pasient kunne øke til 855 362NOK.

3.3 Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort en forenklet budsjettanalyse som kun inkluder de direkte legemiddelkostnadene for pembrolizumab. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

DMP har lagt til grunn at totalt 59 pasienter årlig vil få adjuvant pembrolizumab, dersom metoden innføres. Antallet samsvarer med MSDs estimat og støttes av de rekrutterte medisinske fagekspertene. For budsjettkonsekvenser brukes legemiddelkostnadene og forutsetningene beskrevet i Kapittel 3.1 og 3.2Tabell 8, men det benyttes maksimal AUP med merverdiavgift. Dette innebærer en gjennomsnittlig total legemiddelkostnad per pasient på ca. 1,04 millioner. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er dermed omtrent 61,6 millioner NOK per år.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 61,6 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter. 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. 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/k/keytruda__perioperativ-nsclc_2025.pdf.
2. Statens legemiddelverk. ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner 2022 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/T/Tagrisso_monoterapi--NSCLC--subgruppe_2022.pdf.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2025 [Available from: https://www.fhi.no/contentassets/b19a8ea7ddb74efc92ad44cf16d74c5d/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf.
4. He Q, Xin P, Zhang M, Jiang S, Zhang J, Zhong S, 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. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(2):124-34.
5. Kreftforeningen. Lungekreft 2025 [Available from: https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/lungekreft/.
6. Norsk Helseinformatikk. Lungekreft 2025 [Available from: https://nhi.no/sykdommer/kreft/lunger-kreft/lungekreft.
7. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom – handlingsprogram 2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram.
8. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallieres E, Groome P, 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. J Thorac Oncol. 2017;12(7):1109-21.
9. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2023 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf.
10. European Medicines Agency. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0134 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274-86.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). 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 fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Produsenten, 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.