Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

I kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1.

ID2022_022

12.09.2025

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 21 (20245-2025), “Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste — Melding om prioritering”, vedtatt av Stortinget i 2025. 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**

Logg **4**

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 8

Utvidet informasjon **11**

1. Klinisk evidensgrunnlag **11**

1.1 Oversikt over relevant studie 11

1.2 Resultater 12

1.2.1 Pasientpopulasjon 12

1.2.2 Effekt 14

1.2.3 Livskvalitet 17

1.2.4 Sikkerhet 17

2. Økonomi **19**

2.1 Legemiddelkostnader 19

2.2 Totale kostnader for et behandlingsløp 20

2.3 Budsjettkonsekvenser 20

Referanser **22**

Vedlegg X: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget **23**

Vedlegg X: Kommentarer fra produsent **24**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	14-02-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	08-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	16-06-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	29-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	18-06-2025
Rapport ferdigstilt	12-09-2025
Total tid hos DMP[1]	157 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	13 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**144 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	66 dager
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, 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**
Johan Kippervik	Helse Midt-Norge
Olesya Solheim	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Maria Almlöf	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Espen Movik	Saksutreder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2022_022

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 aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. Metoden har hatt unntak på gruppenivå siden 20-06-2022, og er derfor rutinemessig tatt i bruk til norske pasienter. I denne metodevurderingen er det nytte og kostnader av metoden sammenlignet med tilgjengelige behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis dersom metoden ikke blir permanent innført, som er vurdert.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, inkludert nåværende plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_022: En metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse hvor effekt og sikkerhet oppsummeres basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	MSD
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab er indisert til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Pembrolizumab er vurdert til en rekke ulike indikasjoner innen kreftbehandling. Innen livmorhalskreft gjelder følgende: **ID2024_004:** i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) til behandling av FIGO 2014 stadium III-IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling. **Under metodevurdering.**
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er en PD-1 hemmer som forsterker kroppens T-cellerespons (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2.
Dosering	200 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi i 6 sykluser, deretter 400 mg hver 6. uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab gis som i.v. infusjon. Norske medisinske fageksperter bekrefter at maksimal behandlingsvarighet i Norge er to år.

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	Bestillerforum endret 26.05.2025 bestillingen fra en metodevurdering med helseøkonomisk analyse til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, med følgende begrunnelse: Metoden har hatt unntak på gruppenivå siden 20.06.2022. I 2024 ble cemiplimab (Libtayo) innført som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi. Komparatorarmen i studien som ligger til grunn for foreliggende metodevurdering er dermed ikke nødvendigvis representativ. Videre påpekes det at aktuell pasientpopulasjon har et antatt høyt prognosetap, og det forventes avtagende insidens.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft	
Om sykdommen	Livmorhalskreft skyldes i all hovedsak infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Siden 70-tallet observeres en markant nedgang i forekomst av livmorhalskreft for alle aldersgrupper som sannsynligvis skyldes screeningprogram og barnevaksinasjonsprogram mot HPV. I 2024 ble det registrert 265 nye tilfeller, hvorav 9% var i FIGO stadium IV (avansert) ved diagnose. Vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft er som regel ikke mulig å kurere, og medikamentell behandling anses for å være palliativ og/eller livsforlengende. Median alder ved diagnose av livmorhalskreft i 2024 (alle stadier) var 50 år.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene anslår 70-100 pasienter årlig, med synkende antall over tid.
Behandling i norsk klinisk praksis	Metoden har hatt unntak på gruppenivå fra 20.06.2022, og siden da får de aller fleste pasientene med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk sykdom og tumor som uttrykker PD-L1, tilbud om pembrolizumab i første linje, i tillegg til kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Pasienter som ikke får tilbud om kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i første linje, kan få tilbud om cemiplimab ved progresjon på førstelinjes kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Dette gjelder i dag primært de med PD-L1 negativ tumor.
Plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen	Aktuelle pasienter tilbys i dag kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i første behandlingslinje. Dersom metoden ikke blir permanent innført, kan pasienter tilbys cemiplimab som monoterapi ved progresjon på kjemoterapi med eller uten bevacizumab (det vil si i andre behandlingslinje).

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

Nytte

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab sammenlignet med placebo, begge i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab, er evaluert i den randomiserte, dobbeltblinde fase III studien KN826. Studien inkluderte pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som ikke var aktuelle for kurativ behandling, og som ikke tidligere hadde mottatt systemisk kjemoterapi. Den endelig godkjente indikasjonen gjelder pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1. Denne gruppen utgjorde 89 % av total studiepopulasjon (548 av totalt 617 pasienter) og resultater gjengis for denne subpopulasjonen.

Ved endelig analyse foreligger følgende hovedresultater fra studien:

- **OS**: median totaloverlevelse var 28,6 måneder i pembrolizumab-armen, mot 16,5 måneder i placeboarmen, HR 0,60 (95 % KI 0,49 – 0,74).
- **PFS**: median progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøver var 10,5 måneder i pembrolizumab-armen, mot 8,2 måneder i placeboarmen, HR 0,58 (95 % KI 0,47 – 0,71).

EMA vurderte overlevelsesfordelen av pembrolizumab-kombinasjonen til å være klinisk relevant for pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor ≥ 1 %, noe som ble støttet av PFS data, samt positive trender i responsrater og responsvarigheter.

På bakgrunn av gruppeunntak har metoden vært tilgjengelig siden 2022. De medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen, bekrefter at metoden anses som standard førstelinjebehandling for den relevante pasientgruppen. De fremhever at introduksjonen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, ble mottatt med stor entusiasme, og vurderer metodens nytteverdi som betydelig. De viser til at Kaplan-Meier-kurvene fra KN826 tydelig demonstrerer en vedvarende og klinisk relevant effekt av pembrolizumab på både progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Basert på disse vurderingene anser de det som svært ønskelig at metoden fortsatt er tilgjengelig i norsk klinisk praksis.

I Norge er PD-L1 hemmeren cemiplimab nylig innført som monoterapi til behandling av tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (det vil si i andre behandlingslinje eller senere). De medisinske fagekspertene bekrefter at cemiplimab først og fremst er et alternativ for pasienter som ikke har fått pembrolizumab i første linje (primært grunnet PD-L1-negativ tumor) i dagens kliniske praksis. Dersom foreliggende metode ikke blir permanent innført, er det ifølge fagekspertene sannsynlig at de fleste pasienter vil få tilbud om cemiplimab ved progresjon på førstelinjes kjemoterapi med eller uten bevacizumab, eventuelt etter at andre kjemoterapier er prøvd ut. Pasienter i kontrollgruppen i KN826 fikk i liten grad immunterapi ved progresjon på kjemoterapi med eller uten bevacizumab, slik at kontrollarmen i KN826 antakelig ikke er helt representativ for den alternative situasjonen hvor pembrolizumab ikke permanent innføres i Norge. Etter det DMP kjenner til finnes det ikke data på relativ effekt av metoden sammenlignet med en tenkt alternativ situasjon for norske forhold. De medisinske fagekspertene bekrefter at kontrollarmens relevans er usikker, og at en større andel sannsynligvis ville fått behandling med PD-(L)1 hemmer ved tilbakefall eller progresjon sammenlignet med studien, hvor 11 % i kontrollarmen hadde mottatt påfølgende behandling med PD-(L)1 hemmer ved endelig analyse (kilde: MSD). Fagekspertene ønsker å trekke frem at det anses som en stor fordel å behandle pasienter tidlig i sykdomsforløpet. Dette er delvis begrunnet med at blod og lymfebaner kan ødelegges av stråling og kjemoterapi, og dermed kan svulsten være mindre tilgjengelig for systemisk behandling senere i sykdomsforløpet.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab gjenspeilet toksisiteten til de individuelle komponentene i kombinasjonen i KN826. Det var økt forekomst av alvorlige bivirkninger med pembrolizumab (30,6 % vs. 23,6 %), og flere pasienter måtte avbryte behandlingen grunnet bivirkninger i pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo (33,2 % vs. 24,9 %). Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunmedierte bivirkninger. I studien forekom potensielt immunmedierte hendelser hos 34,5 % av pasientene i pembrolizumab-armen, mot 16,5 % i placeboarmen. 12,1 % hadde grad 3-5 immunrelaterte hendelser i pembrolizumab-armen, mot 2,9 % i placeboarmen. De medisinske fagekspertene peker på at det finnes godt etablerte rutiner for å håndtere bivirkninger av immunterapi (ESMO), og at disse følges i norsk klinisk praksis. De uttrykker samtidig trygghet i sin kompetanse og erfaring når det gjelder håndtering av slike bivirkninger.

Foreliggende metode har vært vurdert i en rekke andre land som kan være relevante å sammenligne med:

- Medicinrådet gjorde en vurdering med helseøkonomisk analyse i 2023, og vurderte samlet sett at omkostningene til behandlingen er rimelige i forhold til den dokumenterte effekten. På bakgrunn av dette er pembrolizumab anbefalt med vektbasert dosering i opptil to år i Danmark (1).
- I Storbritannia er metoden anbefalt på bakgrunn av en helseøkonomisk analyse som konkluderte med at IKER mest sannsynlig lå innenfor kostnadseffektivt område (2).
- SMC i Skottland aksepterer at metoden tas i bruk med maksimal behandlingsvarighet på to år, basert på en helseøkonomisk analyse (3).
- CADTH i Canada anbefaler at metoden gis refusjon dersom prisen på pembrolizumab reduseres, basert på deres helseøkonomiske analyse (4).

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pembrolizumab er om lag 87 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnadene for et gjennomsnittlig behandlingsforløp, inkludert påfølgende behandling, er anslått til 1,4 millioner NOK basert på maksimal AUP uten mva. i intervensjonsarmen og 407 000 NOK basert på maksimal AUP uten mva. i komparatorarmen (kjemoterapi ± bevacizumab). Dette innebærer en differanse på 972 000 NOK (udiskonterte tall). Beregningene er basert på firmas innsendte modell, hvor gjennomsnittlig antall administrasjoner pembrolizumab var 18,68 tilsvarende 56 ukers behandlingstid i intervensjonsarmen, og inkluderer kostnader til påfølgende behandling, herunder behandling med cemiplimab ved progresjon i komparatorarmen. De norske medisinske fagekspertene bekrefter at behandlingsvarigheten i studien tilsvarer norsk klinisk praksis.

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 aktuell diagnose for pasienter i en situasjon hvor behandling med pembrolizumab ikke tilbys.

Vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft vurderes å være alvorlig. Median totaloverlevelse i kontrollarmen fra KN826 var 16,5 måneder, noe som indikerer dårlig prognose for pasienter som behandles med platinumbasert kjemoterapi med eller uten bevacizumab. I Norge overlever kun 26,2 % av kvinner som diagnostiseres i stadium IV i 5 år eller mer (5). Pasienter i Norge har siden 2022 hatt tilgang til pembrolizumab gjennom unntaksordningen, og i tillegg er cemiplimab et alternativ i andre behandlingslinje siden 2024. Median overlevelse i studien som evaluerte effekten av cemiplimab hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft var 12 måneder for cemiplimab-armen (6).

Kvinner som diagnostiseres med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhals kreft er relativt unge: i KN826 var gjennomsnittsalderen 51 år ved inklusjon i studien. De medisinske fagekspertene som er konferert i saken, anslår omtrent tilsvarende gjennomsnittsalder for pasienter behandlet i Norge. Lav alder og dårlig prognose ved diagnose indikerer høyt absolutt prognosetap for aktuell pasientpopulasjon.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab som tillegg til kjemoterapi med eller uten bevacizumab,ved vedvarende, tilbakevendende og metastatisk livmorhalskreft vil være om lag 110 millioner NOK i det første året og 93 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 77 pasienter vil behandles med pembrolizumab i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen, inkludert påfølgende behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det er gitt gruppeunntak for pembrolizumab for den aktuelle indikasjonen, men budsjettvirkningen er beregnet ut fra en situasjon der pembrolizumab ikke er finansiert.

Usikkerhet

Overlevelsesfordelen i pembrolizumab-armen sammenlignet med placeboarmen i KN826, var på 12,3 måneder, HR 0,60 (95 % KI 0,49 – 0,74). Ved endelig datakutt var det få (10,6 %) pasienter i studiens kontrollarm som hadde mottatt påfølgende behandling med PD-(L)1 hemmer ved tilbakefall. Dette er antakelig ikke representativt for en tenkt situasjon hvor pembrolizumab ikke er tilgjengelig i norsk klinisk praksis, men hvor cemiplimab kan tilbys i andre behandlingslinje. De medisinske fagekspertene bekrefter at en høyere andel antakelig ville mottatt cemiplimab i andre linje dersom pembrolizumab ikke var tilgjengelig i første linje. Det er mulig at overlevelsesfordelen av pembrolizumab ville vært mindre dersom pasientene i kontrollarmen i større grad fikk behandling med PD-(L)-1 hemmer ved tilbakefall, men etter det DMP kjenner til finnes ikke data som dokumenterer dette.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

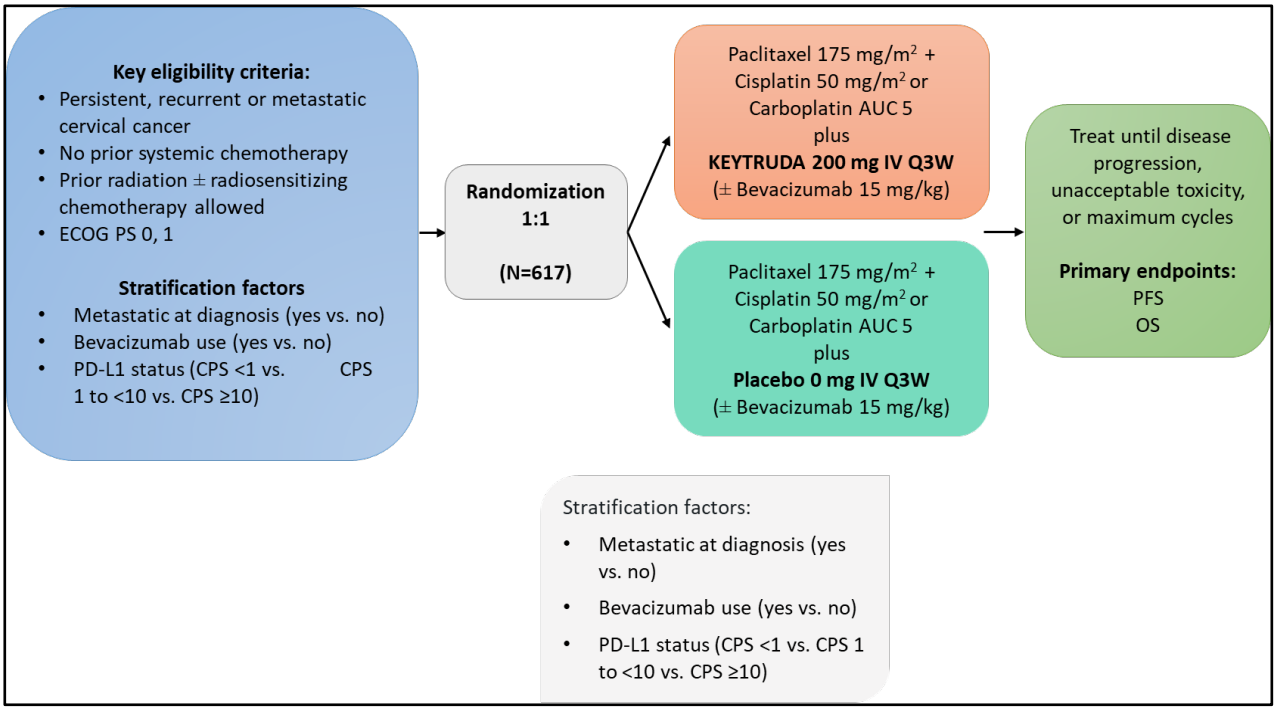
EMA har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Keynote-826 (KN826). Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

KN826	
Studie ID	NCT03635567
Design	Fullført, fase III, dobbeltblindet, randomisert multisenter studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne kvinner med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som ikke tidligere hadde mottatt systemisk kjemoterapi og ikke var aktuelle for kurativ behandling (for eksempel kirurgi eller stråling) ble inkludert. Radiosensitiserende kjemoterapi var tillatt. Pasienter måtte ha ECOG funksjonsnivå 0 eller 1. Pasienter med CNS metastaser kunne ikke delta. Studien var stratifisert for: • metastasestatus ved diagnose (ja vs. nei) • bruk av bevacizumab (ja vs. nei) • PD-L1 status (CPS < 1 vs. CPS 1 - < 10 vs. CPS ≥ 10) N = 617 (total randomisert populasjon) n = 548 (populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1)
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg i.v. infusjon hver 3. uke (inntil 35 sykluser) + utprøvers valg av kjemoterapi (paklitaksel 175 mg/m^2 i.v. infusjon + cisplatin 50 mg/m^2 i.v. infusjon ELLER paklitaksel 175 mg/m^2 i.v. infusjon + karboplatin AUC 5 i.v. infusjon) hver 3. uke (inntil 6 sykluser) ± bevacizumab 15 mg/kg i.v. infusjon.
Komparator	Placebo i.v. infusjon + utprøvers valg av kjemoterapi (paklitaksel 175 mg/m^2 i.v. infusjon + cisplatin 50 mg/m^2 i.v. infusjon ELLER paklitaksel 175 mg/m^2 IV infusjon + karboplatin AUC 5 i.v. infusjon) hver 3. uke (inntil 6 sykluser) ± bevacizumab 15 mg/kg i.v. infusjon.
Primære endepunkter	• Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver • Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	• Objektiv responsrate (ORR) • Responsvarighet (DOR) • Sikkerhet • Helserelatert livskvalitet (HRQoL)
Observasjonstid	Endelig analyse: median 39,1 mnd
Datakutt	Endelig analyse: 03.10.2022

CPS: combined positive score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; AUC: areal under kurven.



Figur 1. Skjematisk oversikt over KN826. Kilde: MSD

1.2 Resultater

1.2.1 Pasientpopulasjon

En oversikt over pasientkarakteristikker ved inklusjon i KN826 for populasjonen med PD-L1 CPS ≥ 1 er vist i Tabell 2. De medisinske fagekspertene har vurdert studiepopulasjonen sammenlignet med norsk klinisk praksis, og mener at den i all hovedsak gjenspeiler norske forhold når det gjelder karakteristikker som kan ha betydning for prognose og/eller effekt. De påpeker imidlertid at det kan være aktuelt å behandle en større andel pasienter i ECOG-stadium 2, og disse pasientene har generelt en dårligere prognose sammenlignet med lavere ECOG-stadier.

Tabell 2. Oversikt over pasientkarakteristikker ved inklusjon i KN826, populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1. Kilde: MSD.

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		**Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)**		**Total (n=548)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Age (Years)						
< 50	123	(45.1)	124	(45.1)	247	(45.1)
50 to 64	109	(39.9)	105	(38.2)	214	(39.1)
65 to 74	32	(11.7)	37	(13.5)	69	(12.6)
≥ 75	9	(3.3)	9	(3.3)	18	(3.3)
Mean	51.2		50.7		51.0	
SD	12.0		12.6		12.3	
Median	51.0	-	51.0	-	51.0	-

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)		Total (n=548)	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Range	25 to 82	-	22 to 78	-	22 to 82	-
Geographic region						
Asia Pacific	54	(19.8)	38	(13.8)	92	(16.8)
EU/EMEA	91	(33.3)	98	(35.6)	189	(34.5)
North America	35	(12.8)	38	(13.8)	73	(13.3)
Latin America	93	(34.1)	101	(36.7)	194	(35.4)
ECOG PS						
0	160	(58.6)	148	(53.8)	308	(56.2)
1	111	(40.7)	127	(46.2)	238	(43.4)
2	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Missing	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stage at initial diagnosis [b]						
I	55	(20.1)	48	(17.5)	103	(18.8)
II	76	(27.8)	85	(30.9)	161	(29.4)
III	5	(1.8)	7	(2.5)	12	(2.2)
IIIA	4	(1.5)	7	(2.5)	11	(2.0)
IIIB	41	(15.0)	37	(13.5)	78	(14.2)
IVA	6	(2.2)	3	(1.1)	9	(1.6)
IVB	86	(31.5)	88	(32.0)	174	(31.8)
Disease status at study entry						
Metastatic [c]	56	(20.5)	59	(21.5)	115	(21.0)
Persistent or recurrent with distant metastases	170	(62.3)	156	(56.7)	326	(59.5)
Persistent or recurrent without distant metastases	47	(17.2)	60	(21.8)	107	(19.5)
Histology of subtype						
Adenocarcinoma	47	(17.2)	66	(24.0)	113	(20.6)
Adenosquamous/Both – squamous and adenocarcinoma	13	(4.8)	12	(4.4)	25	(4.6)
Epidermoid carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Undifferentiated carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Squamous cell carcinoma	211	(77.3)	197	(71.6)	408	(74.5)
Bevacizumab use						
Yes	175	(64.1)	171	(62.2)	346	(63.1)
No	98	(35.9)	104	(37.8)	202	(36.9)

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)		Total (n=548)	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
PD-L1 status						
1≤ CPS <10	115	(42.1)	116	(42.2)	231	(42.2)
CPS ≥10	158	(57.9)	159	(57.8)	317	(57.8)
Prior therapy						
CRT and Surgery	43	(15.8)	48	(17.5)	91	(16.6)
Radiation and Surgery	18	(6.6)	21	(7.6)	39	(7.1)
CRT only	112	(41.0)	103	(37.5)	215	(39.2)
Radiation only	28	(10.3)	21	(7.6)	49	(8.9)
Surgery only	16	(5.9)	23	(8.4)	39	(7.1)
None	56	(20.5)	59	(21.5)	115	(21.0)

Forkortelser: CPS, Combined Positive Score; CRT, chemoradiation; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EMEA, Europe, Middle East and Africa; EU, European Union; ITT, intention to treat; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Note: a Patients in France cannot report race by law.
b Stage at Initial Diagnosis determined using FIGO 2009/ NCCN 2017 criteria. The 2009 version of the TNM and FIGO Staging of Cervical Cancer was the latest version available at the time of KN826 SAP development.
c Metastatic includes patients with para-aortic lymph node involvement. These patients are the patients diagnosed with stage IVB disease and enter the study without any prior treatment for their cervical cancer.

Data cut-off: October 3, 2022

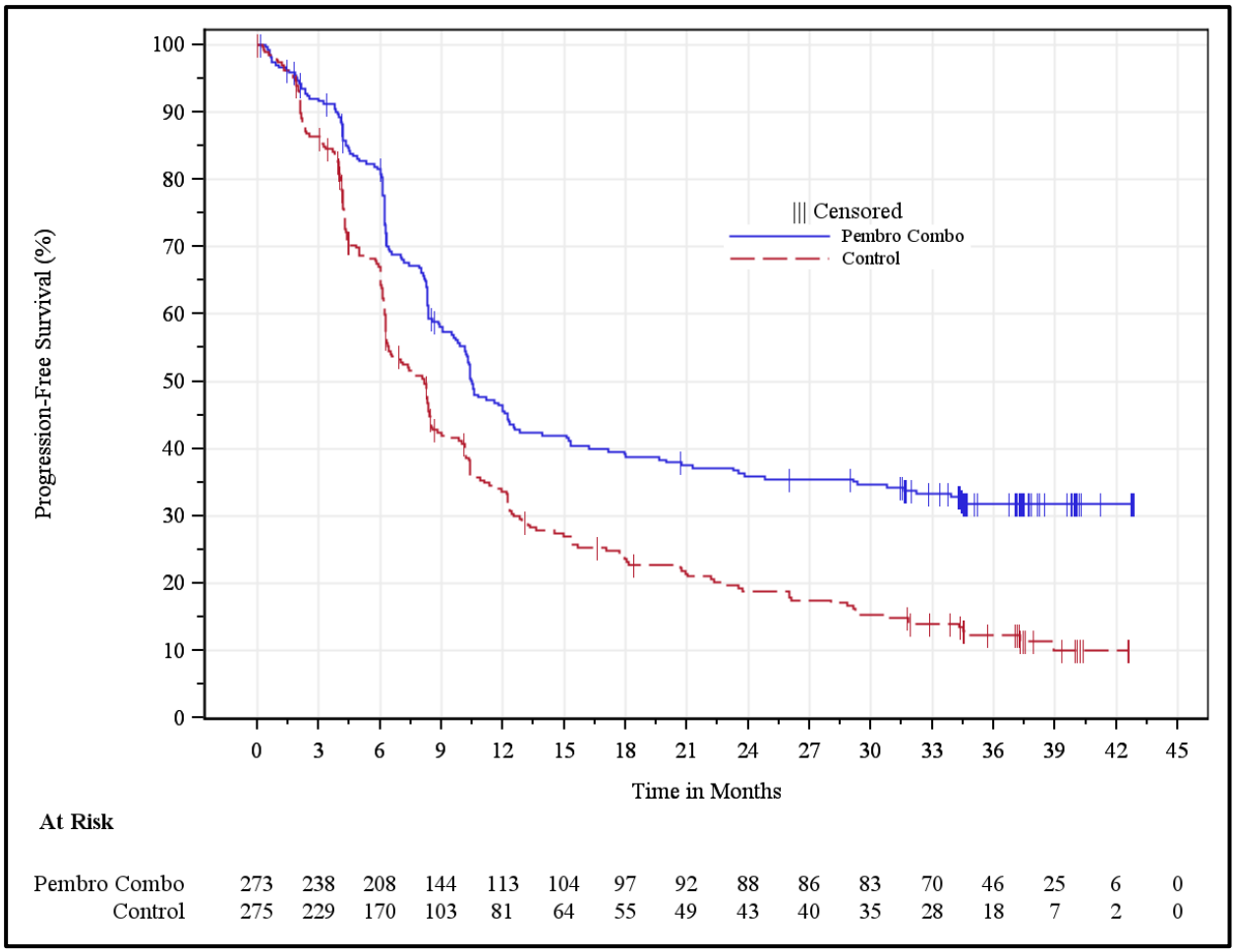
Kilde: MSD

1.2.2 Effekt

Alle resultater som gjengis er for populasjonen med CPS ≥ 1 %. Denne subgruppen utgjorde 548 av totalt 617 randomiserte pasienter (89 %). Median observasjonstid ved endelig analyse (datakutt 03.10.2022) var 39,1 mnd.

1.2.2.1 PFS

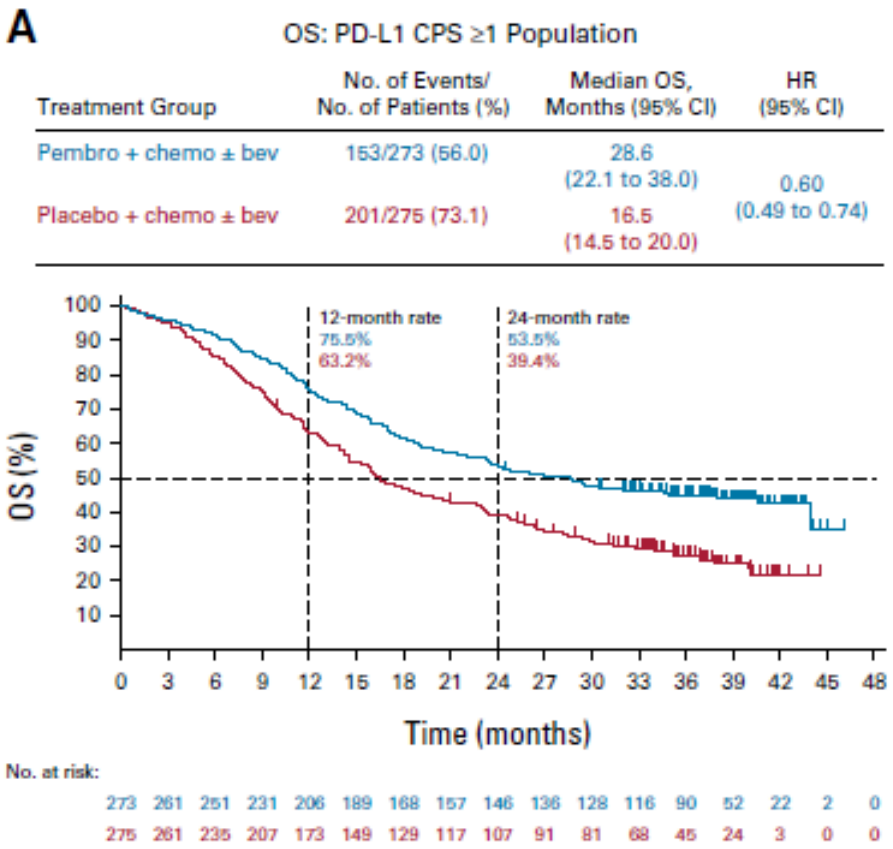
Progresjonsfri overlevelse (PFS) var et koprimært endepunkt i KN826. Ved endelig analyse var median PFS 10,5 mnd. (95 % KI 9,7 – 12,3) i pembrolizumab-armen, og 8,2 mnd. (95 % KI 6,3 – 8,5) i placebo-armen, HR 0,58 (95 % KI 0,47 – 0,71). Kaplan-Meier kurver over PFS i KN826 vises i Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier kurver over PFS i KN826 ved endelig analyse, populasjon med CPS ≥ 1. Kilde: MSD

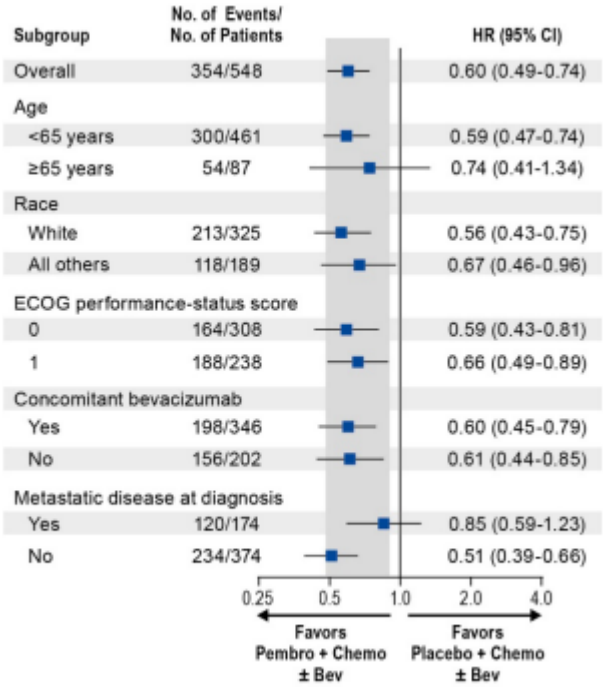
1.2.2.2 OS

Det andre primære endepunktet i KN826 var totaloverlevelse, OS. Ved endelig analyse var median OS 28,6 mnd. (95 % KI 22,1 – 38,0) i pembrolizumab-armen, mot 16,5 mnd. (95 % KI 14,5 – 20,0) i placebo-armen, HR 0,60 (95 % KI 0,49 – 0,74).



Figur 3. Kaplan-Meier kurver over OS i KN826 ved endelig analyse, populasjon med CPS ≥ 1. Kilde: (7)

Prespesifiserte subgruppeanalyser viste relativt konsistent effekt i de ulike subgruppene, men det var tendens til dårligere relativ effekt på overlevelse hos pasienter som hadde metastatisk sykdom ved første diagnose sammenlignet med pasienter som ikke hadde metastatisk sykdom ved første diagnose (Figur 4).



Figur 4. Forestdiagram over OS i protokollspesifiserte subgrupper, populasjon med PD-L1 CPS ≥ 1. Kilde: (7)

1.2.2.3 Objektive responser

Det var høyere responsrater i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med placebo i KN826: 68,5 % mot 50,9 %. Andelen komplette responser (CR) var også høyere med pembrolizumab; henholdsvis 22,7 % mot 13,1 %, så vel som andelen med partiell respons (PR); henholdsvis 45,4 % mot 37,1 %. Varigheten av respons var også lenger i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med placebo, se Tabell 3.

Tabell 3. Responser og responsvarighet i KN826 basert på utprøvers vurdering, pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1. Kilde: (7)

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=273)		**Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (n=275)**	
	n	**% (95% KI)**	**n**	**% (95% KI)**
Objektive responser (ORR: CR + PR)	**187**	**68,5 (62.6,74.0)**	**140**	**50,9 (44.8,57.0)**
Komplett respons (CR)	70	25,6	40	14,5
Partiell respons (PR)	117	42,9	100	36,4
Stabil sykdom (SD)	57	20,9	86	31,3
Progressiv sykdom (PD)	9	3,3	29	10,5
Ikke vurdert	19	7,0	18	6,5
Responsvarighet (DOR*), måneder, median (område)	19,2 (1,3+ - 40,9+)		10,4 (1,5+ - 40,7+)	
DOR ≥ 12 måneder	98	55,9	57	45,3
DOR ≥ 24 måneder	81	47,8	36	29,8

*+ indikerer at det ikke var tegn til progresjon ved siste vurdering.

1.2.3 Livskvalitet

Pasientrapporterte utfall som ble målt i KN826 var blant annet EQ-5D-5L, EQ-VAS, og EORTC QLQ-C30. Dette er standardiserte spørreskjemaer som måler ulike aspekter av helserelatert livskvalitet hos pasientene. Helserelatert livskvalitet ble målt hos pasienter som mottok minst én dose studiemedisin og som svarte på minst ett skjema. Ved datakutt gjaldt dette 256 pasienter i pembrolizumab-armen, og 264 pasienter i placebo-armen. Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom studiearmene (8).

1.2.4 Sikkerhet

En oppsummering over uønskede medisinske hendelser i KN826 for pasienter behandlet med pembrolizumab eller placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab ved endelig analyse vises i Tabell 4. Data vises for pasienter som mottok minst én dose studiemedisin, uavhengig av PD-L1 status.

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunmedierte bivirkninger. En oversikt over potensielt immunmedierte uønskede medisinske hendelser i KN826 vises i Tabell 5.

Tabell 4. Oppsummering av uønskede medisinske hendelser i KN826, uavhengig av PD-L1-uttrykk. Kilde: MSD

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (N=307)	**Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (N=309)**
Patients in population, n (%)		

	Pembrolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab (N=307)	Placebo + Chemotherapy ± Bevacizumab (N=309)
with ≥1 AE	305 (99.3)	307 (99.4)
with Grade 3-5 AE	253 (82.4)	233 (75.4)
with TRAE	298 (97.1)	300 (97.1)
with Grade 3-5 TRAE	212 (69.1)	201 (65.0)
with SAEs	157 (51.1)	132 (42.7)
with serious TRAE	94 (30.6)	73 (23.6)
who died due to TRAE	2 (0.7)	4 (1.3)
discontinued due to TRAE	102 (33.2)	77 (24.9)

AE: uønsket medisinsk hendelse; TRAE: behandlingsrelatert uønsket medisinsk hendelse; SAE: Alvorlig uønsket medisinsk hendelse

Tabell 5. Potensielt immunmedierte uønskede hendelser i KN826, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng med studielegemiddel. Hendelser som oppsto under eller inntil 30 dager etter avsluttet behandling vises (for alvorlige hendelser gjelder inntil 90 dager etter avsluttet behandling, eller inntil 30 dager dersom pasienten startet opp ny anticancer-behandling). Data vises for pasienter som mottok minst én dose studiemedisin, uavhengig av PD-L1 status. Kilde: (7)

Event	Pembrolizumab–chemotherapy (N=307)		Placebo–chemotherapy (N=309)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
	number of patients (%)			
Any event	106 (34.5)	37 (12.1)†	51 (16.5)	9 (2.9)‡
Hypothyroidism	59 (19.2)	3 (1.0)	31 (10.0)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	26 (8.5)	0	10 (3.2)	1 (0.3)
Colitis	16 (5.2)	5 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
Severe skin reactions	14 (4.6)	12 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Thyroiditis	11 (3.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	0
Pneumonitis	7 (2.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0
Hepatitis	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
Pancreatitis	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0
Myositis	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Nephritis	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
Vasculitis	2 (0.7)	0	0	0
Cholangitis sclerosing	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Encephalitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hypophysitis	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

† 2 av hendelsene var grad 5 (død): encefalitt og pankreatitt. ‡Ingen grad 5 hendelser.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

Tabell 6 Legemiddelpriser, intervensjon og komparator.

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Paknings-størrelse	Kostnad per pakning (AUP uten mva.)	Kostnad per mg (AUP uten mva.)
Pembrolizumab	585359	25 mg/ml	4 ml	32 625,44	326,25
Paklitaksel	389475	6 mg/ml	50 ml	10 232,32	34,01
Cisplatin	548680	1 mg/ml	100 ml	337,04	3,37
Karboplatin	427801	10 mg/ml	5 ml	274,72	5,49
Bevacizumab	82836	25 mg/ml	4 ml	2 566,32	25,66

Dosering
Med unntak av pembrolizumab, som gis i en fast dose på 200 mg hver 3. uke, er dosering av legemidlene i intervensjon og komparator i Keynote 826 basert på vekt og kroppsoverflate. Variasjon i disse parameterne har liten betydning for totale legemiddelkostnader. DMP har ikke validert disse for norske forhold, men legger til grunn en gjennomsnittlig vekt på 64,7 kg og en kroppsoverflate på 1,70 m^2 som i studien. Dosering av hvert legemiddel samt maksimalt antall administrasjoner er vist i tabellen nedenfor. De rekrutterte medisinske fagekspertene, bekrefter at doseregimene gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Oversikt over dosering av relevante legemidler for kostnadsanalysen.

Legemiddel	Doseringsgrunnlag	Dose per administrasjon	Frekvens	Antall administrasjoner
Pembrolizumab	Fast dose	200 mg	Hver tredje uke (Q3W)	Maksimalt 35 (ca. 2 år)
Cisplatin	Kroppsoverflate (mg/m^2)	50 mg/m^2	Hver tredje uke (Q3W)	Opptil 6
Carboplatin	AUC (Area Under Curve)	AUC 5	Hver tredje uke (Q3W)	Opptil 6
Paklitaksel	Kroppsoverflate (mg/m^2)	175 mg/m^2	Hver tredje uke (Q3W)	Opptil 6
Bevacizumab	Kroppsvekt (mg/kg)	15 mg/kg	Hver tredje uke (Q3W)	Inntil progresjon

2.2 Totale kostnader for et behandlingsløp

Legemiddelkostnadene knyttet til pasientforløp for intervensjon og komparator er hentet fra MSD sin helseøkonomiske modell. Intervensjonen består av behandling med pembrolizumab + kjemoterapi mens komparator er kjemoterapi alene. Modellen forutsetter at henholdsvis 27,7 % og 39,2 % av pasientene går videre til aktiv påfølgende behandling i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Disse er forutsatt å få bevacizumab, karboplatin, cisplatin eller gemcitabin. MSD antar at en liten andel i komparatorarmen får cemiplimab. DMP antar imidlertid at alle pasienter som går videre til påfølgende behandling i komparatorarmen får cemiplimab

Kostnadene for et pasientforløp er anslått til NOK 1 379 000 og NOK 407 000 (udiskontert, AUP uten mva.) i henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen. Kostnadene forbundet med pembrolizumab + kjemoterapi utgjør NOK 1 364 000, hvorav NOK 1 218 000 er knyttet til pembrolizumab alene (AUP uten mva.). Basert på Keynote 826-studien er det i modellen beregnet at en gjennomsnittspasient får 18,68 administrasjoner med pembrolizumab + kjemoterapi, som tilsvarer en behandlingstid på 56 uker. Kostnadene for kjemoterapi i komparator er anslått til NOK 152 000 (AUP uten mva.). Kostnadene for påfølgende behandling er beregnet til henholdsvis NOK 19 000 og NOK 319 000 i intervensjonsarmen og komparatorarmen.

Inkludert mva. blir de samlede legemiddelkostnadene NOK 1 724 000 i intervensjonsarmen og NOK 509 000 i komparatorarmen. Anslagene er som nevnt basert på beregninger i MSD sin modell, som ikke er vurdert av DMP slik praksis er i en metodevurdering med helseøkonomisk analyse. Behandlingstiden for pembrolizumab er en viktig variabel i beregningene, men DMP legger til grunn at denne er basert på Keynote 826-studien og dermed sannsynligvis i overenstemmelse med norsk klinisk praksis. Det er imidlertid noe usikkerhet knyttet til andel som går videre til påfølgende behandling, særlig i intervensjonsarmen. Dette har sannsynligvis begrenset betydning for kostnadsdifferansen mellom intervensjon og komparator.

2.3 Budsjettkonsekvenser

Selv om pembrolizumab har gruppeunntak for den aktuelle indikasjonen, tar budsjettanalysen utgangspunkt i en situasjon der legemiddelet ikke er finansiert og budsjettvirkningen er beregnet ut fra dette. DMP har i sin budsjettberegning tatt utgangspunkt i innsendt budsjettmodell fra MSD, som delvis baserer seg på beregninger av gjennomsnittlig kostnad per pasient i intervensjon og komparator over de neste fem år. MSD forventer i sin budsjettberegning at antall pasienter som er aktuelle for behandling per år vil gå ned fra 30 til 26 i løpet av de neste 5 årene. Firmaet forventer videre en markedsandel på 85 %. Etter konsultasjon med de medisinske fagekspertene finner DMP grunn til å anta at antall pasienter årlig ligger et sted mellom 70 og 100. De bekrefter at det forventes synkende insidens, som hovedsakelig kan tilskrives HPV-vaksinasjon og screeningprogram, og mener det er rimelig å anta en reduksjon i insidensen på 1-2 pasienter per år. DMP har lagt til grunn 85 pasienter i 2026 (tilsvarende 77 pasienter i 2030), og en markedsandel på 100 % i sine beregninger. DMP har, med utgangspunkt i disse forutsetningene, beregnet budsjettvirkninger for de regionale helseforetakene, der kun legemiddelkostnader for intervensjon, komparator og påfølgende behandling er tatt med. Budsjettvirkningen for RHFene anslås til å gå ned fra ca.110 MNOK til ca. 93 MNOK over de neste fem årene. Beregningene er forenklet og beheftet med usikkerhet.

Tabell 8. Budsjettvirkninger for de regionale helseforetakene, kun legemiddelkostnader, maksimal AUP inkludert mva.

	2026	2027	2028	2029	2030
Pembrolizumab blir innført	146 044 550	142 887 243	139 578 419	136 219 046	132 789 651
Pembrolizumab blir ikke innført	35 735 597	39 816 616	40 766 604	40 488 906	39 470 368

Budsjettvirkning av anbefalingen	**110 308 953**	**103 070 628**	**98 811 815**	**95 730 140**	**93 319 283**

Pembrolizumab har konfidensiell rabattert pris. Et budsjett med rabattert, konfidensiell pris vil komme frem i et separat dokument som DMP oversender til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Referanser

1. Medicinrådet Danmark. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi 2023 [Available from: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-kombination-med-kemoterapi-livmoderhalskraeft.
2. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer 2023 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta939.
3. Scottish Medicine Consortium. pembrolizumab (Keytruda) 2023 [Available from: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-cc-full-smc2501/.
4. Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. pembrolizumab 2022 [Available from: https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-6.
5. Folkehelseinstituttet Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. . 2025.
6. Tewari KS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-55.
7. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol. 2023;41(36):5505-11.
8. Monk BJ TK, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Salman P, Yañez E, Gümüş M, de Mendoza MO, Samouëlian V,. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2023;Apr 1; 24(4):392-402.

Vedlegg 1:

Tabell 9. Fordeling av legemidler samt gjennomsnittlig behandlingstid i påfølgende behandling

Legemiddel	Fordeling	Gjennomsnittlig behandlingstid, dager
Bevacizumab	4,5 % (intervesnjon)	340,9
Karboplatin	14,1 % (intervensjon)	161
Cisplatin	6,1 % (intervensjon)	55,1
Gemcitabin	3,1 % (intervensjon)	96,7
Cemiplimab	100,0 % (komparator)	322

Tabell 10. Legemiddelpriser, påfølgende behandling

Legemiddel	Unit drug costs			
	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Kostnad per pakning NOK (AUP uten mva.)
Gemcitabin	087740	100 mg/ml	2 ml	310,16
Cemiplimab	371169	50 mg/ml	7 ml	53 179,28

Vedlegg 2: 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 rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. 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 3: Kommentarer fra produsent

Oslo, 05.09.2025

Vi viser til metodevurderingens konklusjoner og støtter fagekspertenes vurdering av pembrolizumab- + kjemoterapi, med eller uten bevacizumab som standard førstelinjebehandling. Det er positivt at de medisinske fagekspertene vurderer pembrolizumab-kombinasjonen som viktig for den aktuelle pasientgruppen, og at de fremhever tiltakets kliniske betydning. Vi legger særlig vekt på ekspertenes vurdering av vedvarende og klinisk relevante gevinster i både progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) dokumentert i den kliniske studien KN826, og støtter derfor anbefalingen om at behandlingen videreføres i norsk klinisk praksis.

Vi stiller oss undrende til at cemiplimab vurderes som alternativ ved progresjon dersom pembrolizumab-kombinasjonen ikke permanent innføres. Å utsette innføring av immunterapi til etter at pasienten måtte progrediere på kjemoterapi fører til tapt tid uten immunterapi, øker risikoen for klinisk forverring og kan redusere effekten av senere immunbehandling.

MSD har i løpet av saksbehandlingen bedt DMP om å gå bort ifra opprinnelig innsendte anslag for antall pasienter og istedenfor legge til grunn tall fra Norsk pasientregister. Vi kan imidlertid ikke se at dette er med som underlag til beslutningstakere. Antallet nye pasienter fra NPR var hhv. 43 og 39 i 2023 og 2024 (pasienter med C53 livmorhalskreft som diagnose og som innenfor de siste 12 månedene ikke er behandlet med samme medikament). Et anslag som er det dobbelte av det som kan leses fra faktiske data virker som en overestimering for denne pasientgruppen, gitt utbredt enighet om at dette er standard førstelinjebehandling.

DMP har også mottatt en helseøkonomisk modell. Konklusjonen fra modellen tilsier at tiltaket er godt innenfor det som regnes kostnadseffektiv behandling, gitt sykdommens svært høye alvorlighet. Ut ifra modellen vil pasientene i gjennomsnitt vinne 2 gode leveår på behandling med pembrolizumab + kjemoterapi, med eller uten bevacizumab.

Med vennlig hilsen

Søren Toksvig Klitkou
MSD (Norge) AS