

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pembrolizumab (Keytruda)

Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.

ID2022_137

23.02.2024

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, nyemetoder.no.

Direktoratet for medisinske produkters (DMPs) rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra DMP vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

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

Sammendrag

Metode

Dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har oppsummert effekt, sikkerhet, alvorlighet/prognosetap, ressursbruk og budsjettkonsekvenser ved innføring av metoden, i tråd med oppdatert bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD, den Europeiske vurderingen av indikasjonsutvidelsen (EPAR), samt innspill fra norske medisinske fageksperter.

Denne rapporten bruker data fra Kreftregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er DMPs ansvar, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Kreftregisteret.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_137: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet, alvorlighet / prognosetap, ressursbruk og budsjettkonsekvenser (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	MSD
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med stadium IIB- eller IIC-melanom og som har gjennomgått fullstendig reseksjon.
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)- reseptor, og derved blokkerer interaksjon med denne. Enkelte krefttyper produserer et protein som binder seg til PD-1 for å skru av aktiviteten til enkelte celler i immunsystemet, og dermed hindre dem i å angripe kreftcellene. Ved å

	blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreftcellene fra å skru av disse immuncellene, og øker dermed immunsystemets evne til å drepe kreftcellene.
Dosering	Anbefalt dose hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Anbefalt dose hos pasienter i alderen 12 år og eldre med melanom er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Ved adjuvant behandling av melanom skal pembrolizumab gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på pembrolizumab. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp.
Kommentar	- MSD har levert en kostnad-per-QALY-analyse som er basert på udokumenterte antakelser om overlevelsesgevinst av å behandle med pembrolizumab. DMP mener at det ikke er presentert data som er tilstrekkelig for beregning av en troverdig IKER fra en slik analyse, og har vurdert at oppdraget best kan svares ut ved en vurdering uten helseøkonomisk analyse som belyser prioriteringskriteriene sett i kontekst med adjuvant behandling ved stadium III melanom, hvor pembrolizumab har fått betinget innføring i påvente av valide overlevelsesdata. Bestillerforum endret oppdraget 23.10.2023 fra kostnad-nytte vurdering (løp C) til forenklet metodevurdering (løp D). - Aktuell indikasjon inkluderer barn fra 12 års alder. Melanom hos barn er en svært sjelden tilstand, og det antas at svært få ungdommer over 12 år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab ved aktuell indikasjon. Det vil antakelig ikke være betydningsfulle budsjettmessige konsekvenser forbundet med denne aldersgruppen. DMP har derfor valgt å ikke omtale denne aldersgruppen videre i denne rapporten.

Sykdom

Melanom stadium IIB og IIC	
Om sykdommen	Melanom i hud er den alvorligste formen for hudkreft og er blant kreftformene som øker mest i Norge. Svulster i stadium II er tykkere enn ved stadium I og kan ha sårdannelse, men det er ikke påvist lymfeknutemetastaser (som ved stadium III) eller fjernmetastaser (som ved stadium IV). Melanom i stadium IIB defineres ved svulsttykkelse på mellom 2-4 mm med sårdannelse, eller over 4 mm uten sårdannelse. I stadium IIC er svulsten over 4 mm tykk med sårdannelse.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 200 pasienter årlig. Anslaget er usikkert.
Behandling i norsk klinisk praksis	Inntil nylig mottok ikke pasienter med fullstendig resektert melanom i stadium IIB/IIC medikamentell behandling i norsk klinisk praksis. Overvåking med regelmessige kontroller for å oppdage eventuelle residiv var standard. Kort tid før ferdigstilling av denne rapporten, ble nivolumab (Opdivo) meldt inn i «forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», og ble innført som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC 12. februar 2024.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Hensikten med adjuvant behandling med pembrolizumab ved melanom i stadium IIB og IIC, er å ytterligere redusere risikoen for tilbakefall og død etter fullstendig reseksjon av svulsten. Adjuvant medikamentell behandling er per i dag ikke anbefalt ved stadium II melanom, men er betinget innført ved stadium III og stadium IV. Nivolumab (Opdivo) ble nylig innført gjennom ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC. I utgangspunktet er risikoen for tilbakefall ved stadium IIB/C melanom lavere enn ved stadium III melanom totalt sett. Tilbakefallsrisikoen ved stadium IIC er imidlertid høyere enn ved stadium IIB, og er sammenlignbar med stadium IIB, hvor adjuvant behandling ofte gis. IIB har omtrent lik tilbakefallsrisiko som IIIA, hvor behandling oftest unngås.

Den pivotale kliniske studien som lå til grunn ved vurdering av indikasjonsutvidelsen for pembrolizumab var KeyNote-716 (KN-716): en fase III, dobbeltblindet (del 1), randomisert, internasjonal multisenterstudie

i 2 deler av adjuvant pembrolizumab sammenlignet med placebo ved fullstendig resektert stadium IIB/C melanom. Del 1 foregår blindet frem til progresjon, mens del 2 gjøres åpen og undersøker cross-over/re-behandling med pembrolizumab ved tilbakefall/metastaser. Kun resultater fra del 1 er tilgjengelige og ligger til grunn for denne metodevurderingen.

Resultatene fra KN-716 viser at adjuvant pembrolizumab reduserer risikoen for tilbakefall (RFS) og fjernmetastaser (DMFS) ved stadium IIB/IIC melanom. Hasardratio (HR) for hele populasjonen (ITT) var 0,62 (95 % KI: 0,49 – 0,79) for RFS og 0,59 (95 % KI: 0,44- 0,79) for DMFS ved 3-årsanalysen. HR ser ut til å være nokså lik ved stadium IIB som ved stadium IIC for begge endepunktene, men det bemerkes at studien ikke var designet for å oppdage forskjeller mellom substadier. Data for RFS og DMFS vurderes å være relativt modne. OS-resultater foreligger ikke.

Bivirkninger av pembrolizumab i KN-716 var omtrent som tidligere kjent ved adjuvant bruk. DMP bemerker likevel at en relativt stor andel av pasientene fikk immunrelaterte bivirkninger av pembrolizumab som krevde hormonbehandling (18,6 % i KN-716). Norske kliniske fageksperter som DMP har diskutert med, mener at pasienter generelt tåler behandling med pembrolizumab godt. De mener også at det kan se ut som at eldre pasienter opplever mindre immunrelaterte bivirkninger enn yngre. DMP mener at bivirkningsbyrden er vesentlig å ta i betraktning ved relevant indikasjon, hvor de fleste pasientene i utgangspunktet er kurert av sin sykdom etter kirurgi, og det må antas at de fleste pasientene ikke vil oppleve nytte av behandlingen i form av å forhindre tilbakefall av sykdommen.

Pasienter som diagnostiseres med stadium IIB/C melanom forventes å være eldre i norsk klinisk praksis enn i Keynote-716. I Norge var median alder ved diagnose av melanom i stadium IIB/IIC 78 år i perioden 2020-2022, det vil si nesten 20 år eldre enn pasientene i studien hvor median alder var 60 år. Norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, antar at snittalderen for behandling vil være noe lavere enn det som ses i norske insidenstall, men høyere enn i studien KN-715.

Ifølge de kliniske ekspertene er metoden sterkt ønsket ved stadium IIC. Det er mindre behov ved stadium IIB på grunn av bedre prognose. Pasienter med ECOG funksjonsstatus 0-1 er mest aktuelle for adjuvant behandling. Alder er ikke et absolutt kriterium, men adjuvant behandling vil antakelig sjelden gis til pasienter over 80 år.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Antatte legemiddelkostnader per pasient som behandles med adjuvant pembrolizumab anslås til ca. NOK 1 100 000 (maksimal AUP uten mva.). Dette er legemiddelkostnaden for 10 måneders behandling, som var median behandlingstid i studien KN-716.

Legemiddelkostnadene vil komme i tillegg til dagens standardbehandling, som er aktiv oppfølging med kontroller. Innføring av metoden vil medføre et hyppigere kontrollopplegg for pasientene i tiden de står på behandling.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en metodevurdering uten validering av firmas helseøkonomiske modell og inputdata, har DMP ikke utført kvantitative alvorlighetsberegninger med estimering av absolutt prognosetap (APT).

Melanom stadium IIB

Prognosen ved stadium IIB melanom fremstår som sammenlignbar med prognosen ved melanom i stadium IIIA. Imidlertid er *prognosetapet* på gruppenivå ved stadium IIB sannsynligvis lavere enn ved stadium IIIA, fordi pasientgruppen i Norge er eldre ved diagnosetidspunktet enn ved diagnose av stadium IIIA. Betinget innføring av adjuvant pembrolizumab til melanom i stadium III inkluderer stadium IIIA, men behandling gis bare unntaksvis til denne subgruppen, siden substadium IIIA har bedre prognose enn øvrige stadium III melanom.

Melanom stadium IIC

Prognosen ved stadium IIC ser ut til å ligne på prognosen ved stadium IIIB, og ser ut til å være dårligere enn ved stadium IIB. Imidlertid er snittalder ved diagnose av stadium IIC melanom i Norge vesentlig høyere enn ved stadium III. *Prognosetapet* ved stadium IIC er derfor sannsynligvis relativt lavt på gruppenivå. Det vil imidlertid være et betydelig høyere prognosetap for personer som er yngre ved diagnosetidspunktet, og for disse personene så vil antakelig prognosetapet ligne på stadium IIIB, hvor adjuvant behandling ofte gis.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved adjuvant behandling av stadium IIB/C melanom vil være inntil ca. 270 000 000 NOK per år basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Keynote-716 er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for RFS og DMFS fra studien. Imidlertid foreligger ikke resultater for OS ennå. Etter det DMP kjenner til, finnes det foreløpig ikke tilstrekkelige data som kan validere at RFS eller DMFS kan brukes som surrogat for OS i studier av immunterapi ved adjuvant behandling av melanom. Mangel på data på en eventuell overlevelsesegevinst av behandlingen introduserer stor usikkerhet for vurdering av kostnadseffektiviteten og er utslagsgivende for at DMP ikke kan kvantifisere denne. Firma anslår at OS

data ikke vil foreligge før om ca. 5-10 år. Det forblir dermed, i likhet som ved stadium III melanom, uvisst om det er en overlevelsesfordel av å starte med adjuvant behandling til disse pasientene, fremfor å reservere behandling til andelen som opplever å få tilbakefall senere. Med dagens kunnskap kan man ikke forutsi hvilke pasienter som vil ha nytte av behandlingen. De fleste pasientene med stadium IIB/C melanom blir kurert av kirurgi alene: placeboarmen viser at 65 % er tilbakefallsfrie etter 3 år, og 75 % er frie for fjernmetastaser. De fleste pasientene vil dermed behandles unødig med de negative konsekvenser det har i form av risiko for bivirkninger og behandlingsbyrde for pasienter og helsevesen.

Det er usikkerheter rundt budsjettberegningene som hovedsakelig skyldes at pasientestimatet er usikkert, og at kostnader knyttet til påfølgende behandling ikke er tatt med i beregningene.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	13
1.1 Problemstilling	13
1.2 Melanom stadium IIB og IIC	14
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	18
1.4 Pasientgrunnlag	20
1.5 Behandling av melanom i stadium IIB /IIC.....	21
1.5.1 Behandling med pembrolizumab	21
1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	22
1.5.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet.....	23
1.5.4 Komparator	24
2 KLINISK DOKUMENTASJON	25
2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	25
2.2 PICO	27
2.2.1 Pasientpopulasjon	27
2.2.2 Intervensjon.....	27

2.2.3	Komparator	28
2.2.4	Utfallsmål	28
2.3	Hovedresultater fra KN-716	29
2.3.1	Effektresultater.....	31
2.3.2	Helserelatert livskvalitet, HRQoL.....	35
2.3.3	Uønskede medisinske hendelser	36
3	VURDERINGER I ANDRE LAND.....	39
3.1	Danmark	39
3.2	Sverige	39
3.3	Storbritannia.....	40
3.4	Canada.....	40
4	KOSTNADER OG BUDSJETTKONSEKVENSER.....	42
4.1	Legemiddelkostnader for intervensjonen.....	42
4.2	Budsjettkonsekvenser	42
	REFERANSER	44
	APPENDIKS 1 LOGG	46
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	48

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CFS	<i>Cancer-free survival</i> ; kreftspesifikk overlevelse
DMFS	<i>Distant metastasis-free survival</i> ; Fjernmetastasefri overlevelse
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
HR	Hasardratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IKR	Interkvartil rekkevidde
KR	Komplett respons
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD	<i>Progressive disease</i> ; Progressiv sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RFS	<i>Relapse-free survival</i> ; tilbakefallsfri overlevelse

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). DMP har oppsummert effekt, sikkerhet, alvorlighet, prognosetap og ressursbruk ved bruk av Keytruda for bestilling ID2022_137 Pembrolizumab (Keytruda) – Indikasjon XXV: Adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC.

Bestilling: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet, alvorlighet/prognosetap, ressursbruk og budsjettkonsekvenser (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Melanom hos barn er en svært sjelden tilstand, og det antas at svært få ungdommer over 12 år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab ved aktuell indikasjon. Det vil antakelig ikke være betydningsfulle budsjettmessige konsekvenser forbundet med denne aldersgruppen. DMP har derfor valgt å ikke omtale denne aldersgruppen videre i denne rapporten. For en oppsummering av indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab til å gjelde ungdom 12 år og eldre i aktuell indikasjon, vises til oppdatert vurdering av sak ID2018_067 (1).

Oppdraget var opprinnelig bestilt som en hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi, men kliniske effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse, da data for totaloverlevelse (OS) fra den kliniske studien som ligger til grunn for effektestimatene i analysen foreløpig er svært umodne. Firma har 22.12.2022 sendt inn en kostnad-per-QALY analyse som er basert på udokumenterte antakelser om overlevelsesgevinst av pembrolizumab. DMP har ikke validert firmas innsendte helseøkonomiske modell.

DMP har tidligere gjennomført metodevurderinger for pembrolizumab til adjuvant behandling av melanom i *stadium III* (se sak ID2018_067 samt revurdering av samme), hvor det var samme utfordringer knyttet til umodne OS-data. Metoden ble besluttet midlertidig innført 26.08.2019, betinget av en revurdering når modne overlevelsesdata foreligger (forventes tilgjengelig i 2030). Det er for øvrig mange likhetstrekk mellom disse sakene, og det er derfor relevant å se til vurderingen for ID2018_067 i foreliggende metodevurdering. DMP har derfor trukket frem relevante momenter for å belyse disse sakene opp mot hverandre.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at adjuvant pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved stadium IIB/IIC melanom. Indikasjonsutvidelsen fikk markedsføringstillatelse 22.06.2022. Et lignende legemiddel (nivolumab) fikk nylig godkjent indikasjonsutvidelse til samme indikasjon. Denne metoden er bestilt av Bestillerforum 22.05.2023 for hurtig metodevurdering (se ID2023_055). Dokumentasjon for denne metodevurderingen ble mottatt av DMP, men oppdraget til DMP ble avbestilt 22.01.2024 da leverandør registrerte legemidlet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» 19.12.2023. Nivolumab (Opdivo) ble innført som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC 12. februar 2024. Konkurransbestemmelsene for gjeldende anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer angir at nivolumab og pembrolizumab vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling av adjuvant melanom (2).

1.2 Melanom stadium IIB og IIC

Melanom i hud er den alvorligste formen for hudkreft og er blant kreftformene som øker mest i Norge. Det er en betydelig økning på ca. 20 % i antall hudmelanom fra 2021 til 2022. I 2022 ble det registrert 3 202 nye tilfeller av hudmelanom, hvorav 10 % av pasientene var i stadium IIB eller IIC ved diagnose. Forekomsten er høyest og har økt mest i aldersgruppene ≥ 70 år, mens for yngre aldersgrupper er forekomsten stabil. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var 67 år for kvinner og 70 år for menn i 2022. (3) I perioden 2020-2022 var median alder (begge kjønn samlet) ved stadium IIB og IIC melanom henholdsvis 77 år og 80 år (kilde: datautlevering Kreftregisteret).

Melanom i hud deles opp i ulike stadier og substadier ved hjelp av det som kalles TNM-klassifikasjon. I dette systemet står T for tumor, og tallstørrelsen angir økende tumortykkelse. I stadium II er det ikke kjent spredning til lymfeknuter (N=0) eller fjernmetastaser (M=0), men svulsten er tykkere enn ved stadium I og kan ha sårdannelse (4). Melanom i stadium IIA er ikke inkludert i gjeldende indikasjon, og er derfor ikke videre omtalt i denne rapporten. Melanom i stadium IIB og IIC defineres som følger:

- **Stadium IIB**
 - T3b ($> 2,0$ - $4,0$ mm med sårdannelse) eller
 - T4a ($> 4,0$ mm uten sårdannelse)
- **Stadium IIC**
 - T4b ($> 4,0$ mm med sårdannelse)

Prognose for pasienter i Norge med melanom i stadium IIB og IIC

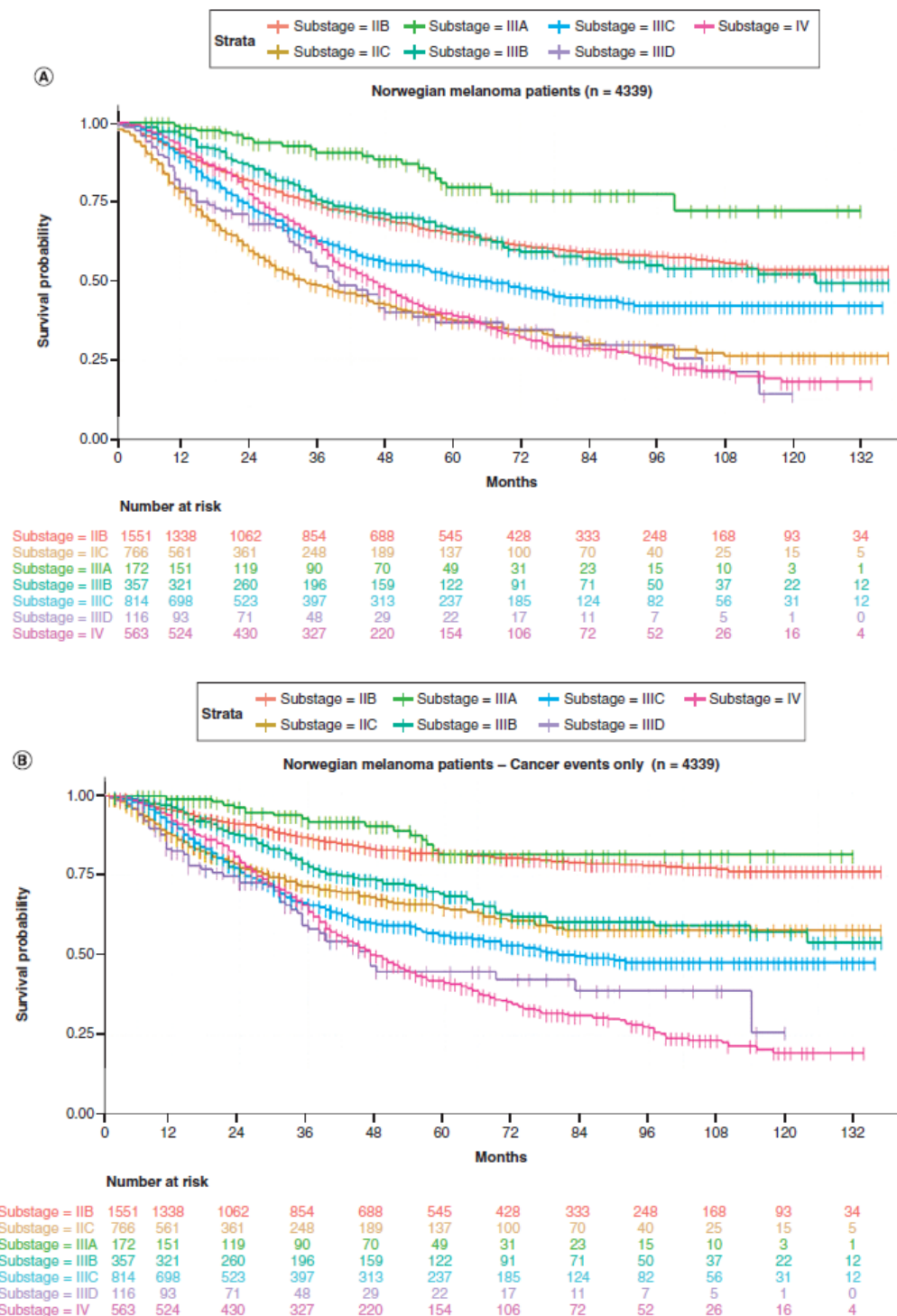
Fjerning av svulsten ved fullstendig reseksjon er i de fleste tilfeller kurativt for pasienter med melanom i ikke-metastatiske stadier (I-III), men en andel av pasientene vil likevel oppleve lokale tilbakefall eller fjernspredning. Generelt tilsier høyere (sub)stadium økt risiko for residiv (tilbakefall), metastaser og død. Norske data fra 2022 viser en relativ 5-års overlevelse* på 41 % for menn og 50% for kvinner ved påvist melanom med fjernmetastaser (3).

Detaljerte data over pasienter med melanom i Norge er tilgjengelig fra Kreftregisteret (3). Det er også nylig publisert en artikkel om utfall av melanom i stadium II-IV i Norge, basert på data fra melanomregisteret (5). Disse publikasjonene er brukt som grunnlag for beskrivelse av prognoser i denne metodevurderingen. For å sammenligne prognoser for melanom i stadium IIB og IIC med stadium III og IV, hvor adjuvant pembrolizumab er betinget innført, vises Kaplan-Meier kurver over totaloverlevelse (Figur 1 A), kreftspesifikk overlevelse (Figur 1B) og tilbakefallsfri overlevelse (Figur 2) ved ulike substadier i Norge i perioden 2008-2018.

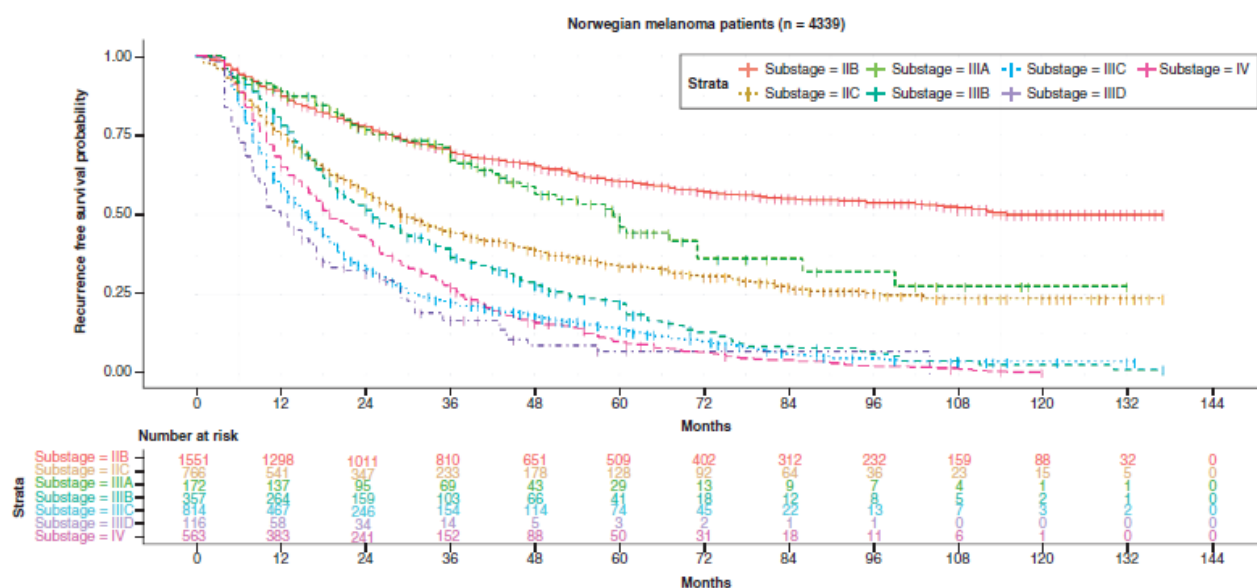
Ved 35,1 måneders oppfølgingstid var median overlevelse for substadium IIB ikke nådd, mens for stadium IIC var median overlevelse 34 (29,1 – 42) måneder. 3-års melanomspesifikk overlevelse for stadium IIB, IIC, IIIA og IIIB ble estimert til 86,8 %, 71,8 %, 92,8 % og 78,8 % (5).

3-års tilbakefallsfri overlevelse var omtrent lik for stadium IIB og IIIA (ca 70 %), og var 45 % ved stadium IIC i det norske materialet (5). I et amerikansk materiale opplevde henholdsvis omtrent 30 % og 50 % av pasienter med stadium IIB og IIC melanom tilbakefall (6). De fleste tilbakefall skjedde i løpet av de første 5 år etter diagnose. Dette er nokså sammenlignbart med norske data. I stadium IIB var omtrent 50 % av tilbakefallene lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 20 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser. For stadium IIC var denne fordelingen henholdsvis 30 %, 20 % og 50 % (4).

* Relativ overlevelse er overlevelse for den aktuelle pasientgruppen delt på forventet overlevelse i normalbefolkningen med tilsvarende sammensetning av alder og kjønn i samme periode.



Figur 1. Totaloverlevelse (OS) (A) og kreftspesifikk overlevelse (CFS)(B) for substadier av melanom i Norge (2008-2018). Kilde: (5)



Figur 2. Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) for substadier av melanom i Norge (2008 -2018) Kilde: (5)

DMPs kommentar til prognose

Kurvene over totaloverlevelse (Figur 1 A) inkluderer alle dødshendelser uansett årsak, mens kurvene over kreftspesifikk overlevelse (Figur 1 B) bare fanger dødsfall som skyldes melanom. Populasjonenes utgangsalder har innvirkning på endepunkter som inkluderer død uansett årsak (høyere alder er en selvstendig risikofaktor for død). Det er store forskjeller på utgangsalderen mellom subpopulasjonene i det norske materialet: pasienter i substadium IIB og IIC var vesentlig eldre ved diagnose sammenlignet med stadier III og IV (se Tabell 2). Kreftspesifikk overlevelse kan derfor være bedre egnet enn totaloverlevelse til å sammenligne sykdomsbyrde mellom substadier i dette tilfellet. Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) er et komposittendepunkt som vanligvis inneholder hendelser av tilbakefall eller død (uansett årsak). Diagnosealder vil påvirke også dette endepunktet, men sannsynligvis i mindre grad enn ved totaloverlevelse, da hendelser av tilbakefall antas å være drivende for RFS i et kortere tidsperspektiv. DMP mener derfor at kreftspesifikk overlevelse (CFS) og RFS er bedre egnet enn totaloverlevelse for å sammenligne prognoser i ulike substadier av melanom.

En sammenligning mellom de norske resultatene og analyser fra en stor, internasjonal database (4), viser bedre CFS estimater i det internasjonale materialet, med 5-års kreftspesifikk overlevelse på 87 % for stadium IIB og 82 % for stadium IIC vs. henholdsvis omtrent 80 % (IIB) og 65 % (IIC) i Norge. Det er imidlertid komplisert å sammenligne pasientkohorter i forskjellige studier på denne måten, og estimatene er ikke forsøkt justert for forskjeller i underliggende pasientkarakteristika som for eksempel alder.

Prognose stadium IIB

Prognosen til pasienter diagnostisert med melanom i stadium IIB fremstår som sammenliknbar med prognosen ved stadium IIIA. Pasienter i stadium IIB hadde CFS på linje med stadium IIIA i det norske materialet (HR 0,98; 95% KI 0,60 – 1,62) (5). RFS-kurven ved stadium IIB er også sammenlignbar med stadium IIIA frem til 36 måneder. Betinget innføring av PD-1 hemmer til behandling av adjuvant melanom i stadium III inkluderer pasienter i stadium IIIA, men ifølge norske kliniske fageksperter som DMP har konferert, mottar ikke hovedandelen av pasienter i stadium IIIA adjuvant behandling, siden de har bedre prognose enn øvrige stadium III melanom.

Totaloverlevelsen (OS) ser tilsynelatende dårligere ut ved stadium IIB enn ved IIIA, men ved tolking av overlevelseskurver er det viktig å merke seg den høyere alderen i stadium IIB (median 74 år) sammenlignet med stadium IIIA (median 59 år)(5). Det er forventet at en eldre populasjon har dårligere overlevelse sammenlignet med en yngre populasjon.

Prognose stadium IIC

Ved stadium IIC melanom er prognosen tilsynelatende dårligere enn ved stadium IIB: HR for CFS var 2,29 (95 % KI 1,89 – 2,77), og omtrent på linje med det man så for substadium IIIB i den norske publikasjonen (5). RFS-kurven ved stadium IIC var også nokså lik som ved stadium IIIB de første 2-3 årene etter diagnose. Etter betinget innføring av adjuvant behandling av melanom i stadium III, mottar som oftest pasienter i stadium IIIB behandling med PD-1 hemmer (eventuelt BRAF/MEK hemmer ved BRAF-mutasjon).

Median alder ved diagnose av melanom i substadium IIC (82 år) er vesentlig høyere enn ved de andre substadiene i det norske publiserte materialet, noe som sannsynligvis kan innvirke på den lave totaloverlevelsen som ses i substadium IIC.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Den aktuelle sykdommens alvorlighetsgrad kan beregnes kvantitativt ved såkalt absolutt prognosetap (APT). APT er definert som forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling. APT er med andre ord et mål på antall tapte gode leveår for pasienter som mottar dagens standardbehandling i et livstidsperspektiv. Forskjellen mellom *prognose* og *prognosetap* er at sistnevnte tar i betraktning utgangsalderen til populasjonen: en tilstand kan for eksempel ha dårlig prognose, men likevel ha lavt prognosetap dersom pasientene på gruppenivå er gamle ved diagnosetidspunktet. Pasientenes alder og prognose ved diagnosetidspunktet er de sentrale parameterne som påvirker alvorlighetsgraden (prognosetapet) for tilstanden.

Ettersom dette er en metodevurdering uten validering av firmas helseøkonomiske modell og inputdata, har DMP ikke utført kvantitative alvorlighetsberegninger med estimering av APT. Det er likevel relevant å (kvalitativt) sammenligne parameterne som har betydning for alvorlighetsgraden av melanom i stadium IIB med IIC, og også med melanom i stadium III, hvor adjuvant behandling med pembrolizumab er betinget innført i påvente av valide overlevelsesdata (se Nye Metoder ID2018_067). Prognosen er forskjellig for stadium IIB og IIC melanom, og antatt behov for metoden er ulik i norsk klinisk praksis. DMP beskriver derfor alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen per substadium og ikke samlet for IIB/C.

Alder

Pasientenes gjennomsnittsalder ved diagnosepunktet i aktuell norsk pasientgruppe benyttes for å finne forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder. Høyere alder ved diagnosetidspunktet vil påvirke prognosetapet fordi antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen er lavere jo høyere alderen er. DMP har fått utlevert aldersdata fra Kreftregisteret for perioden 2020 til 2022 (Tabell 1). Disse dataene bekrefter tidligere publiserte observasjoner som viser at pasienter med melanom i stadium IIB eller IIC var vesentlig eldre ved diagnosetidspunkt enn pasienter diagnostisert i stadium III (5). Pasienter i stadium IIC var eldst, med snittalder ved diagnose i 2020-2022 på 79 år, fulgt av stadium IIB, hvor snittalder var 75 år. Forventet gjenværende QALYs for den generelle befolkningen er 7,3 år ved 79 års alder, og 9,5 år ved 75 års alder.

Tabell 1. Insidens, medianalder og snittalder for melanom i Norge 2020 – 2022 etter stadium. Kilde: Kreftregisteret.

	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IIID	IIB og IIC	Stadium III
Insidens	629	340	155	174	359	23	969	711
Median alder	77	80	60	69	73	71	78	69

Gjennomsnittlig alder	74,8	78,7	60,1	66,0	70,3	68,2	76,2	67,0
-----------------------	------	------	------	------	------	------	------	------

Alvorlighetsgrad ved stadium IIB melanom

Tatt i betraktning at pasientgruppen i Norge som diagnostiseres med melanom i stadium IIB er vesentlig eldre enn ved stadium IIIA, og at prognosen ved stadium IIB og stadium IIIA i form av kreftspesifikk overlevelse virker å være nokså lik, så er antakelig alvorlighetsgraden (målt som APT) for pasientgruppen med stadium IIB melanom lavere enn ved stadium IIIA. I metodevurderingen av adjuvant pembrolizumab etter fullstendig reseksjon av melanom i stadium III (ID2018_067) fant DMP det sannsynlig at APT for pasienter med melanom stadium III lå rundt/rett over 10 QALY. APT for pasienter i stadium IIIA er sannsynligvis lavere enn for pasienter i stadium III totalt sett grunnet bedre prognose, og adjuvant immunterapi anbefales i dag ikke rutinemessig for denne pasientgruppen, selv om det er tilgjengelig.

Alvorlighetsgrad ved stadium IIC melanom

Det kan se ut som pasientgruppen som diagnostiseres med stadium IIC melanom i Norge er litt eldre enn ved stadium IIB melanom, og gjennomsnittsalder for pasientgruppen er ca. 10 år eldre enn ved diagnose av stadium III melanom (se Tabell 1). Prognosen ved stadium IIC melanom er imidlertid dårligere enn ved stadium IIB melanom, og prognose i stadium IIC ser ut til å være sammenlignbar med prognosen ved stadium IIIB melanom. Gitt den høye alderen for gruppen med IIC melanom, så er antakelig prognosetapet for gruppen som helhet likevel relativt lavt. Det vil imidlertid være et betydelig høyere prognosetap for enkelte pasienter som er yngre ved diagnosetidspunktet, og for disse enkeltpersonene vil antakelig prognosetapet være tilsvarende som stadium IIIB, hvor adjuvant behandling ofte gis.

1.4 Pasientgrunnlag

Relevant indikasjon for foreliggende metode gjelder voksne og pasienter over 12 år med fullstendig resektet hudmelanom i stadium IIB og IIC. I 2022 ble det diagnostisert henholdsvis 198 og 125 voksne pasienter i stadium IIB og IIC (3), til sammen utgjør dette ca. 300 pasienter årlig.

Norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, antar at ikke alle pasienter med diagnose av melanom i stadium IIB og IIC vil være relevante for metoden. Ifølge ekspertene er metoden sterkt ønsket ved stadium IIC, hvor prognosen er dårligere. Ved stadium IIB er prognosen på linje med stadium

IIIA hvor adjuvant behandling ofte velges bort. Norske medisinske fageksperter ønsker derfor en tilsvarende mulighet for individuell vurdering av adjuvant behandling av melanom i stadium IIB.

Komorbiditet og pasientens eget ønske kan medføre at man avstår fra medikamentell behandling. De medisinske fagekspertene antar at det er pasienter med ECOG funksjonsstatus 0-1 som er aktuelle for adjuvant behandling. Alder er ikke et absolutt kriterium for adjuvant behandling, ifølge de medisinske fagekspertene, men for pasienter over 75 år vil det være en individuell vurdering. Adjuvant behandling vil antakelig sjelden gis til pasienter over 80 år.

Firma har angitt at i overkant av 200 pasienter årlig vil være relevante for metoden. Dette baseres på insidenstall for stadium IIB og IIC melanom, og en antakelse om at en lik andel som ved stadium III melanom vil få adjuvant behandling med pembrolizumab, det vil si 67% av alle med diagnose av stadium IIB eller IIC melanom. De norske kliniske fagekspertene som DMP har konferert, mener anslaget virker rimelig, men at det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil være relevante å behandle.

1.5 Behandling av melanom i stadium IIB / IIC

1.5.1 Behandling med pembrolizumab

- *Indikasjon*

Melanom

Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med stadium IIB-, IIC- eller III-melanom og som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Som monoterapi til behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

I tillegg er pembrolizumab godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, nyrecellekarsinom, dMMR/MSI-H kreft, øsofagalt karsinom, trippel-negativ brystkreft, endometriekarsinom, livmorhalskreft, og gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff som blokkerer en reseptor kalt PD-1. Enkelte krefttyper produserer et protein som binder seg til PD-1 for å skru av aktiviteten til enkelte celler i immunsystemet, og dermed hindre dem i å angripe kreftcellene. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreftcellene fra å skru av disse immuncellene, og øker dermed deres evne til å drepe kreftcellene.

- *Dosering*

Anbefalt dose hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Anbefalt dose hos pasienter i alderen 12 år og eldre med melanom er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Ved adjuvant behandling av melanom skal pembrolizumab gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av pembrolizumab er diare, kvalme, kløe, utslett, utmattethet og bivirkninger knyttet til inflammasjon i ulike organer.

For ytterligere informasjon, se preparatomtale for Keytruda (7).

1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av melanom, senest faglig oppdatert i juli 2023 (8). Fjerning av primærlesjonen (eksisjon) med utvidet eksisjon for å sikre at det ikke er tumorvev igjen er standard prosedyre ved histologisk verifisert melanom. Retningslinjene angir at svulster tykkere enn 1.0 mm skal utredes med vaktpostlymfeknutekirurgi for best mulig stadieinndeling. Ved stadium II melanom er det ikke funn av kreftceller i lymfeknuter. I dagens kliniske praksis anbefales ikke medikamentell behandling ved fullstendig resektert melanom i stadium II. For melanom i stadium IIB og IIC anbefales aktiv overvåking med klinisk undersøkelse hver 6. måned i 5 år, inkludert ultralydundersøkelse og PET-CT de første 3 årene etter reseksjon. Hovedformålet er å oppdage eventuelle residiv eller nye melanom tidlig.

Ved lokalt residiv (tumorvekst i eller under arret etter operasjon), er det vanlig å re-operere. In-transit metastaser er metastaser som oppstår mellom primærtumor og den regionale lymfeknutestasjon. Slike enkeltmetastaser fjernes kirurgisk, og etterfølgende adjuvant behandling kan være aktuelt. Ved flere svulster, vil behandlingen være avhengig av plasseringen av metastasene og bør diskuteres i multidisiplinært team. Kirurgi er alltid førstevalg. Regional kjemoterapi (såkalt isolert leminfusjon eller

isolert lemprefusjon), strålebehandling, laserbehandling og elektrokjemoterapi er alternativer dersom kirurgi ikke er hensiktsmessig.

Ved utvikling av fjernmetastaser (stadium IV) eller lokalavansert inoperabel sykdom, tilbys systemisk behandling med mål om livsforlengelse og symptomlindring, da kurasjon som regel ikke lenger er mulig. PD-1 hemmer, ofte i kombinasjon med CTLA-4 hemmer (ipilimumab) er førstevalg. For pasienter med BRAF-mutasjon, er BRAF hemmer i kombinasjon med MEK hemmer et alternativ. (8)

Medikamentell behandling er per i dag ikke anbefalt ved fullstendig resektert stadium II melanom, men er betinget innført i stadium III og stadium IV, hvor adjuvant behandling med PD-1 hemmer eller BRAF/MEK hemmer (ved BRAF-mutasjon) generelt er anbefalt. Hensikten med adjuvant behandling er å redusere risikoen for tilbakefall og død. Til pasienter med stadium IIIA og lymfeknutemetastase < 1 mm anbefales ikke adjuvant behandling. Hos pasienter stadium IIIA med lymfeknutemetastase >1 mm kan adjuvant behandling vurderes og risiko for residiv må veies opp mot mulige bivirkninger. Ifølge retningslinjene bør det være unntak og ikke regelen å gi adjuvant behandling til denne pasientgruppen (8).

1.5.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet

Denne metodevurderingen omhandler adjuvant behandling av melanom i stadium IIB og IIC etter fullstendig reseksjon. Formålet med behandlingen er å ytterligere redusere risikoen for tilbakefall og død av sykdommen. fra 12. februar 2024 kan pasienter med melanom i stadium IIB/IIC få medikamentell behandling med nivolumab. Pasienter som mottar adjuvant behandling vil sannsynligvis følge et tettere kontrollopplegg i tiden de står på aktiv behandling. Dette er i likhet med praksis ved adjuvant behandling av melanom i stadium III, og inkluderer billediagnostikk hver 3. måned og oppfølging med tanke på bivirkninger. Etter avsluttet behandling vil pasientene gå tilbake til vanlig oppfølging hver 6. måned i 5 år.

Immunterapi er ønskelig å ta i bruk i Norge, ifølge norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med. Både pasienter med melanom i stadium IIB og IIC vil være ønskelig å behandle, men tatt i betraktning at stadium IIB har omtrent lik tilbakefallfri overlevelse som stadium IIIA, hvor adjuvant behandling gis nokså sjelden i dag, så kan det være mer aktuelt å behandle stadium IIC enn stadium IIB, hvor prognosen er dårligere. Individuelle forhold som komorbiditet vil nok gjøre at flere eldre ikke vil være aktuelle for immunterapi, men dette vurderes på individuelt nivå.

1.5.4 Komparator

Kort tid før ferdigstilling av denne rapporten ble nivolumab innlemmet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», og ble 12. februar 2024 innført som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC. Nivolumab vil antakelig gradvis tas i bruk, men det er usikkert i hvor stor grad de ulike pasientgruppene vil motta behandlingen. DMP har derfor valgt å belyse ingen aktiv legemiddelbehandling som en relevant komparator for denne metodevurderingen. Pasienter uten aktiv behandling overvåkes med jevnlig kontroll med tanke på å oppdage eventuelle tilbakefall. For melanom i stadium IIB og IIC anbefales aktiv overvåking med klinisk undersøkelse hver 6. måned i 5 år, inkludert ultralydundersøkelse og PET-CT de første 3 årene etter reseksjon.

2 Klinisk dokumentasjon

2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den pivotale kliniske studien som lå til grunn ved vurdering av indikasjonsutvidelsen for pembrolizumab var KeyNote-716 (KN-716), presentert i Tabell 2.

Tabell 2. Keynote-716 (KN-716) studiedetaljer (kilde: innsendt dokumentasjon fra MSD).

Keynote-716	
Studie ID	NCT03553836
Design	Fase III, dobbeltblindet, randomisert (1:1), internasjonal multisenterstudie i to deler. Del 1 foregår blindet frem til progresjon, mens del 2 undersøker åpen cross-over/re-behandling ved tilbakefall/metastaser. Kun resultater fra del 1 er inkludert i MSD sin innsendelse. Pasienter ble stratifisert etter T-stadium (T3b, T4a, T4b).
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter 12 år og eldre med resektert melanom stadium IIB eller IIC, definert som T-kategori T3b, T4a eller T4b uten verifiserte regionale lymfeknutemetastaser (N0) eller fjernmetastaser (M0). Pasienter kunne ikke ha mottatt tidligere systemisk behandling for stadium II melanom. ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 ved inklusjon (eller tilsvarende for pediatriisk populasjon). n= 976
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i maksimum ett år. Pasienter under 18 år mottok 2 mg/kg (maksimum 200 mg).
Komparator	Placebo hver 3. uke i maksimum ett år.
Primært endepunkt	Tilbakefallsfri overlevelse (RFS) som vurdert av utprøver.
Viktige sekundære endepunkter	Fjernmetastasefri overlevelse (DMFS); totaloverlevelse (OS); helserelatert livskvalitet, sikkerhet og tolerabilitet.

Observasjonstid	Median observasjonstid 39,4 måneder
Datakutt	04.01.2023

Andre relevante studier som pågår

Keynote-054 er en pågående fase 3 studie som undersøker adjuvant pembrolizumab etter fullstendig resektet stadium III (lymfeknutepositivt) melanom (9), og som dannet grunnlag for metodevurderingen om bruk til denne indikasjonen i Norge (ID2018_067). Studien har nær identisk design som KN-716 og har lengre oppfølgingstid. Studiens del 2 undersøker blant annet såkalt cross-over og re-behandling med pembrolizumab hos pasienter som opplever tilbakefall. Resultater fra del 2 av studien forventes å belyse om det er en fordel å behandle alle med nyopptaget stadium III melanom adjuvant fremfor å reservere behandling til dem som opplever tilbakefall. Resultater vil også gi innsikt i om gjentatt behandling med pembrolizumab for pasienter som progredierer 6 måneder eller mer etter avsluttet behandlingstid (ett år) vil ha nytte av slik rebehandling.

CheckMate-76k er en studie av adjuvant nivolumab (PD-1 hemmer) hos pasienter etter fullstendig resektet stadium IIB eller IIC melanom. Studien er en pågående, fase 3, randomisert dobbelt-blindet sammenligning av nivolumab 480 mg hver 4 uke i 12 måneder mot placebo. Hovedresultater fra studien i form av RFS, DMFS og sikkerhet er publisert (10). Dokumentasjon for denne metodevurderingen (ID2023_055) ble mottatt av DMP, men oppdraget til DMP ble avbestilt 22.01.2024 da leverandør registrerte legemidlet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» 19.12.2023. Nivolumab (Opdivo) ble innført som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC 12. februar 2024

DMPs vurdering

KN-716 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien (placebo) er relevant. Det er en styrke ved studiedesignet at del 2 av studien åpner for re-behandling og cross-over ved tilbakefall. Dette vil henholdsvis kunne gi svar på om pasienter har nytte av re-behandling med pembrolizumab ved tilbakefall, samt belyse om det er en overlevelsesgevinst ved å behandle pasienter tidligere sammenlignet med å reservere behandling til de pasientene som får tilbakefall senere. DMP vurderer at data fra KN-716 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse når data på overlevelse foreligger. Imidlertid er ikke valide overlevelsesdata forventet før tidligst år 2028.

2.2 PICO[†]

2.2.1 Pasientpopulasjon

En oversikt over pasientkarakteristika i KN-716 ved oppstart av studien er vist i Tabell 6.

Studiepopulasjonen virker å være nokså representativ for norsk klinisk praksis med noen unntak:

- pasienter som diagnostiseres med stadium IIB/C melanom forventes å være eldre i norsk klinisk praksis (se avsnitt 1.3). I Norge var median alder ved diagnose av melanom i stadium IIB/IIC 78 år i perioden 2020-2022, det vil si nesten 20 år eldre enn pasientene i studien hvor median alder var 60 år. Norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, antar at snittalderen for behandling vil være noe lavere enn det som ses i norske insidenstall, men høyere enn i studien KN-715.
- I den kliniske studien var kun pasienter med ECOG 0-1 inkludert, og de aller fleste hadde ECOG-status 0 ved inklusjon. Tilbakemelding fra medisinske fageksperter er at ECOG-funksjonsstatus antakelig vil være noe dårligere for pasienter behandlet i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid lite aktuelt å behandle pasienter med ECOG-status > 1 i Norge. En bedre ECOG-score vil også være en forutsetning for behandling av de eldste pasientene i norsk klinisk praksis.

2.2.2 Intervensjon

Pembrolizumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale, se kapittel 1.4.1. Anbefalt dose hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Det forventes at de fleste vil behandles med 400 mg hver 6. uke, men for pasienter hvor det kan være tvil om tolerabiliteten (for eksempel mer skjøre/eldre pasienter), vil dosering med 200 mg hver 3. uke kunne foretrekkes. Det antas ingen store helseøkonomiske konsekvenser knyttet til valg av doseregime for denne metodevurderingen.

Påfølgende behandling etter adjuvant pembrolizumab er aktuelt for pasienter som opplever tilbakefall, og vil avhenge av typen tilbakefall. Kirurgi er alltid førstevalg, eventuelt med ny adjuvant behandling for pasienter hvor fullstendig reseksjon oppnås. Alternativer for ny adjuvant behandling er BRAF/MEK hemmer for pasienter med BRAF-mutasjon, eller re-behandling med PD-1 hemmer dersom det har gått

[†] PICO står for Patiens (pasientpopulasjon), Intervention (intervensjon), Comparator (komparator), Outcome (utfallsmål). Hensikten med PICO-avsnittet er å belyse relevansen av disse viktige elementene i den innsendte dokumentasjonen sett i sammenheng med aktuell metodevurdering, det vil si overførbarheten av studien som dokumenterer pembrolizumab for aktuell norsk praksis.

noe tid (omtrent ett år) mellom avsluttet tidligere adjuvant behandling og tilbakefall. Den kliniske studien KN-716 del 2 åpnet for re-behandling med pembrolizumab for pasienter som opplevde tilbakefall etter ett års adjuvant behandling med pembrolizumab. Resultater fra del 2 av studien som kan belyse effekten av slik re-behandling er ikke tilgjengelige. Imidlertid hadde studien KN-054, som undersøkte adjuvant pembrolizumab ved stadium III melanom, tilsvarende studiedesign. Foreløpige resultater fra del 2 av KN-054 tyder på beskjedne effekt av re-behandling ved tilbakefall etter adjuvant pembrolizumab hos pasienter med stadium III melanom: for de 20 pasientene som fikk re-behandling med pembrolizumab ved tilbakefall etter å ha mottatt pembrolizumab i del 1 av studien KN-054, var median PFS 4,1 måneder (95% KI 2,6; NE; median oppfølgingstid 19 måneder)(11). I følge de norske kliniske fagekspertene vil det i norsk klinisk praksis ikke være et krav om å fullføre ett års behandling med adjuvant pembrolizumab for senere eventuell rebehandling ved tilbakefall; pasienter som av ulike årsaker behandles kortere i adjuvant setting vil fortsatt vurderes for rebehandling.

Ved inoperabel metastatisk sykdom vurderes kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab til de som antas å kunne tåle behandlingen, eventuelt ipilimumab som monoterapi. BRAF/MEK hemmer er et alternativ for pasienter med BRAF-mutasjon. Kjemoterapi benyttes kun unntaksvis, men for pasienter med behandlingsresistente metastaser til ekstremitet, kan såkalt *isolated limb perfusion* vurderes.

2.2.3 Komparator

Dagens norske klinisk praksis er i endring. Pasienter med melanom i stadium IIB/IIC har tidligere ikke fått medikamentell behandling. Oppfølgingen av pasienter har vært overvåking med regelmessige kontroller for å oppdage eventuelle residiv. Kort tid før ferdigstilling av denne rapporten ble nivolumab innlemmet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», og ble innført som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC. Nivolumab vil antakelig gradvis tas i bruk fra 12. februar, men det er usikkert i hvor stor grad de ulike pasientgruppene vil motta behandlingen. I studien KN-716 ble adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo i studiens del 1. DMP mener at placebo (dvs. ingen adjuvant behandling) er en akseptabel komparator.

2.2.4 Utfallsmål

Hovedutfallsmål

Primærendepunktet i studien KN-716 er tilbakefallsfri overlevelse (RFS) vurdert av utprøver. Endepunktet er definert som tid fra randomisering til tilbakefall (lokalt, regionalt, eller fjernspredning) som vurdert av utprøver, eller død uansett årsak.

EMA har uttalt at dette er et egnet primærendepunkt i aktuell adjuvant setting, hvor det ellers ville ta uhensiktsmessig lang tid å få studieresultater. Det ble imidlertid understreket krav om innlevering av tilstrekkelig modne OS-data, som kan tillate å trekke konklusjoner om verdien av behandlingen, samt

muliggjøre en vurdering av fordelene ved tidlig behandling sammenlignet med å reservere behandling for de som utvikler tilbakefall. (12)

Sekundære utfallsmål

Viktige sekundære endepunkter er fjernmetastasefri overlevelse (DMFS); totaloverlevelse (OS); helserelatert livskvalitet, sikkerhet og tolerabilitet.

Endepunktet DMFS er definert i KN-716 som tid fra randomisering til utvikling av fjernmetastase som vurdert av utprøver. Hendelser av død er vanligvis inkludert i endepunktet DMFS men var ikke det i hovedanalysen i KN-716 (13). Imidlertid har en sensitivitetsanalyse vist konsistente resultater når hendelser av død ble inkludert (14).

DMP bemerker at endepunktet OS er det eneste som egner seg for å dokumentere om det er en overlevelsesgevinst av å behandle stadium IIB/C med adjuvant pembrolizumab. OS-data vil tidligst foreligge i slutten av 2028 (interimresultater).

2.3 Hovedresultater fra KN-716

Pasientkarakteristika ved oppstart av studien var generelt godt balansert mellom de to studiearmene. Median alder var 61 år (intervall 16 – 87 år), og menn utgjorde 60 % av studiepopulasjonen. De fleste studiedeltakerne hadde ECOG-funksjonsstatus 0 (93%) ved grunnlinje. 64 % av studiedeltakerne ble diagnostisert i stadium IIB, tilsvarende 41 % i T-stadium T3b og 24 % i T-stadium T4a. 35 % ble diagnostisert i stadium IIC (T-stadium T4b). En oversikt over pasientkarakteristika ved grunnlinje er vist i Tabell 3.

Tabell 3. Pasientkarakteristika ved grunnlinje i Keynote-716 (kilde: (12))

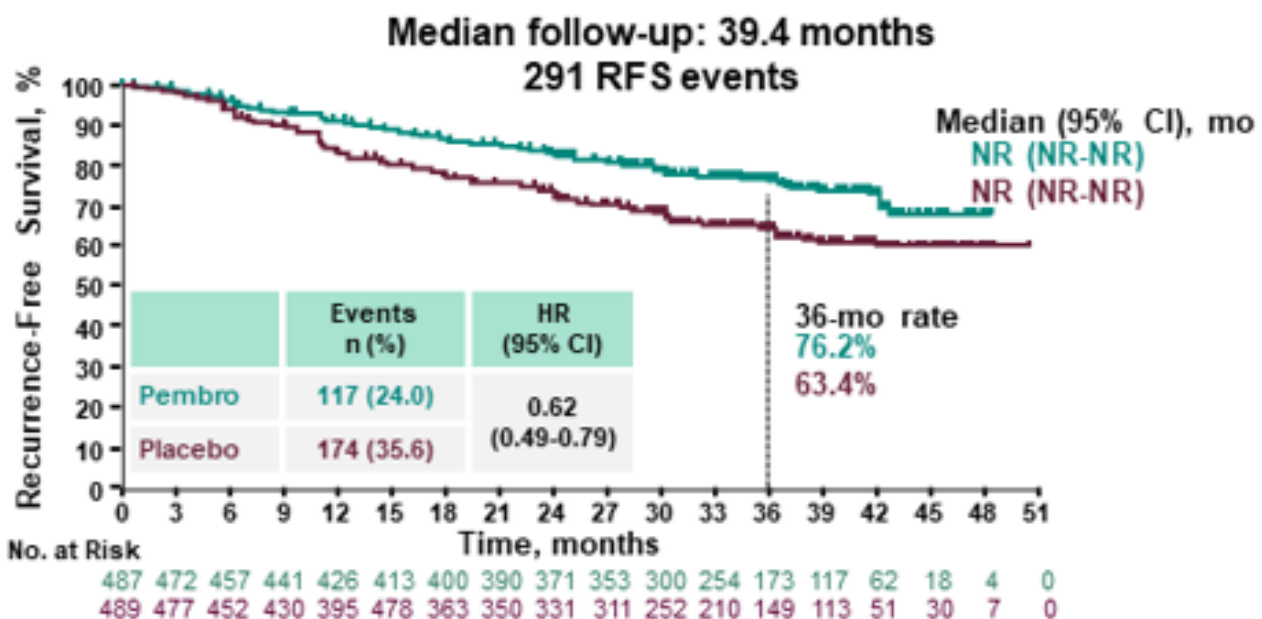
Parameter	Alle pasienter (ITT-populasjon)	
	Pembrolizumab (N = 487)	Placebo (N = 489)
Alder (år)		
Median (min – max)	60,0 (16 – 84)	61,0 (17 – 87))
12-17 år (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
18-64 (%)	302 (62)	294 (60,1)
≥ 65	184 (37,8)	194 (39,7)
Kjønn		
Kvinner, N (%)	187 (38,4)	200 (40,9)
Menn, N (%)	300 (61,6)	289 (59,1)
ECOG status, N (%)		
0	454 (93,2)	452 (92,4)
1	32 (6,6)	35 (7,2)
T-stadium, N (%)		
T3b	200 (41,1)	201 (41,1)
T4a	113 (23,2)	116 (23,7)
T4b	172 (35,3)	172 (35,2)
Kreftstadium, N (%)		
IIb	309 (63,4)	316 (64,6)
IIc	171 (35,1)	169 (34,6)

2.3.1 Effekresultater

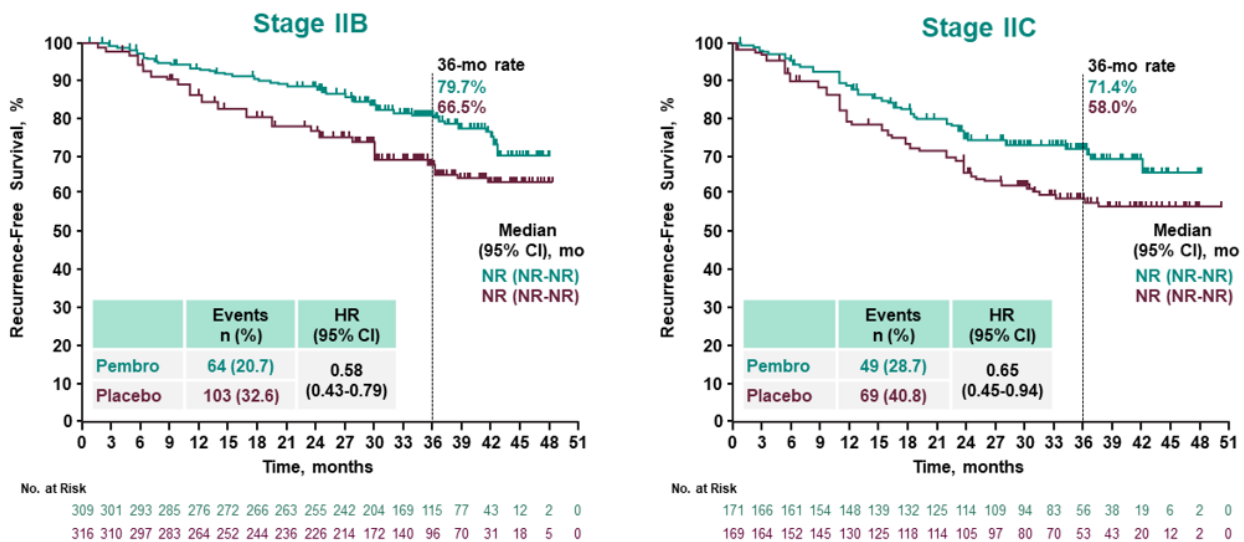
Her presenteres effekresultater fra den protokollspesifiserte sluttanalysen for DMFS, samt oppdaterte RFS resultater fra KN-716. OS data foreligger ikke. RFS og DMFS data presenteres for ITT-populasjonen som helhet, samt per substadium. Det presiseres at studien ikke var designet for en formell sammenligning av resultater per substadium. Data som presenteres er fra en protokollspesifisert interimanalyse med datakutt 04.01.2023. Median oppfølgingstid var da 39,4 måneder.

Tilbakefallsfri overlevelse, RFS

Ved datakutt var median RFS ikke nådd i noen av behandlingsarmene. RFS-raten ved 36 måneder var 76,2 % i pembrolizumab armen, og 63,4 % i placebo armen for ITT-populasjonen. Hasardratio (HR) var 0,62 (95 % KI 0,49 – 0,79) (Figur 4). Fordelt på substadium så var 36 måneders RFS rate for pembrolizumab og placebo 79,7 % vs. 66,5%, HR 0,58 (95% KI 0,43 – 0,79) ved substadium IIB, mens for substadium IIC var 36 måneders RFS rate for pembrolizumab og placebo 71,4 % vs. 58 %, HR 0,65 (95 % KI 0,45 – 0,94) (Figur 6).



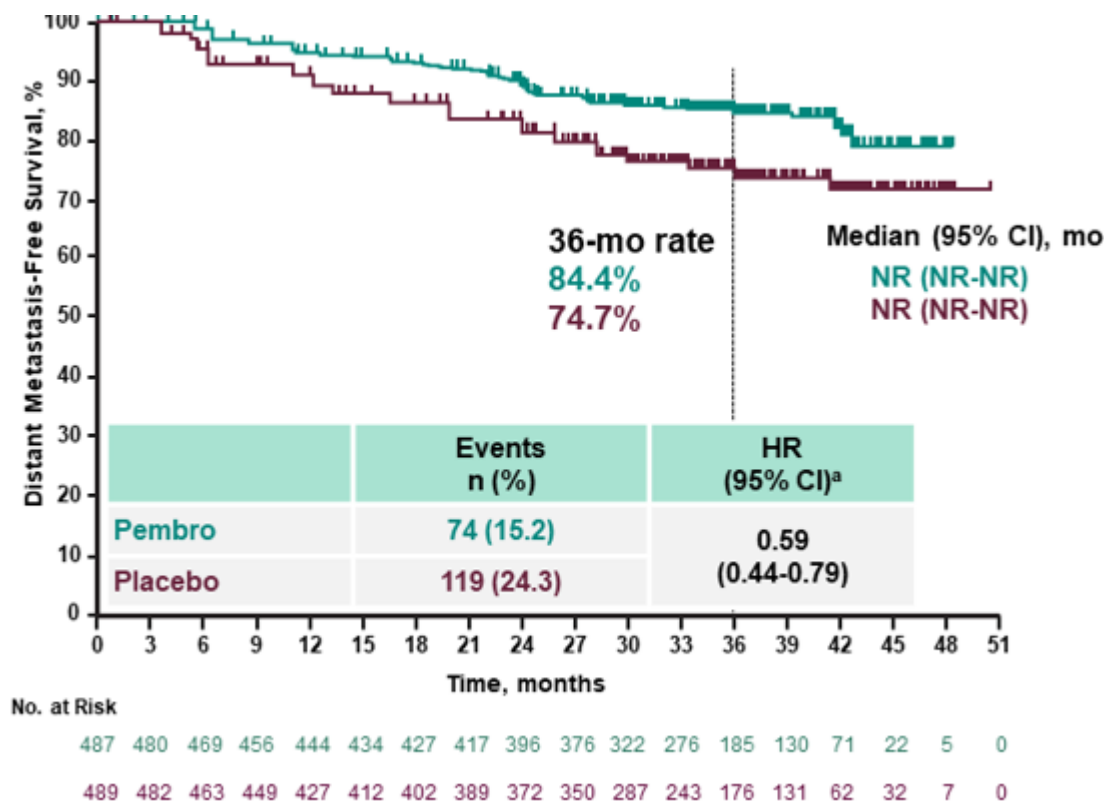
Figur 3. Kaplan-Meier estimat av RFS fra KN-716, ITT populasjonen. (Kilde: MSD)



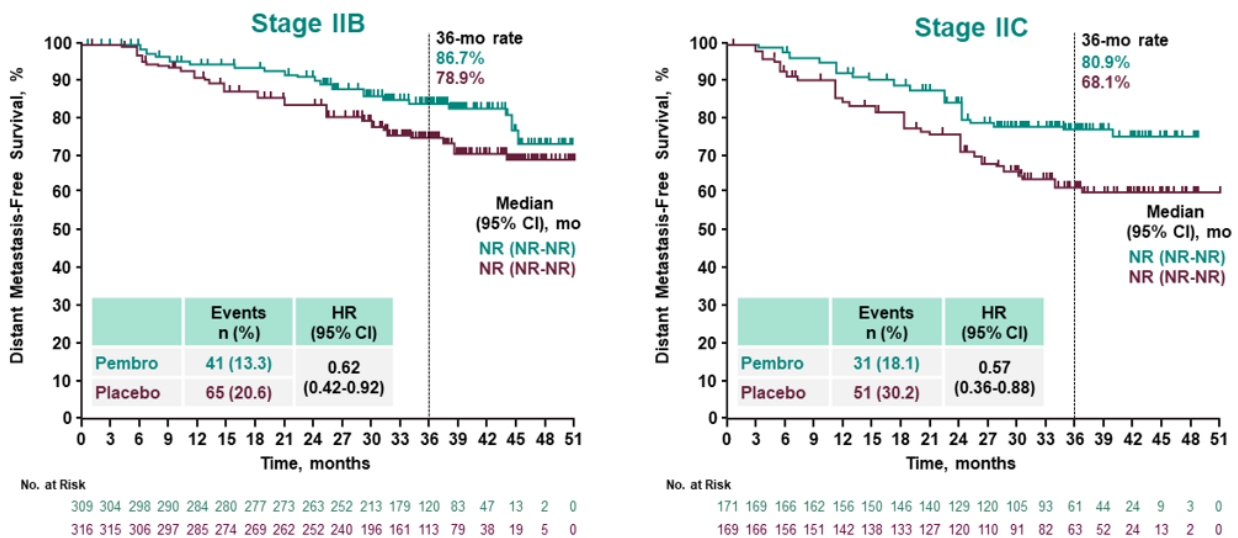
Figur 4. Kaplan-Meier estimat av RFS fra KN-716 fordelt på substadium. (Kilde: MSD)

Fjernmetastasefri overlevelse, DMFS

Ved datakutt var median DMFS ikke nådd i noen av behandlingsarmene. DMFS-raten ved 36 måneder var 84,4 % i pembrolizumab armen, og 74,7 % i placebo armen for ITT-populasjonen. Hazardratio (HR) var 0,59 (95 % KI 0,44 – 0,79; Figur 5). Fordelt på substadium så var 36 måneders RFS rate for pembrolizumab og placebo 86,7 % vs. 78,9 %, HR 0,62 (95% KI 0,42 – 0,92) ved substadium IIB, mens for substadium IIC var 36 måneders DMFS-rate for pembrolizumab og placebo 80,9 % vs. 68,1 %, HR 0,57 (95 % KI 0,36 – 0,88) (Figur 6).



Figur 5. Kaplan-Meier estimat av DMFS i KN-716 for ITT-populasjonen (Kilde: MSD).



Figur 6. Kaplan-Meier estimat av DMFS i KN-716 fordelt på substadium (Kilde: MSD).

DMPs vurdering

Resultatene fra KN-716 viser at adjuvant pembrolizumab har effekt på RFS og DMFS ved stadium IIB/IIC melanom. Risikoreduksjonen ser ut til å være nokså lik ved stadium IIB som ved stadium IIC for begge endepunktene. Hasardratio for hele populasjonen (ITT) er 0,62 (0,49 – 0,79) for RFS, og 0,59 ((0,44- 0,79) for DMFS ved 3-årsanalysen. Data virker å være relativt modne med henholdsvis omtrent 37 % og 25 % hendelsesrate for RFS og DMFS i placeboarmen. Dette sett i forhold til at en amerikansk artikkel om tilbakefall ved stadium II melanom viser tilbakefallsrater (RFS) på henholdsvis 32 % og 46 % for pasienter diagnostisert i stadium IIB og IIC, og 10 % (IIB) og 23 % (IIC) oppdaget fjernmetastaser (DMFS; median oppfølgings tid 52 måneder) (6).

Det foreligger ikke data for OS. Etter det DMP kjenner til, finnes det foreløpig ikke tilstrekkelige data som kan validere at RFS eller DMFS kan brukes som surrogat for OS i studier av immunterapi ved adjuvant behandling av melanom. Mangel på data om en eventuell overlevelsesevinst av behandlingen introduserer stor usikkerhet for vurdering av kostnadseffektiviteten og er utslagsgivende for at DMP ikke kan kvantifisere denne. Firma anslår at OS data ikke vil foreligge før om ca. 5-10 år. Det forblir dermed, i likhet som ved stadium III melanom, uvisst om det er en fordel å behandle pasienter som i utgangspunktet er fri for sykdom (etter kirurgi) med adjuvant pembrolizumab, fremfor å reservere behandling til andelen som opplever å få tilbakefall senere. Med dagens kunnskap kan man ikke forutsi hvilke pasienter som vil ha nytte av behandlingen. De fleste pasientene blir kurert av kirurgi alene: placeboarmen viser at 65 % er tilbakefallsfrie etter 3 år, og 75 % er frie for fjernmetastaser. Dermed vil de

fleste pasientene behandles unødige med de negative konsekvenser det har i form av risiko for bivirkninger og behandlingsbyrde for pasienter og helsevesen.

2.3.2 Helserelatert livskvalitet, HRQoL

I Keynote-716 studien ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-

Dimensions (EQ-5D-5L, generisk instrument) og EORTC QLQ-C30 (generisk instrument. HRQoL var et eksplorativt endepunkt. HRQoL populasjonen inkluderte 969 pasienter (483 i pembrolizumab-armen og 486 i placeboarmen). Over 80 % av pasientene svarte på begge spørreskjemaene ved 48 uker.

Resultatene fra EORTC QLQ-C30-målingene viste ingen endringer som var av klinisk betydning (≥ 10 poeng endring fra baseline) i skår for global helsestatus, og viste heller ingen forskjell i livskvalitet mellom armene (15).

Ved interimanalyse 2 (datakutt 21. juni 2021) var det ikke observert nedgang i EQ-5D-5L skår fra grunnlinje i noen av armene (16).

2.3.3 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsdata som presenteres er hentet fra EMAs vurderingsrapport for indikasjonsutvidelsen (12). Data presenteres for følgende tre datasett:

- **KN-716:** pasienter med fullstendig resektert stadium IIB eller IIC melanom som mottok minst en dose pembrolizumab eller placebo i studien KN-716 (datakutt 04.12.2020)
- **KN-054:** pasienter med fullstendig resektert stadium III melanom som mottok minst en dose pembrolizumab som mottok minst en dose pembrolizumab i studien KN-054 (datakutt 03.04.2020)
- **Referansedatasett:** pasienter som mottok minst en dose pembrolizumab monoterapi for avansert melanom eller andre krefttyper. Representerer den kjente sikkerhetsprofilen.

En oversikt over sikkerhetsparametre for de tre datasettene er vist i Tabell 5. Sammenlignet med placebo var det flere som opplevde bivirkninger med pembrolizumab (79,9 % mot 60,9 %), grad 3-5 uønskede medisinske hendelser (25,9 % mot 17,1 %), og flere avsluttet behandling grunnet bivirkning (15,3 % mot 2,5 %) i KN-716. Det var ved tidspunkt for datakutt ingen bivirkninger med dødelig utfall.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab i KN-716 var lignende det som tidligere er rapportert for adjuvant pembrolizumab ved stadium III melanom (KN-054) samt ved andre studier av pembrolizumab (referansedatasett). Det var mindre forekomst av alvorlige hendelser, grad 3-5 hendelser og bivirkninger med dødelig utfall med pembrolizumab i KN-716 sammenlignet med KN-054 og referansedatasettet, noe som sannsynligvis kan tilskrives at pasientene i KN-716 i utgangspunktet var yngre med bedre funksjonsstatus og mindre alvorlig sykdom.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er preget av immunrelaterte bivirkninger. Forekomsten av immunrelaterte bivirkninger var høyere i KN-716 (og KN-054) sammenlignet med referansedatasettet, noe som reflekteres i nylig oppdatert produktinformasjon. Den vanligste immunrelaterte hendelsen sett i KN-716 var hypothyroidisme (15,7 % mot 3,5 % for placebo) og hypertyroidisme (10,4 % mot 0,6 %). Hormonbehandling med kortikosteroider, tyroksin eller insulin på grunn av immunrelaterte hendelser var nødvendig hos 18,6 % av pasientene i pembrolizumab-armen i KN-716.

Tabell 4. Oversikt over sikkerhetsparametre for pembrolizumab i KN-716 og andre studier (Kilde: (12))

	Pembrolizumab i KN-716		Placebo i KN-716		Pembrolizumab i KN-054		Pembrolizumab i referansedatasett	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pasienter i populasjonen	483		486		509		6185	
- med bivirkning*	386	(79,9)	296	(60,9)	398	(78,2)	4366	(70,6)
- med grad 3-5 hendelser	125	(25,9)	83	(17,1)	162	(31,8)	2984	(48,2)
-med alvorlige hendelser	91	(18,8)	85	(17,5)	127	(25,0)	2371	(38,3)
-med bivirkning med dødelig utfall	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	39	(0,6)
- med immunrelatert hendelse eller infusjonsreaksjon	175	(36,2)	41	(8,4)	179	(35,2)	1580	(25,5)
-seponerte behandling på grunn av bivirkning*	74	(15,3)	12	(2,5)	62	(12,2)	444	(7,2)

*vurdert av utprøver til å ha sammenheng med behandling

De hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab i KN-716 var i stort som tidligere kjent, og inkluderte kløe (23 %) fatigue (20 %), diaré (18 %), utslett (16 %), hypotyreoidisme (15 %) og leddsmerter (14 %). De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De vanligste grad 3-5 bivirkningene med pembrolizumab i KN-716 var omtrent som tidligere kjent, og inkluderte utslett (1,4 %), autoimmun hepatitt (1,2 %), kolitt (1 %) og diaré (1 %). Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i KN-716 (12).

Det ble observert en aldersavhengig øking i grad 3-5 bivirkninger og alvorlige hendelser med pembrolizumab i KN-716. Spesielt var tolerabiliteten redusert hos pasienter som var 75 år og eldre sammenlignet med yngre pasienter i form av grad 3-5 bivirkninger (23 % forekomst mot 13 % hos pasienter

under 65 år), og alvorlige hendelser (39 % forekomst mot 16 % hos pasienter under 65 år). Flere pasienter ≥ 75 år seponerte behandling med pembrolizumab grunnet bivirkninger (23 % mot 13 % hos pasienter under 65 år). Det var imidlertid få eldre (≥ 75 år) pasienter i studien, og derfor er det ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om sikkerhet av pembrolizumab hos eldre pasienter. (12)

DMPs vurdering

Bivirkninger av pembrolizumab i KN-716 var omtrent som tidligere kjent ved adjuvant bruk. DMP bemerker likevel at en relativt stor andel av pasientene fikk immunrelaterte bivirkninger av pembrolizumab som krevde hormonbehandling (18,6 % i KN-716 sammenlignet med 12,6 % i KN-054). Det er for DMP ukjent hvor stor andel av disse som vil kreve langvarig eller evt. livslang hormonerstatningsbehandling. I studien KN-716 hadde omtrent halvparten av pasientene (54,9 %) med immunrelaterte bivirkninger av pembrolizumab en bedring eller tilbakegang av bivirkningene ved datakutt, og median varighet av immunrelaterte bivirkninger var 193 dager (12). Det er nylig publisert studieresultater fra en retrospektiv multisenter kohortstudie av 387 pasienter som undersøkte kroniske immunrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk adjuvant behandling med PD-1 hemmer for stadium III eller IV melanom. Forfatterne konkluderer med at kroniske immunrelaterte bivirkninger av PD-1 hemmer er vanligere enn tidligere antatt, og vedvarte selv etter lang tids oppfølging (17). Resultatene viste at 43,2 % av pasientene utviklet kroniske immunrelaterte bivirkninger etter behandling med PD-1 hemmer, de aller fleste milde (grad 1 eller 2). Endokrinopatii, artritt, munntørrehet, nevrotoksisitet og øyebivirkninger ble ofte kroniske.

DMP mener at bivirkningsbyrden er viktig å ta i betraktning ved gjeldende indikasjon, hvor de fleste pasientene i utgangspunktet er kurert av sin sykdom ved kirurgi, og det må antas at de fleste pasientene ikke vil oppleve nytte av behandlingen i form av å forhindre tilbakefall. Sannsynligheten for økt risiko for bivirkninger hos eldre pasienter er spesielt relevant å vurdere for norske forhold, hvor det forventes en eldre populasjon enn studiepopulasjonen som ble inkludert i KN-716. Norske kliniske fageksperter som DMP har diskutert med, mener at pasienter generelt tåler behandling med pembrolizumab godt. De mener også at det kan se ut som at eldre pasienter opplever mindre immunrelaterte bivirkninger enn yngre pasienter i norsk klinisk praksis.

3 Vurderinger i andre land

3.1 Danmark

Det danske Medicinrådet har gjort en vurdering av pembrolizumab til aktuell indikasjon (18). Vurderingen inkluderte effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet, som var basert på en *cost-utility* analyse (CUA) bygget på data fra KN-716 samt eksterne datakilder. Medicinrådet vurderte hele ITT-populasjonen, uten å trekke frem de ulike egenskapene mellom substadium IIB og IIC.

Medicinrådet påpekte uoverensstemmelser mellom modellstrukturen og klinisk forløp i Danmark, samt usikkerheter i det kliniske datagrunnlaget. Disse uoverensstemmelsene hadde kun mindre betydning for analysens resultat og IKER-estimat dersom man antok en positiv korrelasjon mellom RFS og OS. Medicinrådet valgte derfor å ikke utføre egne analyser, men presenterte i stedet resultatet av firmas egen analyse og IKER-estimat. Medicinrådet påpekte at IKER-estimatet ville øke betraktelig dersom man antok minimal eller ingen OS-gevinst. Estimert gjennomsnittlig QALY-gevinst i firmas analyse var 1,2 QALY. Medicinrådets anbefaling er gjengitt nedenfor (oversatt versjon):

*Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab som adjuvant behandling til pasienter med fullstendig resektet stadium IIB eller IIC melanom. I forhold til nåværende standardbehandling som alene består av kontrollbesøk, kan pembrolizumab senke risikoen for tilbakefall av sykdommen hos en mindre andel av pasientene. Det er ikke dokumentert, at pembrolizumab kan forlenge pasientenes liv. Samtidig er pembrolizumab forbundet med betydelige bivirkninger som kan være langvarige og behandlingskrevende. Behandlingen er dyrere enn nåværende praksis uten adjuvant medisinsk behandling. Medicinrådet vurderer derfor, at omkostningene ikke er rimelige i forhold til den usikre effekten.*

3.2 Sverige

Rådet for nye terapier (NT-rådet) i Sverige har vurdert pembrolizumab til aktuell indikasjon (19). Helseøkonomisk analyse ble ikke gjennomført. I likhet med den danske vurderingen, er det ikke trukket frem ulikheter mellom substadier IIB og IIC i vurderingen.

NT-rådet anbefaler ikke bruk av pembrolizumab til behandling av voksne og ungdommer 12 år og eldre med melanom i stadium IIB eller IIC etter total reseksjon. Hovedbegrunnelsen er at oppfølgingstiden fra studien Keynote-716 er kort og overlevelsedata fremdeles er umodne for analyse. Den kliniske nytten er usikker.

3.3 Storbritannia

National institute for Health and Care Excellence (NICE) har vurdert tilsvarende indikasjon (20). Denne vurderingen var også basert på en CUA som i hovedsak bygget på data fra KN-716. NICE trakk frem at adjuvant pembrolizumab førte til lengre tid til tilbakefall sammenlignet med placebo. Det var fortsatt ikke nok datagrunnlag for å vite hvor mye pembrolizumab kan forlenge livet. På grunn av dette, og på grunn av at adjuvant pembrolizumab sannsynligvis kommer til å endre behandlingsalgoritmene, så var det noe usikkerhet i kostnadsestimatene. NICE mente likevel at kostnadene vil være innenfor kostnadseffektivt område.

NICEs anbefaling er gjengitt nedenfor:

Pembrolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of completely resected stage 2B or 2C melanoma in people 12 years and over. It is recommended only if the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement.

3.4 Canada

Canadas *Drug and Health Technology Agency* (CADTH) har vurdert pembrolizumab for tilsvarende indikasjon (21). En CUA som hovedsakelig var basert på KN-716 dannet grunnlag for vurderingen. CADTH trakk blant annet frem stor usikkerhet i firmas modellerte overlevelsesgevinst, som grunner i manglende OS-data. Denne usikkerheten førte til at CADTH ikke tok frem en egen base-case for estimert kostnadseffektivitet av pembrolizumab.

CADTHs anbefaling er gjengitt nedenfor:

CADTH recommends that Keytruda should be reimbursed by public drug plans for the treatment of stage IIB/IIC melanoma following complete resection only if certain conditions are met.

Keytruda should only be covered to treat patients who have stage IIB or stage IIC melanoma who have not received prior treatment beyond surgery.

Keytruda should only be reimbursed if prescribed in an outpatient oncology clinic and supervised by a specialist who has experience in delivery of immunotherapy, and if the cost of Keytruda is reduced.

The cost-effectiveness of pembrolizumab is highly uncertain. CADTH undertook an exploratory reanalysis, which indicated that at least a 40.7% reduction in price is required to achieve an ICER of \$50,000 per QALY.

4 Kostnader og Budsjettkonsekvenser

4.1 Legemiddelkostnader for intervensjonen

Antatte legemiddelkostnader per pasient som behandles med adjuvant pembrolizumab anslås til ca. NOK 1 100 000. Dette er legemiddelkostnaden for 10 måneders behandling, som var median behandlingstid i studien KN-716.

I beregningene benyttes maksimal AUP uten mva. og fast dosering uavhengig av kroppsvekt. Doseringsregime hver 6. uke er basert på klinikerinnspill om at dette vil foretrekkes over dosering hver 3. uke for de aller fleste. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for legemidlene. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp. Parameterne som ligger til grunn for beregningene er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Antatte legemiddelkostnader for adjuvant behandling med pembrolizumab ved stadium IIB/IIC melanom.

	Aktuell dosering	Antall hetteglass pr dose	Totalt antall hetteglass median behandlingstid	Maksimal AUP uten mva. NOK	Kostnad pr. pas. iht median behandlingstid i KN-716 NOK
Keytruda (pembrolizumab)	400 mg Q6W	4 x 4 ml	32	33 243	1 063 776

4.2 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene ved å innføre pembrolizumab i aktuell indikasjon estimeres til inntil ca. **270 millioner NOK** inkludert mva.

DMP presiserer at resultatet som presenteres er et forenklet estimat med følgende forutsetninger:

- 200 pasienter årlig.
- Legemiddelkostnader per pasient som beskrevet i punkt 4.1
- Administrasjonskostnader per pasient på NOK 25 480.
- Kostnader forbundet med ekstra kontroller under behandling er ikke medregnet.

- Behandlingskostnader i påfølgende linjer for pasienter som opplever tilbakefall er ikke medregnet.
- Kostnader for bivirkninger er ikke medregnet.

Firma har beregnet noe lavere budsjettkonsekvenser. Dette er hovedsakelig fordi de har medregnet kostnader for påfølgende legemiddelbehandling, og har antatt lavere legemiddelkostnader for behandling av tilbakefall dersom metoden innføres.

Budsjettestimater er usikkert og avhenger av antall pasienter som vil tilbys den nye behandlingen.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP), 23-02-2024

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Almlöf
Seniorrådgiver

Referanser

1. Statens legemiddelverk Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2018_067: Oppdatert vurdering av pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, inkludert aldersutvidelse (ungdom 12 år og eldre). 2023.
2. Sykehusinnkjøp HF. Konkurransbestemmelser. Åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.
3. Krefregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom.
Oslo: Krefregisteret, 2023. Oslo2023.
4. Gershenwald JE SR, Hess KR, et al., Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York.: Springer International Publishing; 2017.
5. Winge-Main A RT, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S, Pati S, Carroll R,. Long-term outcomes of stage IIB–IV melanoma patients: nationwide data from Norway. Future Oncol. 2023;Jan(3):205-15.
6. Lee AY DN, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, Chapman PB, Coit DG. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. . Ann Surg Oncol. 2017;Apr(4):939-46.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Keytruda [cited 2023 04.09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av melanom. 2023.
9. Eggermont A KM, Blank CU, Mandala M, Long GV et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. NEJM Evid. 2022;1(11):1-12.
10. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nature Medicine. 2023.
11. Eggermont AM MA, Atkinson V, Blank CU, Mandala M, Long GV, et al. . Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase III trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma. European Journal of Cancer. 2021;158:156-68.
12. Agency EM. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0111. In: (CHMP) CfMPfHU, editor. 19 May 2022.

13. Dun-Chang Mo J-FH, Peng-Hui Luo, Long Chen, Shang-Xiao Huang. Distant metastasis-free survival with adjuvant pembrolizumab for resected stage IIB or IIC melanoma. . The Lancet. 2023;24(January):e7.
14. Georgina V Long JJL, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Paolo A Ascierto. Distant metastasis-free survival with adjuvant pembrolizumab for resected stage IIB or IIC melanoma. Authors' reply. The Lancet. 2023;24(January):e8.
15. Luke JJe. Pembrolizumab Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage II Melanoma: Efficacy and Safety Results from KEYNOTE-716 Double-blind Phase 3 Trial. ESMO Annual Meeting; September 16-21, 2021; Paris, France2021.
16. Khattak MAea. Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) in resected high-risk stage II melanoma in the phase 3 KEYNOTE-716 study. Journal of Clinical Oncology. 2022(40 (16_suppl)):9581-.
17. Patrinely JR, Jr., Johnson R, Lawless AR, Bhav P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. JAMA Oncol. 2021;7(5):744-8.
18. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab til adjuverende behandling af højrisiko stadie II-melanom. 2023 [cited 2023 11-16]. Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-modermaerkekraeft>.
19. läkemedel. Rsf. Keytruda (pembrolizumab) för adjuvant behandling av melanom stadium IIB och IIC. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-12-22. 2022 [Available from: <https://janusinfo.se/download/18.e7bcc7018529e8eab16da69/1671701441182/Keytruda-adjuvant-vid-melanom-2022-12-22.pdf>].
20. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma. Technology appraisal guidance [TA837] 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837>].
21. Canada's Drug and Health Technology Agency. Pembrolizumab reimbursement review: Pembrolizumab is indicated for the adjuvant treatment of adult and pediatric (12 years and older) patients with Stage IIB or IIC melanoma following complete resection. 2022.

Appendiks 1 Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	22.06.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.11.2022, endret 23.10.2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	22.12.2022
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	25.08.2023
Saken tildelt saksutreder(e)	05.09.2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	03.05.2023
Forespørsel om data fra Kreftregisteret	24.08.2023
Mottatt data fra kreftregisteret	27.11.2023
Rapport ferdigstilt	23.02.2024
Total tid hos DMP ³	428 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	0 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	428 dager
Herunder ⁵ :	

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	246 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	257 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Mattias Røed-Underlien	Akershus universitetssykehus
Marta Nyakas	Oslo universitetssykehus
Oddbjørn Straume	Haukeland universitetssjukehus

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, 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

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Maria Almlöf	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Oslo, 16.02.2024

Adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC ID2022_137.

MSD anser at saksbehandlingen har vært unødvendig langvarig fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) i denne saken. Dette gjelder både før innsendelse, tid før saksbehandler ble tildelt, forarbeide for valg av type metodevurdering, samt i tiden fra saksbehandling kom på plass. Innholdet i vurderingen om innsendt klinisk studie går over 11 sider (s25-36) og inkluderer i hovedsak figurer av resultatene, reproduisert slik de er sendt fra MSD til DMP. MSD mener saken reiser viktige spørsmål om tidsbruk i metodevurderingene som gjøres og om de kan besvares raskere.

DMP hevder videre i sin innledning til problemstillingen (s15) at MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse basert på udokumenterte antakelser om overlevelsesegevinst av pembrolizumab i gjeldende indikasjon.

Hva har MSD sendt inn?

Klarhet i hva som er sendt inn er, gitt uttalelsen fra DMP, særskilt viktig siden DMP heller ikke har utredet hva modellen inneholder. MSD vil derfor påpeke hva som faktisk er sendt inn, nemlig dokumentasjon av effekten av pembrolizumab på endepunktene lokalt-regionalt tilbakefall og utvikling av metastatisk kreft for pasientene som ble inkludert i den kliniske studien Keynote-716. MSD antar ikke, som DMP hevder, at pembrolizumab virker på overlevelse da dette ikke er vist (ikke nok hendelser for analyse ennå). Det som modellen antar, er betydningen av slik sykdomsprogresjon for overlevelse for pasienter som får loko-regionalt tilbakefall eller metastaser. Dette forholdet, baseres på kliniske- og register-baserte studier, hvor MSD vil anse at resultatene er allment godtatt i den vitenskapelige litteraturen om melanom, og at kan ses direkte fra Kreftregisterets statistikk for relativ overlevelse etter kreftstadium (høyere stadium = dårligere kreftspesifikk overlevelse). Som støtte til dette angir eksempelvis Handlingsprogrammet for malignt melanom viktigheten av å unngå tilbakefall og sykdomsutvikling til metastatisk stadium, nettopp fordi det er fjernmetastaser som tar livet av pasienten. ^[1, side 19]

Er det kostnadseffektiv behandling?

I den helseøkonomiske modellen som MSD har sendt inn, var bruken av pembrolizumab kostnadseffektiv på dagens maksimalpris (offentlig listepriis) med en IKER på kr 455 tusen per kvalitetsjusterte leveår, og en helsegevinst på 1,12 kvalitetsjusterte leveår vs rutinemessig oppfølging. Modellen sendt til DMP er lik i struktur og oppbygging som den som [NICE i UK](#) har vurdert som usikker, men kostnadseffektiv. Selv om alvorlighet for melanom stadium IIb+IIc er lavere enn for stadium III melanom, vitner dette om at Keytruda (pembrolizumab) har en høy sannsynlighet for å være kostnadseffektiv for denne indikasjonen på dagens avtalepris.

Andre lands beslutninger

At DMP inndrar beslutninger fra andre land, anser MSD som konstruktivt for en generell oppfattelse om hvordan europeiske myndigheter stiller seg til bruken av pembrolizumab i adjuvant behandling av melanom stadium IIb og IIc. MSD stiller seg derimot spørrende til det utvalg av land som DMP har gjort, også fordi MSD har oversendt DMP et europakart, med lenker til alle HTA og beslutninger som er fattet for denne indikasjonen. MSD mener denne informasjonen med letthet kunne vært innarbeidet i rapporten og at dette ville kunne gitt leseren mulighet til å ettergå de avveininger som flere land har gjort, og supplert det utvalget som gjennomgås av DMP.

Siden dette er av interesse for beslutningsgrunnlaget legger MSD her ved listen som ikke ble tatt med av DMP:

Italy (in Italian): AIFA partial innovation status	Positiv beslutning
France (in French): HAS 12/22 ASMR IV rating	Positiv
Germany: G-BA 01/23 non-quantifiable added benefit	Positiv
UK: baseline commissioning 9/22	Positiv
Canada: positive CADTH recommendation 11/22	Positiv
Spain (in Spanish)	Positiv
Finland FI (no central HTA)	Positiv
Austria AU (no HTA)	Positiv
Denmark DK	Negativ beslutning
Sweden SE	Negativ
Belgium (in Dutch/French)	Positiv beslutning
Bulgaria (in Bulgarian)	Positiv
Portugal (in Portuguese)	Positiv
Scotland	Positiv
Slovenia (in Slovenian)	Positiv

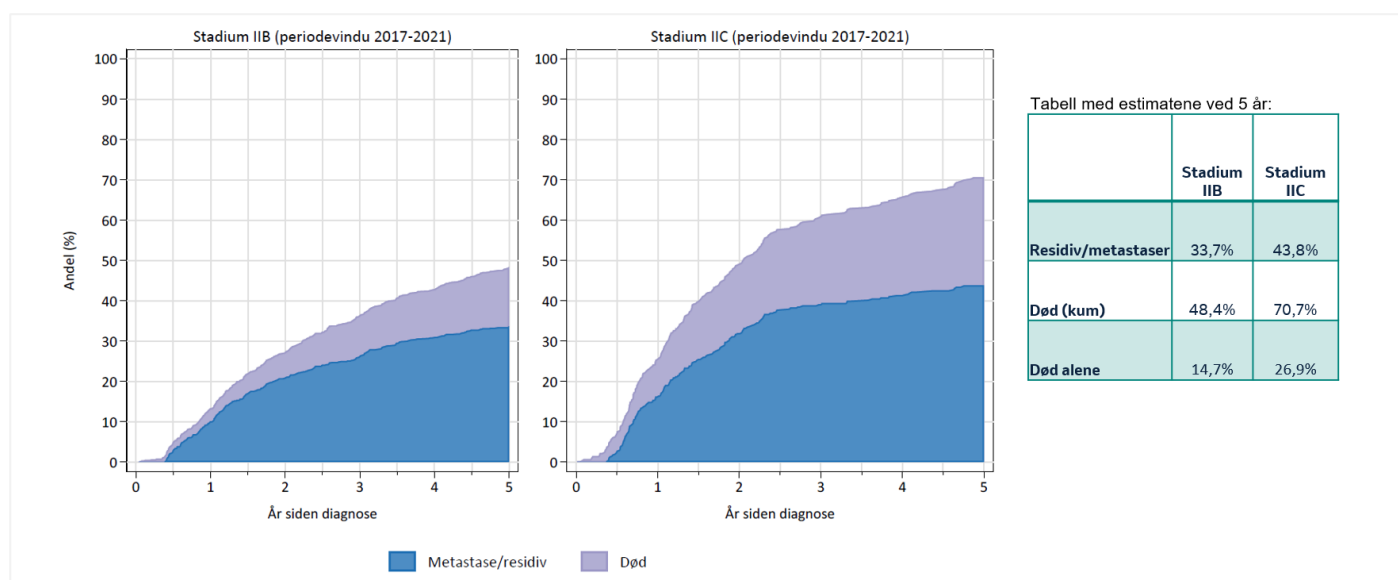
Øvrige land som etter MSDs oversikt per desember 2023 ikke hadde fattet beslutning: Norge, Nederland, Irland, Island, Sveits, Estland, Latvia, Litauen, Polen, Tsjekkia, Slovakia, Ungarn, Kroatia, Serbia, Bosnia & Hercegovina, Montenegro, Romania, Albania, Hellas, Makedonia.

Høy risiko for tilbakefall og metastatisk sykdom

Melanom stadium IIb og IIc er i data fra kreftregisteret (utlevert til MSD og sendt DMP) forbundet med høy risiko for tilbakefall eller død. Etter samme metodikk som i kvalitetsregisteret for melanom (figur 3.36

under avsnitt 3.6 Overlevelse),^[2] kommer det fram at 34% i stadium IIb og 44% i stadium IIc fikk residiv/metastaser innen fem år etter diagnose. Som DMP påpeker kan melanom pasienter kureres med kirurgi alene, men MSD savner et generelt perspektiv fra DMP på tilbakefallsrisiko sammenlignet med andre tumorgrupper og deres adjuvante behandlingsperiode. MSD anser at pasientgruppen det her er snakk om, har et stort umøtt behov med tanke på deres risiko for sykdomsprogresjon og de konsekvenser dette kan ha for pasientenes overlevelse.

Figur 7. Kumulativ insidens (competing risk) av residiv/metastaser i lys av risiko for død i Norge



Definisjoner for Figur 1: Pasientgruppe: Alle pasienter i stadium IIb og IIc diagnostisert fra 2017-2021 med oppfølging til slutten av 2022. **Deskriptiv statistikk:** 716 pasienter stadium IIb (418 menn, 298 kvinner, gjennomsnittsalder 72 år) og 403 pasienter stadium IIc melanom (230 menn, 173 kvinner, gjennomsnittsalder 75 år). **Utfall:** Kumulativ insidens (competing risk) av residiv/metastase tatt i betraktning risiko for død alene. **Periode:** Oppfølging med hensyn metastase/residiv og død til og med 31. desember 2022. Diagnose i perioden 2017-2021. (Periodevindu) **Om residiv/metastase i kvalitetsregisteret for melanom:** Metastaser/residiv oppdaget inntil 4 måneder etter diagnosedato er klassifisert som metastase/residiv ved diagnose. Andelen metastaser/residiv er derfor 0% inntil 4 måneder etter diagnose. Definisjonen av residiv/metastase er den samme som benyttes i årsrapporten for melanom. Metodene som er brukt for å estimere andel pasienter som får residiv/metastase er de samme som benyttes i årsrapporten. For nærmere beskrivelse av metodene kan gjelder kapittel 10.4 Statistisk metode i årsrapporten (melanomregisteret) [2] eller Cancer In Norway Special Issue 2020.

Sammenfatning:

Effekten av Keytruda (pembrolizumab) er studert i studien Keynote-716 i stadium IIb og IIc melanom hos voksne og ungdom over 12 år og eldre. Denne pasientgruppen har høy risiko for tilbakefall og metastatisk sykdom etter kirurgi. Indikasjonsutvidelsen har vært gjenstand for mange og omfattende metodevurderinger i europeiske land med samme informasjonsgrunnlag som er oversendt norske DMP. Dokumentasjonsgrunnlaget og den helseøkonomiske modellen gir støtte til at pembrolizumab kan være

et behandlingsalternativ for denne pasientgruppen, også grunnet mulighet for fleksibel dosering enten hver 3. eller hver 6. uke.

Med vennlig hilsen

Anne Lebesby Høeg

Market Access Director

Søren Toksvig Klitkou

Market Access Manager