

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	24.01.2025
Leverandør:	MSD (Norge) AS
Navn:	Søren Toksvig Klitkou
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	+4740451138
E-post:	soren.klitkou@msd.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Nei
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn (virkestoff(er))	Pembrolizumab

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	Merck Sharp & Dohme B.V.
ATC-kode	L01F F02
Administrasjonsform	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Immunterapi (immunsjekkpunkthemmer), PD-1 hemmer. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4-kappa isotype antistoff som binder til PD-1 reseptor og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Denne blokkeringen forhindrer og opphever PD-1 mediert nedregulering av anti-tumorrespons og fører til en re-aktivering av immunsystemet som igjen kan bekjempe kreftcellene.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	ID2014_034; ID2014_041; ID2016_067; ID2017_005; ID2017_060; ID2018_043; ID2018_067; ID2018_125; ID2019_025; ID2019_039; ID2019_045; ID2019_063; ID2020_078; ID2020_082; ID2021_030; ID2021_039; ID2021_079; ID2021_080; ID2021_120; ID2021_131; ID2022_137
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Ja, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er vurdert i samme indikasjon, ID2020_112. Per 05.06.2024 besluttet ikke innført.

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/003820/II/0154
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	02/2025
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	04/2025
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	3/2025

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Nei
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	Ingen biomarkør nødvendig
<i>Henvis til publikasjoner</i>	Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, Russo GL, Florescu M, Mencoboni M, Morabito A, Cecere FL. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2023 Dec 16;402(10419):2295-306.
Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	Diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	Ingen ny infrastruktur nødvendig
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsring, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	Ingen ny infrastruktur nødvendig
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	Ingen ny infrastruktur nødvendig
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	Ingen ny infrastruktur nødvendig
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	Ingen ny infrastruktur nødvendig

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	Pleuralt mesoteliom (brysthinnekreft) er en sjelden kreftform som primært rammer pleura, området mellom de to membranene som omgir lungene. Sykdommen er sterkt assosiert med eksponering for asbest, selv om andre miljømessige og genetiske faktorer også kan bidra til utviklingen. Patofysiologien til pleural mesoteliom begynner ofte med innånding av asbestfibre. Når disse fibre kommer inn i kroppen, kan de bli sittende fast i pleura, noe som fører
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>til cellulær skade og kronisk betennelse. Denne prosessen kan utløse en rekke biologiske reaksjoner, inkludert onkogene mutasjoner og aktivering av ulike signalveier knyttet til celleproliferasjon og overlevelse. Over tid kan disse endringene resultere i malign transformasjon av mesotelcellene, noe som fører til svulstvekst. Utviklingstiden for sykdommen er lang, ca 30-50 år. Kreften kan klassifiseres i tre hovedhistologiske subtyper (epiteloid, sarkomatoid og bifasisk).</p> <p>Symptomene på pleural mesoteliom kan variere avhengig av sykdomsstadie og oppstår ofte ikke før sykdommen er på et avansert stadium. Da kan vanlige symptomer inkluderer brystmerter, vekttap, fatigue og pustevansker ofte på grunn av væskeansamling i pleurahulen (pleural effusjon). Bildediagnostikk og biopsier er avgjørende for å bekrefte tilstedeværelsen av mesotheliom.</p>
<p>Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i></p>	<p>Infeksjonssykdommer Kreftsykdommer (velg kreftområde i neste kolonne)* Lunge- og luftveissykdommer</p>
<p>Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i></p>	<p>Lungekreft Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer Kreft i sentralnervesystemet</p>
<p>Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i></p>	<p>Ikke-resektabel avansert og/eller metastatisk mesoteliom behandles idag i førstelinje med kjemoterapi, det vil si 4-6 kurer cisplatin/karboplatin og pemetreksed eventuelt med tillegg av bevacizumab til eventuell progresjon eller uønsket toksisitet. Det er imidlertid viktig å merke seg at kjemoterapi har kortvarig effekt på sarkomatoid histologi, men det er ingen annen tilgjengelig behandling.</p> <p>Referanse: Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom – handlingsprogram. Sist oppdatert november, 2024</p>
<p>Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	<p>Pleuralt mesoteliom er en alvorlig sykdom med en median overlevelse på omtrent 11 måneder. Overlevelseshastighetene etter 1 og 3 år ligger henholdsvis rundt 40 % og 10-15 %. Prognosen er avhengig av histologitype og pasienter med mesoteliom av epiteloid histologi har en bedre prognose, med median overlevelse på cirka 16 måneder. De fleste pasienter har denne histologien (70% av histologisk bekreftet mesoteliom). De med sarkomatoid eller bifasisk histologi har en median overlevelse på kun omtrent 5 måneder</p>

	<p>Referanse: Brustugun et al. Epidemiology and outcome of peritoneal and pleural mesothelioma subtypes in Norway. A 20 year nation-wide study. Acta Oncol. 2021 Oct;60 (10):1250-1256</p>
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi vil kunne gis til pasienter med ikke-resektabel avansert og/eller metastatisk mesoteliom, som førstelinjebehandling. I praksis vil det medføre at man legger til pembrolizumab til dagens kjemoterapi-praksis.
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	<p>Pleuralt mesoteliom rammer ofte personer som har vært utsatt for asbesteksponering i yrkessammenheng og sykdommen utvikler seg over lang tid. I 2023 var median alder ved diagnosetidspunktet 76 år (1). Antall årlige nye tilfeller har vært på omtrent ca 70-80 de siste årene, med en insidens på 67 personer i 2023 (56 menn og 11 kvinner) (1,2). Prevalensen har økt noe de siste ti årene, fra 121 i 2013 til 154 i 2023 (1).</p> <p>Den aktuelle indikasjonen omfatter imidlertid kun pasienter med ikke-resektabelt mesoteliom. Alle mesoteliomoperasjoner i Norden utføres ved Rigshospitalet i København og i 2022 ble det sendt 8 pasienter hit (3). I 2021 var dette tallet 7 pasienter (3). Antall mesoteliomtilfeller disse årene er henholdsvis 97 og 91 pasienter (1,4). Ut fra dette kan man anta at omlag 8% av mesoteliompasientene kan ekskluderes fra insidenstillene for å gi antall pasienter aktuell for indikasjonen.</p> <p>Man kan også anta at noen pasienter ikke vil kunne påbegynne behandlingen på grunn av generell dårlig helsetilstand. Dette gir samlet et estimert pasientgrunnlag uavhengig av histologifor denne indikasjonen på omlag 50-60 pasienter årlig. Begrenset til pasientgruppen med ikke-epiteloid histologi (~30%) vil behandlingen kunne være relevant for 15 til 18 pasienter årlig.</p>

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	Nei
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	Nei
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	Nei

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier	
	Studie 1
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	KEYNOTE-483/IND.227 NCT02784171
Studietype og -design	1:1 randomisert fase III-studie
Formål	KEYNOTE-483/IND.227 testet om pembrolizumab i kombinasjon med platinaholdig kjemoterapi forbedret overlevelse sammenlignet med platinaholdig kjemoterapi alene, for pasienter med ikke-resektabel avansert og/eller metastatisk mesoteliom.
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Fase III studien inkluderte totalt 440 pasienter fra Canada, Frankrike og Italia med histologisk bekreftet ikke-resektabel avansert og/eller metastatisk mesoteliom , stratifisert etter histologisk subtype og PD-L1 nivå. I armene med kjemoterapi og pembrolizumab hadde 176 pasienter epiteloid histologi og 46 pasienter hadde en ikke-epiteloid subtype. I armen med kun kjemoterapi hadde 174 og 44 pasienter henholdsvis epiteloid og ikke-epiteloid subtyper. Pasientene måtte være i stand til å motta platinaholdig kjemoterapi og ikke ha mottatt tidligere behandling for den aktuelle kreftsykdommen Alder ≥ 18 år. ECOG ytelsesstatus 0 eller 1. Pasienter med kjente aktive sentralnervesystem- (CNS) metastaser og/eller karsinomatøs meningitt ble ekskludert.
Intervensjon (n) Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W (2 år + cisplatin 75 mg/m ² IV Q3W (6 sykluser eller carboplatin IV Q3W (AUC 5–6) + pemetrexed 500 mg/m ² IV Q3W (6 sykluser)
Komparator (n) Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet	Cisplatin 75 mg/m ² IV Q3W (6 sykluser eller carboplatin IV Q3W (AUC 5–6) + pemetrexed 500 mg/m ² IV Q3W (6 sykluser)
Endepunkter Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling	Primært endepunkt: - OS (opp til 32 mndr) Sekundære endepunkt: - PFS - ORR (opp til 32 mndr, etter mRECIST ved sentral vurdering) - HRQoL (opp til 32 mndr, etter mRECIST ved sentral vurdering) - Safety (opp til 32 mndr)
Relevante subgruppeanalyser	Ikke-epiteloid histologi vil være eneste SPC godkjente pasientgruppe.

Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser	
Oppfølgingstid Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien	54 måneder
Tidsperspektiv resultater Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt	Studien er avsluttet og endelig analyse er levert
Publikasjoner Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon	Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Chu, Quincy et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10419, 2295 - 2306

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Nei

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon	
Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	Kostnad-nytte analyse som vurderer om pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er kostnadseffektiv behandling sammenlignet mot kjemoterapi alene basert på resultater fra den kliniske studien KN483 I tråd med vesentlig avgrenset pasientgruppe, bes Bestillerforum å vurdere om metoden kan egne seg for forenklet vurdering grunnet liten budsjettpåvirkning vurdert opp mot nytten for pasientene med ikke-epiteloid histologi.
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	Den helseøkonomiske analysen vil justeres i henhold til endelig indikasjonstekst og vil kun omfatte undergruppen av mesoteliom med ikke-epiteloid histologi.
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	H2H KEYNOTE-483 trial
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	H2H KEYNOTE-483 trial, evt supplert av estimater fra vitenskapelig litteratur.
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Med utgangspunkt i antatt pasientantall 50-60 stk (angitt over) redusert til pasientgruppen med ikke-epiteloid histologi ~30% vil de årlige budsjettkonsekvensene for 15-18 pasienter kunne være fra 10 til 13 millioner kr med pris ved maks AUP inklusive MVA.

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	For indikasjonsutvidelser for Keytruda gjelder ulike krav til HTA i Norden. Joint Nordic HTA er derfor ikke aktuelt.

12 Andre relevante opplysninger	
Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	Nei
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
Andre relevante opplysninger?	I lys av gode resultater i den kliniske studien for en vesentlig avgrenset pasientgruppe, bes Bestillerforum vurdere om metoden kan egne seg for forenklet vurdering grunnet liten budsjettpåvirkning.