

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fung. fagdirektør Lars Eikvar
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 4. august 2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2020_082: Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Bakgrunn

Vi viser til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket av 5.7.2021. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet samt gjort en beskrivelse av norsk klinisk praksis ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon.

Pembrolizumab er tidligere innført til behandling av pasienter med residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom (kHL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin (BV) (Adcetris), eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har blitt behandlet med brentuksimab vedotin (ID2017_005). En annen PD-1 hemmer, nivolumab, er godkjent for tilsvarende bruksområde. Pembrolizumab og nivolumab er ansett som faglig likeverdige for behandling av voksne med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin i LIS-anbefalinger, frem til 30.9.2022 er det pembrolizumab (Keytruda) som har lavest kostnad og rangert som førstevalg.

Indikasjonsutvidelsen utgjør et noe utvidet bruksområde i forhold til allerede godkjent indikasjon innen Hodgkins lymfon, da pembrolizumab flyttes fram én linje i behandlingsforløpet og man tillater bruk til barn fra og med 3 år.

Legemiddelverket anslår at indikasjonsutvidelsen innebærer om lag 8-10 voksne pasienter per år. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Pristilbud

MSD Norge AS har 4.8.2021 bekreftet at følgende pris, som lå til grunn for beslutning om Keytruda 26.10.2020 også skal ligge til grunn i aktuell sak:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf kons 25mg/ml, 4ml hetteglass	38 764,80	



Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 200mg hver 3. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort vurderinger av kostnadseffektivitet i denne saken.

Legemiddelverket skriver «i voksne pasienter har pembrolizumab vist en effektgevinst over BV både hos pasienter med tilbakefall etter ASCT og hos pasienter uegnet for ASCT som har sviktet på to tidligere linjer med kjemoterapi (Keynote-204).»

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnader for behandling med hhv pembrolizumab (Keytruda) og brentuksimab vedotin (Adcetris), som ble ansett som relevant komparator i Legemiddelverkets rapport.

Legemiddelverket skriver videre: «Barnestudien er utført i et svært begrenset antall barn og uten komparator, og indikasjonsutvidelsen i barn baserer seg i stor utstrekning på ekstrapolering av data hos voksne, støttet av PK modellering. Effektforskjellen mot standard behandling i barn er dermed ikke dokumentert.»

Voksne pasienter

Pembrolizumab (Keytruda)

Anbefalt dose som monoterapi hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon. Pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

Voksne pasienter i den aktuelle studien KEYNOTE-204 ble behandlet med pembrolizumab 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Tabell 3 i Legemiddelverkets rapport) viser at median responsvarighet for Keytruda i KEYNOTE-204 var 20,5 måneder.

Brentuksimab vedotin (Adcetris)

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år). I Keynote-204 studien, ble BV gitt i inntil 35 sykluser, dvs behandlingsvarigheten var off-label. Legemiddelverket skriver at en slik forlenget behandlingsvarighet antas ikke å bli benyttet i klinisk praksis. Tabell 3 i Legemiddelverkets rapport viser at median responsvarighet for Adcetris i KEYNOTE-204 var 11,2 måneder.

Behandlingskostnad (kun legemiddel)	Keytruda (LIS-AUP, NOK)	Adcetris (LIS-AUP, NOK)*
Pr syklus	[redacted]	[redacted]
pr år	[redacted]	[redacted]
pr KEYNOTE-204	[redacted]	[redacted]
pr maksimal dosering SPC	[redacted]	[redacted]

*Beregnet pasient 75kg, kostnad inkluderer svinn. Behandlingskostnaden gjelder pasient fra 55,5 – 83,3kg.

Pediatiske pasienter

Effekt av pembrolizumab hos pediatiske pasienter med Hodgkins lymfom ble studert i enkeltarmet fase I/II-studie KEYNOTE-051. Pembrolizumab 2 mg/kg ble gitt hver 3. uke og pasientene ble fulgt i to år. 22 av de totalt 161 inkluderte pasientene hadde Hodgkins lymfom, hvorav 15 pasienter med



Hodgkins lymfom NOS og 7 pasienter med residiverende eller refraktært kHL. Median responsvarighet var 17,3 mnd.

Legemiddelkostnad for behandling med Keytruda for en pasient som veier 50kg er [redacted] NOK LIS-AUP pr syklus. Behandling i 17,3 mnd tilsvarer legemiddelkostnad på om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Legemiddelverket har ikke utført nye tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket skriver at de «*har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær Hodgkins lymfom. Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen (basert på alder i intervallet 35-40 år) tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.*

Den nye indikasjonen flytter pembrolizumab et steg fram i behandlingslinjen. Dette anses ha begrenset betydning for alvorlighetsberegningene, og de tidligere beregningene antas derfor å være overførbare til denne metodevurderingen. For barn vil det absolutte prognosetapet være enda høyere.»

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke utført beregninger av budsjettkonsekvens. Dersom 8-10 voksne pasienter mottar behandlingen årlig, vil legemiddelkostnad for Keytruda være om lag [redacted] millioner NOK LIS-AUP. Kostnader for behandling som fortreges, eksempelvis Adcetris, vil komme i fratrekk.

I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

En eventuell innføring av Keytruda til utvidet indikasjon vil kunne tre i kraft umiddelbart.

Pembrolizumab (Keytruda) anskaffes gjennom åpen anbudskonkurranse LIS 2131 om legemidler til behandling av PD1/PD-L1-hemmere og legemidler som brukes i kombinasjon med disse. Avtalene er gyldig til 30.9.2022.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Danmark og Sverige: ingen informasjon på medicinrådet.dk eller janusinfo.se om denne indikasjonsutvidelsen

NICE: pembrolizumab for behandling av residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon eller etter minst én tidligere behandling er under vurdering¹

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10485>



Oppsummering

Sykehusinnkjøp har utført beregninger av legemiddelkostnad ved behandling med Keytruda til pasienter med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. For voksne pasienter er også kostnad ved behandling av relevant komparator beregnet. For voksne viser beregningene at legemiddelkostnaden ved behandling med Keytruda er om lag [redacted] NOK LIS-AUP med responsvarighet sett i klinisk studie og trolig [redacted] ved behandling med Adcetris. For pediatriske pasienter ligger legemiddelkostnaden på om lag [redacted] NOK LIS-AUP med responsvarighet sett i klinisk studie. En eventuell innføring av Keytruda til utvidet indikasjon vil kunne tre i kraft umiddelbart.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	8.7.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	3.8.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	4.8.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	4.8.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	28 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 26 dager.	