

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).

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28.06.2023

Statens legemiddelverk

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.

Legemiddelverkets 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. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket 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 Legemiddelverket 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. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har oppsummert nye effektdata fra hovedstudien som dannet grunnlag for vurderingen av pembrolizumab til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III hos voksne.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.08.2019):

1. Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. Den opprinnelige metodevurderingen var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien KN-054. Denne revurderingen baserer seg på effektdata fra KN-054 med datakutt i april 2020, som inkluderer omtrent 5 års oppfølgingstid. I tillegg er effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for indikasjonsutvidelse til ungdom fra 12 år omtalt.

Om sykdom/tilstand

Melanom (føflekkreft) er en av de raskest økende kreftformene i Norge, og blant de vanligste kreftformene for både menn og kvinner. I 2022 ble det registrert 2 911 nye tilfeller, som var en økning fra 2 222 tilfeller i 2017 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var 67 år i perioden 2018 - 2022. Melanom hos ungdom over 12 år er en svært sjelden tilstand: mellom 1985 og 2021 ble det i gjennomsnitt diagnostisert tre tilfeller årlig av malignt melanom (alle stadier) hos barn i Norge. Antakelig er de fleste av disse diagnostisert i et tidligere stadium.

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det ble anslått at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser. Ifølge nye tall fra Kreftregisteret hadde menn med melanom stadium III en relativ 5-årsoverlevelse på mellom 86 % og 61 % avhengig av substadium, og

tilsvarende mellom 100 % og 62 % for kvinner. Ved fjernmetastatisk sykdom var relativ 5-årsoverlevelse henholdsvis 41 % og 50 % for menn og kvinner.

Pasientgrunnlag

Det ble anslått at om lag 200 pasienter årlig er aktuelle for adjuvant behandling med Keytruda i Norge.

Behandling av melanom stadium III i norsk klinisk praksis

Inntil 2019 var det ikke anbefalt med adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasienter etter utført reseksjon for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen. Etter at nivolumab og pembrolizumab ble besluttet innført i 2019, er adjuvant behandling med PD-1 hemmer generelt anbefalt til voksne pasienter.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at malignt melanom stadium III er en alvorlig sykdom. Ved den opprinnelige metodevurderingen antok Legemiddelverket at det absolutte prognosetapet for voksne pasienter uten aktiv behandling lå mellom 10 og 14 QALY.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbelblinde, fase III-studien Keynote-054, hvor adjuvant behandling med pembrolizumab i inntil ett år etter gjennomgått reseksjon ble sammenlignet med placebo hos voksne pasienter med fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III. Ved tidspunkt for den opprinnelige metodevurderingen var data fra omtrent ett års oppfølging tilgjengelig, og viste bedre tilbakefallsfri overlevelse (RFS) for pembrolizumab sammenlignet med placebo (HR=0,57; 98,4 % KI=0,43-0,74). Overlevelsedata var svært umodne. Oppdaterte effektresultater fra studien med median 5 års oppfølgingstid bekrefter i hovedsak de tidligere resultatene, og viser fortsatt gevinst av pembrolizumab over placebo for endepunktet RFS; Hasardratio (HR) var 0,61 (95% KI: 0,51 – 0,72). Data for fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) med henholdsvis 61,6% og 44,5% fortsatt hendelsesfrie i pembrolizumab-armen og i placeboarmen, viser en fordel for pembrolizumab; HR 0,62 (95% KI 0,52 – 0,75). Overlevelsedata er fortsatt umodne (median ikke nådd) og firma har ikke presentert foreløpige overlevelsedata fra studien. Det anslås at data først vil være tilgjengelige i 2030.

Ungdom over 12 år

Melanom hos ungdom over 12 år er en svært sjelden tilstand, og effektdata fra pasienter i denne aldersgruppen var begrenset til 6 pasienter med melanom, hvorav kun to ble behandlet i adjuvant setting. Det foreligger ikke direkte bevis for sammenhengen mellom eksponering og respons hos barn med melanom. Imidlertid har EMA vurdert at sykdomsbiologien kan aksepteres som lik hos voksne og ungdom over 12 år, og at det er lignende legemiddelfarmakologi hos de to aldersgruppene. Dette støtter ekstrapolering av voksendata til ungdom over 12 år. Sikkerhetsdata ved adjuvant behandling av ungdom over 12 år foreligger ikke, og langtidssikkerhet er ukjent. Basert på ekstrapolering av nytte-risikoforholdet hos voksne, ble aldersutvidelsen godkjent.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

De oppdaterte resultatene fra den kliniske studien KEYNOTE-054 som undersøker effekten av pembrolizumab til adjuvant behandling av voksne med fullstendig resektert melanom stadium III bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. Den gangen ble det konkludert med at det ikke fantes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av behandlingen, men at den positive effekten som er vist på RFS i Keynote-054 og i andre studier, tyder på at forlenget tid til tilbakefall kan gi forlenget overlevelse. Overlevelsesdata er fortsatt ikke tilgjengelig fra studien ved tidspunkt for denne revurderingen. Derfor er det fortsatt uavklart om, og i så fall hvor stor overlevelsesgevinsten vil være ved å behandle med adjuvant pembrolizumab etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom, sammenlignet med å reservere behandling til de som eventuelt utvikler avansert/metastatisk sykdom. Det forventes at overlevelsesdata fra KEYNOTE-054 blir tilgjengelig i 2030.

Kreftregisterets årsrapport fra 2022 for Nasjonalt kvalitetsregister for melanom peker på gode resultater i norsk klinisk praksis: *«Vi ser tydelige tendenser til at den fem års relative overlevelsen stiger markant i stadium III og IV i forhold til tidligere år. Oppstarten av adjuvant behandling har allerede begynt å gi resultater!»*

Det er ikke grunn til å anta lavere effekt av behandling hos barn sammenlignet med voksne. Aldersutvidelsen av indikasjonen til å inkludere ungdom fra 12 år anses ikke å ha betydningsfulle budsjettmessige konsekvenser, da det antas at svært få barn vil være aktuelle for metoden på grunn av sykdommens sjeldenhet i denne aldersgruppen.

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte analyse basert på siste tilgjengelige resultater fra de kliniske studiene av pembrolizumab men med samme forutsetninger for øvrig som ved forrige metodevurdering, vil belyse merkostnad per vunnet QALY på en tilfredsstillende måte, siden overlevelsesdata fortsatt ikke foreligger.

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| FORORD | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHOLDSFORTEGNELSE | 6 |
| LOGG | 8 |
| ORDLISTE | 10 |
| 1 BAKGRUNN | 11 |
| Problemstilling | 11 |
| 2 OPPSUMMERING AV LEGEMIDDELVERKETS TIDLIGERE METODEVURDERING AV PEMBROLIZUMAB TIL ADJUVANT BEHANDLING AV VOKSNE PASIENTER MED STADIUM III MELANOM ETTER FULLSTENDIG RESEKSJON | 12 |
| 2.1 Melanom | 12 |
| 2.2 Pasientgrunnlag for adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III etter reseksjon..... | 12 |
| 2.3 Pembrolizumab | 13 |
| 2.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap | 13 |
| 2.5 Helseøkonomisk analyse | 13 |
| 2.6 Bruk av pembrolizumab i Norge etter innføring | 14 |
| 3 OPPDATERTE DATA FRA KEYNOTE-054 | 15 |
| 3.1 KEYNOTE-054 | 15 |
| 3.2 Legemiddelverkets vurdering | 19 |
| 4 INDIKASJONSUTVIDELSE TIL UNGDOM 12 ÅR OG ELDRE | 20 |
| 4.1 Melanom hos barn | 20 |
| 4.2 Dokumentasjonsgrunnlag | 20 |
| 4.2.1 Kliniske studier | 20 |
| 4.2.2 Sikkerhet..... | 22 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.2.3 | Konklusjon | 22 |
| 4.2.4 | Legemiddelverkets vurdering | 23 |
| 5 | KONKLUSJON | 24 |
| | REFERANSER | 25 |
| | VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT | 27 |

Logg

| | |
|--|---|
| Bestilling: | Oppdatert vurdering av ID2018_067: pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III, inkludert aldersutvidelse (ungdom 12 år og eldre). |
| Bestillingsordlyd: | Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering. Indikasjonsutvidelsen for alder ned til 12 år inkluderes i revurderingen. |
| Forslagstiller: | Bestillerforum |
| Legemiddelfirma: | MSD |
| Preparat: | Keytruda |
| Virkestoff: | Pembrolizumab |
| Indikasjon: | Adjuvant behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III |
| ATC-nr: | L01X C18 |
| Prosess | |
| Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen | 01.04.2019 (voksne) 14.10.2022 (aldersutvidelse) |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | Ikke relevant |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 01-12-2022 |
| Klinikere kontaktet for første gang | - |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 26-01-2023 |

| | |
|---|---|
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | - |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | - |
| Rapport ferdigstilt: | 28-06-2023 |
| Saksbehandlingstid: | 209 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 209 dager. |
| Saksutredere: | Maria Almlöf |
| Kliniske eksperter: | - |

Ordliste

| | |
|------|--|
| APT | Absolutt prognosetap |
| AUP | Apotekenes utsalgspris |
| DMFS | Fjernmetastasefri overlevelse |
| EMA | European Medicines Agency |
| HR | Hasardratio |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MVA | Merverdiavgift |
| OS | Totaloverlevelse |
| PD-1 | Programmed cell death protein-1 |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| RFS | Tilbakefallsfri overlevelse |

1 Bakgrunn

Problemstilling

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har oppsummert nye effektdata fra kliniske studier av pembrolizumab til adjuvant behandling av voksne pasienter med stadium III melanom etter fullstendig reseksjon i henhold til bestilling ID2018_067 og godkjent preparatomtale. I tillegg inkluderer denne vurderingen oppsummering av data som gjelder aldersutvidelsen (ungdom 12 år og eldre) for adjuvant melanom stadium III, i henhold til Bestillerforum for nye metoder, sak 192-22 (2).

Legemiddelverket utførte i 2019 en hurtig metodevurdering av pembrolizumab til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. På grunn av store usikkerheter og begrensninger i den helseøkonomiske analysen var det ikke mulig å beregne kostnadseffektiviteten. For utfyllende informasjon henvises det til Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering (3). Beslutningsforum besluttet å innføre pembrolizumab til denne indikasjonen i august 2019, betinget blant annet av at firma sender inn oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring (4).

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.08.2019):

1. Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Denne oppdaterte metodevurderingen tar utgangspunkt i oppdatert effektdokumentasjon innsendt av MSD. Den opprinnelige vurderingen var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien KN-054. Denne revurderingen baserer seg på oppdaterte effekt- og sikkerhetsdata fra KN-054 med datakutt i april 2020, som inkluderer omtrent 5 års median oppfølgingstid. Utvidelse av indikasjonen til å omfatte ungdom 12 år og eldre tar utgangspunkt i vurderingsrapporten til det europeiske legemiddelverket (EMA; (5)). Det er ikke sendt inn oppdatert helseøkonomisk analyse.

2 Oppsummering av Legemiddelverkets tidligere metodevurdering av pembrolizumab til adjuvant behandling av voksne pasienter med stadium III melanom etter fullstendig reseksjon

2.1 Melanom

Melanom (føflekkreft) er en av de raskest økende kreftformene i Norge, og blant de vanligste kreftformene for både menn og kvinner. I 2017 ble det registrert 2 222 nye tilfeller, som var en økning fra 2 114 tilfeller i 2016 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Forekomsten var stabil i yngre aldersgrupper, og økningen kom hovedsakelig av flere tilfeller hos menn over 70 år. Medialalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var i perioden 2013–2017 65 år (6).

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det ble anslått at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser (7). Ifølge tall fra Kreftregisteret hadde pasienter diagnostisert med melanom stadium III i perioden 2013-2017 en relativ 5-årsoverlevelse på 60,9 % og 65 % for henholdsvis menn og kvinner, mens ved fjernmetastatisk sykdom var tilsvarende 5-årsoverlevelse henholdsvis 22,7 % og 39,4 % (6).

2.2 Pasientgrunnlag for adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III etter reseksjon

I Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering fra 2019 ble det estimert at om lag 200 nye melanompasienter årlig kunne være aktuelle for adjuvant behandling, og for de som har grunnsykdom i stadium III er pembrolizumab en alternativ adjuvant behandling.

Behandling av melanom stadium III

Et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer ble lagt til grunn i den opprinnelige metodevurderingen (7). Retningslinjene anga at lymfeknutemetastaser konsekvent skal behandles med lymfeknutetoalett (reseksjon). Dette er et kirurgisk inngrep hvor alt lymfeknuteholdig vev i regionen, samt fettvevet som omgir lymfeknutene, fjernes. Dette vil redusere sjansen for tilbakefall i dissekert lymfeknutestasjon. Ved adekvat disseksjon kan 10-årsoverlevelse komme opp i over 50 % hvis bare én knute er affisert, og ved to eller flere affiserte knuter kan 10-årsoverlevelse opp mot 30 % oppnås (7).

På tidspunktet for den opprinnelige metodevurderingen var det kun interferon alfa-2b som var aktuelt til adjuvant behandling av pasienter med melanom som har gjennomført kirurgi, men har høy risiko for residiv (8). Det var dokumentert at adjuvant behandling med interferon alfa-2b kan forlenge tiden til

tilbakefall av sykdom, men det forelå ikke sikker dokumentasjon på at slik behandling er livsforlengende (7). Ifølge norske retningslinjer ble det derfor ikke tilbudt adjuvant behandling med interferon alfa-2b rutinemessig til pasienter som var operert for lymfeknutemetastaser i norsk klinisk praksis (7). Dette ble bekreftet av klinikere Legemiddelverket var i kontakt med. Norske retningslinjer tilrådet tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III som har utført reseksjon, for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen (7). På bakgrunn av dette mente Legemiddelverket at relevant komparator for den opprinnelige metodevurderingen var «ingen behandling»/observasjon.

2.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab fikk markedsføringstillatelse i Norge for indikasjonen til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III 11. mars 2019.

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 fra å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreften fra å skru av disse immuncellene, og øker dermed deres evne til å drepe kreftcellene.

Pembrolizumab administreres som en intravenøs infusjon hver 3. uke. Ved adjuvant behandling av melanom hos voksne gis 200 mg Keytruda inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

2.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap

I den opprinnelige metodevurderingen beregnet ikke Legemiddelverket et absolutt prognosetap for voksne pasienter med komplett reseksjon av melanom stadium III. Imidlertid fant Legemiddelverket det sannsynlig at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene lå rundt/rett over 10 QALY. Dette var basert på tidligere metodevurderinger for malignt melanom hvor det ble beregnet absolutt prognosetap. I MSDs basecase ble det beregnet et absolutt prognosetap på ca 12 QALY.

2.5 Helseøkonomisk analyse

I Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019 ble behandling med pembrolizumab sammenlignet med ingen behandling i en kostnad-per-QALY-analyse. Modelltypen var i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse. Pasientene beveger seg mellom tilstandene i modellen på bakgrunn av overgangssannsynligheter som var basert på ulike kilder, i hovedsak den kliniske studien KN-054, men også dødelighetstabeller, Flatiron databasen, en nettverksmetaanalyse og KEYNOTE-006 (en studie av pembrolizumab i stadium IV melanom). MSD valgte å basere seg på forløpsanalyse hvor overgangssannsynligheter i modellen var basert på competing risk/ multi-state modellering.

På grunn av flere store usikkerhetsmomenter i firmas økonomiske modell, valgte Legemiddelverket å ikke etablere et hovedscenario med tilhørende IKER. En vesentlig usikkerhet var knyttet til manglende overlevelsesdata og dermed modellering av langtidseffekt på overlevelse. Legemiddelverket vurderte at datagrunnlaget viste at den adjuvante behandlingen med pembrolizumab hadde en positiv effekt på tid til tilbakefall (RFS). Historiske data og foreløpige data fra KN-054 og andre studier, tydet på at forlenget RFS kan gi forlenget overlevelse (OS) men en sannsynlig størrelse på denne effekten var derimot svært vanskelig å estimere med den dokumentasjon som forelå. En annen vesentlig svakhet var at det ikke var mulig å justere forholdet mellom graden av overføring av RFS-effekt til OS-effekt i modellen. Dette

begrenset mulighetene til å undersøke denne parameterens påvirkning på IKER, og bidro dermed til at størrelsen på usikkerheten rundt dette effektestimatet ikke kunne utforskes.

I MSDs modell var effektdata sammenstilt fra flere ulike kilder ettersom data, spesielt for overlevelse, var umodne. Modellens resultater var i stor grad et resultat av en antakelse om RFS som prediktiv faktor for OS. Som nevnt over, hadde ikke Legemiddelverket tilstrekkelig data til å vurdere om det er en sammenheng mellom RFS og OS, og heller ikke en eventuell størrelse på sammenhengen. Derfor aksepterte ikke Legemiddelverket modellens resultater. Til tross for at data fra ulike kilder ble lagt fram for å forsøke å estimere OS, mente Legemiddelverket at en ikke kan se vekk fra det grunnleggende problemet at det ikke forelå kliniske studiedata for OS ved adjuvant behandling med immunterapi. Uten kliniske data for pembrolizumab å ta utgangspunkt i, ble framskrivningen av OS svært usikker, og validering av størrelsen på den relative effekten i klinisk praksis ble vanskelig. Legemiddelverket mente derfor det var svært usikkert hvilket relativt effektestimat for OS som var mest sannsynlig.

I firmaets base case ble det estimert en IKER på omtrent 123 000 NOK (AUP priser uten mva.). Legemiddelverket mente med bakgrunn i innlevert dokumentasjon at dette scenarioet ikke var vist tilstrekkelig troverdig til at det var egnet som beslutningsgrunnlag.

2.6 Bruk av pembrolizumab i Norge etter innføring

Positiv beslutning om innføring av pembrolizumab forelå august 2019. Samtidig ble også nivolumab og dabrafenib/trametinib innført til delvis overlappende indikasjoner. Beslutningen for pembrolizumab og nivolumab var betinget av at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. (4)

Gjeldende handlingsprogram for maligne melanomer anbefaler behandling med PD1-hemmer som adjuvant behandling til voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. Til pasienter med solitær lymfeknutemetastase < 1 mm kan man vurdere å ikke anbefale adjuvant behandling. I slike tilfeller bør pasienten diskuteres på MDT-møtet der også prognostiske markører fra primærtumor (Breslow, Ulcerasjon etc.) inngår i vurderingsgrunnlaget. Dabrafenib/trametinib kan benyttes til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon der PD-1 hemmer er uegnet. Valg mellom pembrolizumab og nivolumab, skal avgjøres på bakgrunn av LIS-anbud. (9) Siden innføring i 2019, har nivolumab vært førstevalg for denne indikasjonen (10-12).

I 2022 ble 235 pasienter diagnostisert med melanom i stadium III i Norge (1). I henhold til ovennevnte forutsetninger ble antakelig de fleste av disse behandlet med adjuvant PD1-hemmer, og da fortrinnsvis nivolumab. Den nøyaktige fordelingen mellom bruk av pembrolizumab, nivolumab og dabrafenib/trametinib i gjeldende indikasjon, er imidlertid ikke kjent. Derfor kan Legemiddelverket ikke beregne årlige legemiddelutgifter eller budsjettkonsekvensene for pembrolizumab for denne indikasjonen.

3 Oppdaterte data fra KEYNOTE-054

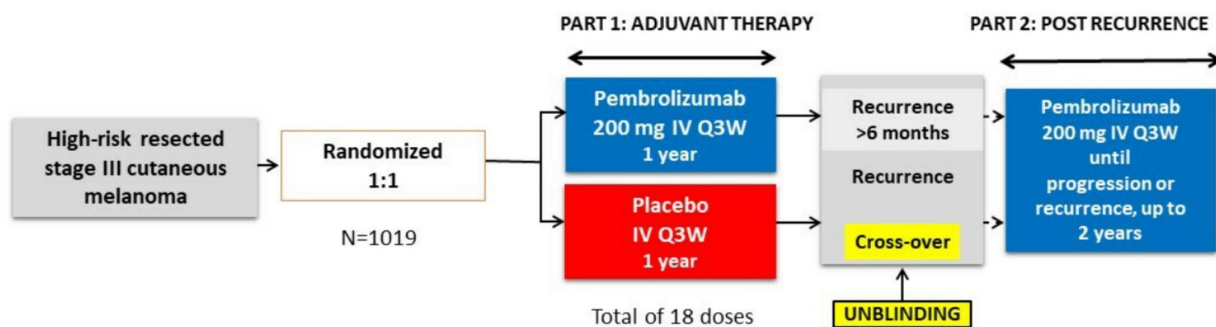
I henhold til Beslutningsforums betingede beslutning fra august 2019 har MSD levert oppdatert effektdokumentasjon innen fristen på tre år etter innføring. I møte med Legemiddelverket i april 2022, ble det avtalt å levere oppdaterte kliniske data, samt at det ble avklart at ikke var nødvendig med en oppdatert økonomisk analyse på nåværende tidspunkt. Begrunnelsen for sistnevnte var at det fortsatt ikke foreligger OS data som kan belyse kostnadseffektiviteten på en tilfredsstillende måte. Firma har derfor levert oppdaterte effektresultater for tilbakefallsfri overlevelse (RFS) fra studien Keynote-054, som dannet hovedgrunnlaget for effektdataene i foreliggende indikasjon. I tillegg er data for fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) gjort tilgjengelig.

Under følger en oppsummering hovedfunnene fra den kliniske studien som forelå på tidspunktet for Legemiddelverkets metodevurdering i 2019 samt oppdaterte resultater.

3.1 KEYNOTE-054

KEYNOTE-054 er en internasjonal, dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie, som undersøker effekten av adjuvant behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo for pasienter med høyrisiko stadium III-melanom, som har gjennomgått fullstendig reseksjon innen 13 uker før studiestart. 1019 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten pembrolizumab eller placebo, og de ble stratifisert etter sykdomsstadium: IIIA (16 %), IIIB (46%), IIIC med 1–3 positive lymfeknuter (18 %) eller IIIC med 4 eller flere positive lymfeknuter (20 %) og geografisk region. Det forhåndsdefinerte primære endepunktet i studien var RFS, definert som tid fra randomisering til første tilbakefall (lokalt, regionalt eller fjernmetastase), eller død. DMFS (tid fra randomisering til første fjernmetastase eller død) og OS (tid fra randomisering til død uansett årsak) var sekundære endepunkter.

Studien har et todelt studiedesign. Del 1 av studien bestod av adjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo etter fullstendig reseksjon. Ved tilbakefall av sykdom får pasientene i begge studiearmene mulighet til å gå over i del 2 av studien. I denne delen er studien åpen, og pasientene får mulighet for behandling med pembrolizumab i inntil to (ytterligere) år, eller til sykdomsprogressjon. Studiedesignet er vist i figuren under.



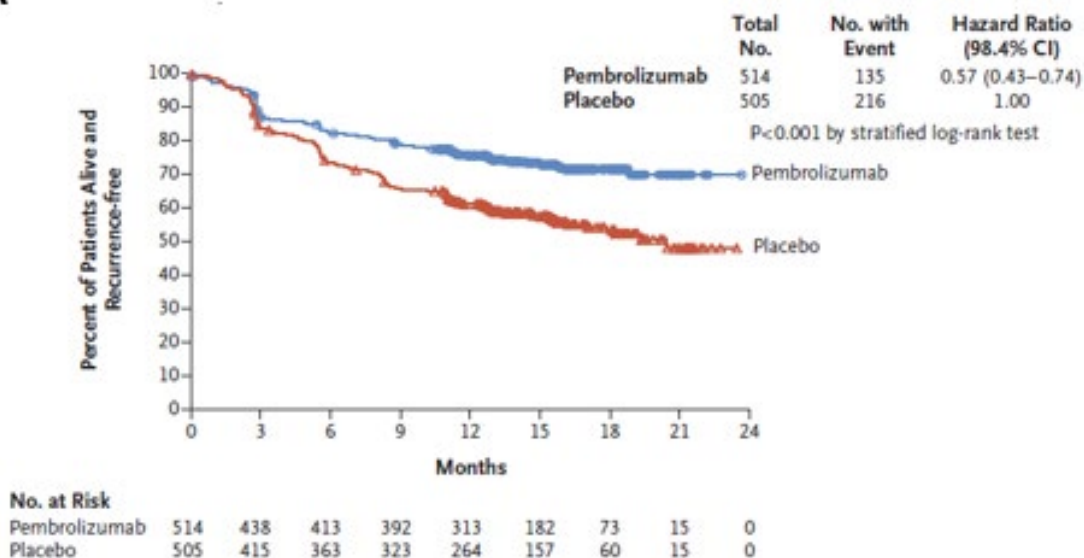
Figur 1. Studiedesign KEYNOTE-054 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Den helseøkonomiske modellen fra den opprinnelige innsendelsen i 2019 var basert på effekt og sikkerhetsdata med datakutt i oktober 2017, som inneholdt data kun fra del 1 av studien. Median oppfølgingstid i studien var da 15,1 måneder. Ved innsendelse av oppdaterte resultater, var data med median oppfølgingstid 3,5 år (datakutt 3. april 2020) og 4,9 år (datakutt 17. januar 2022) tilgjengelig. I tillegg foreligger det resultater fra del 2 av studien (åpen, cross-over) i form av PRFS2 (tid fra randomisering til andre tilbakefall eller død) og sikkerhetsdata, med datakutt oktober 2020 og januar 2022. I det følgende beskrives data fra den opprinnelige innsendelsen samt de mest nylig oppdaterte innsendte data (datakutt januar 2022).

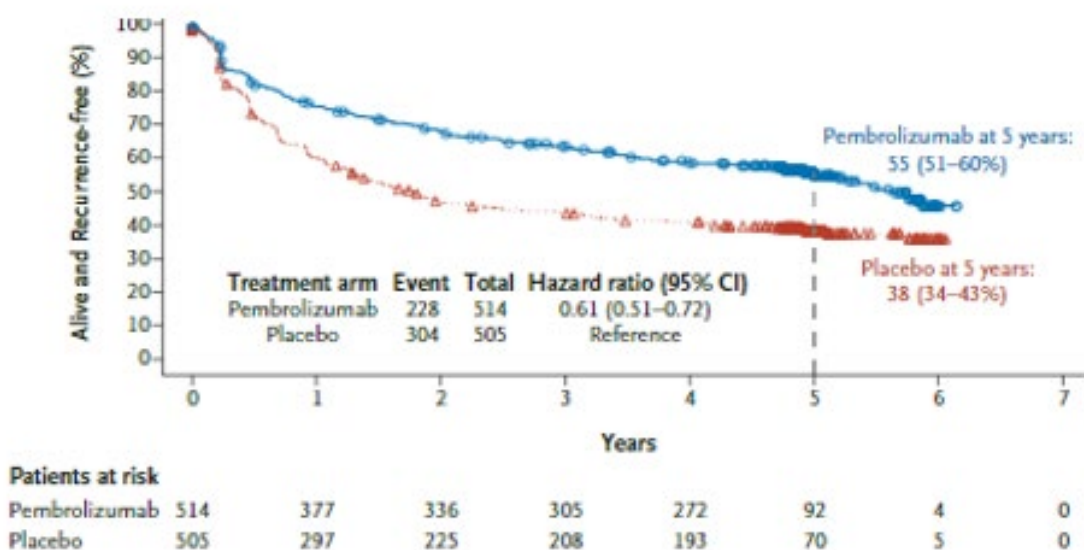
RFS resultater

Ved første datakutt (oktober 2017) viste pasientene i pembrolizumab-armen forbedret RFS sammenlignet med pasientene i placeboarmen (HR=0,57; 98,4 % KI=0,43-0,74; $p<0,001$). På dette tidspunktet var median RFS ikke nådd i pembrolizumab-armen, og var 20,4 måneder i placeboarmen. Oppdaterte data med median fem års oppfølging viste fortsatt RFS-fordel for pembrolizumab over placebo; HR var 0,61 (95% KI: 0,51 – 0,72). RFS ved fem år var 55,4% (95% KI, 50,8 til 59,8) i pembrolizumab-armen og 38,3% (95% CI, 33,9 til 42,7) i placebo-armen. Kaplan-Meier kurver over RFS fra de to forskjellige datakuttene er vist i figuren under.

A



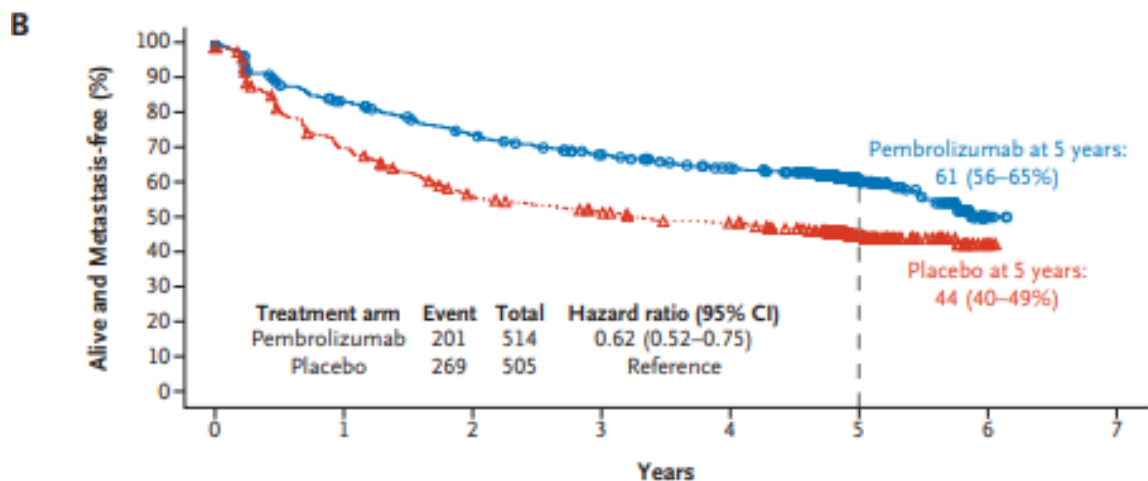
B



Figur 2. Kaplan-Meier estimat for tilbakefallsfri overlevelse (RFS; ITT-populasjonen) i KEYNOTE-054 etter A) 2 år (13) og B) 5 år med oppfølging (14).

DMFS resultater

Ved første datakutt (oktober 2017) var 84,8 % av pasientene i pembrolizumab-armen i live og fri for fjernmetastaser (alene eller i kombinasjon med lokoregionalt tilbakefall) sammenlignet med 72,7 % av pasientene i placeboarmen. Ved fem års oppfølging var fjernmetastasefri overlevelse 60,6 % (95 % KI, 56,0 – 64,9) i pembrolizumab-armen og 44,5 % (95 % KI, 39,9 - 48,9) i placebo-armen. Hasardratio var 0,62 (95% KI, 0,52 – 0,75; Figur 3).



Patients at risk

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Pembrolizumab | 514 | 409 | 357 | 320 | 288 | 99 | 5 | 0 |
| Placebo | 505 | 341 | 266 | 239 | 220 | 84 | 5 | 0 |

Figur 3. Kaplan-Meier estimat for fjernmetastasefri overlevelse (DMFS; ITT-populasjonen) i KEYNOTE-054 etter 5 år (15)

OS resultater

Ved tidspunkt for den opprinnelige vurderingen var OS data svært umodne; ved datakutt var 4,9 % og 6,9 % døde i henholdsvis pembrolizumab-armen og placeboarmen. Ved fem års oppfølging, er det fortsatt ikke foretatt noen OS analyse. Firma begrunne dette med at antall pre-spesifiserte dødsfall ennå ikke har inntruffet. Firma har altså ikke presentert noen 5 års OS data. Det anslås at OS-data å være tilgjengelige i 2030.

Resultater fra del 2 av studien

Etter tilbakefall i del 1 av studien hadde pasientene i placebo-armen anledning til å motta behandling med pembrolizumab (såkalt *cross-over*), mens pasientene som hadde mottatt pembrolizumab i del 1 av studien, fikk mulighet for re-behandling med pembrolizumab inntil 2 år i åpent studiedesign (dersom tilbakefall skjedde senere enn 6 måneder etter at total behandlingstid på ett år var gjennomført). Resultater fra del 2 av studien, med datakutt 16. oktober 2020, er publisert (16). 155 pasienter i placebo-armen krysset over til PD-1/PDL1 hemmer, mens 20 pasienter i pembrolizumab-armen fikk re-behandling med en PD-1/PDL1 hemmer etter tilbakefall i del 1 av studien.

For de 155 pasientene i *cross-over* fra placebo, var median oppfølgingstid 41 måneder. Median PFS var 8,5 måneder (95% KI 5,5 – 15,2), og PFS raten etter 3 år fra start av behandling med pembrolizumab var 32,2% (95% KI 24,5 – 40,2).

For de 20 pasientene som fikk re-behandling med pembrolizumab ved tilbakefall etter å ha mottatt pembrolizumab i del 1 av studien, var median oppfølgingstid 19 måneder. Median PFS var 4,1 måneder (95% KI 2,6; NE).

3.2 Legemiddelverkets vurdering

Oppdaterte resultater for RFS og DMFS med 5 års median oppfølgingstid bekrefter de tidligere resultatene som viser en gevinst av pembrolizumab for disse endepunktene over placebo. Siden OS data fortsatt ikke foreligger, er det imidlertid fortsatt uavklart om, og i så fall i hvor stor grad, det er en overlevelsesgevinst ved å behandle med adjuvant pembrolizumab etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom, sammenlignet med å reservere behandling til de som eventuelt utvikler avansert/metastatisk sykdom.

Det er publisert OS data fra andre studier av adjuvant behandling med PD(L)-1 hemmere som inkluderte pasienter med stadium III melanom. Ingen av disse har foreløpig vist overlevelsesgevinst: Studie S1404 sammenlignet pembrolizumab med høydose interferon (HDI) eller ipilimumab som adjuvant behandling av høyrisiko resekert melanom. Hovedanalysen etter 3,5 år viste ingen forbedring av OS mellom gruppene (HR 0,837 (96,3 % KI 0,622 – 1,297) (17). CheckMate 238 sammenligner adjuvant nivolumab med adjuvant ipilimumab i resekert stadium IIIB-IV melanom (18). Etter 5 års oppfølging er det ingen forskjell i OS mellom gruppene: 5-års overlevelse var 76 % med nivolumab og 72 % med ipilimumab, HR (95%KI) 0,86 (0,66 – 1,12) (19). Se for øvrig oppdatert metodevurderingsrapport, ID2017_115.

Kreftregisterets årsrapport fra 2022 for Nasjonalt kvalitetsregister for melanom peker på gode resultater i norsk klinisk praksis: *«Vi ser tydelige tendenser til at den fem års relative overlevelsen stiger markant i stadium III og IV i forhold til tidligere år. Oppstarten av adjuvant behandling har allerede begynt å gi resultater!»*

Basert på foreløpige resultater for pasienter som ble re-behandlet med pembrolizumab etter tilbakefall (median PFS 4,1 måneder) i del 2 av KEYNOTE-054, ser det ut til å være liten effekt av slik behandling.

4 Indikasjonsutvidelse til ungdom 12 år og eldre

Indikasjonsutvidelse for pembrolizumab til å omfatte adjuvant behandling av melanom stadium III for ungdom, ble godkjent i Norge 14. oktober 2022. Bestillerforum ønsket at en vurdering av denne indikasjonsutvidelsen skulle inkluderes i denne revurderingen (2). Firma har ikke levert en økonomisk analyse som belyser konsekvensen av denne utvidelsen. Dokumentasjonsgrunnlaget, effekt- og sikkerhetsdata, og antatte budsjettkonsekvenser av ved en innføring av indikasjonsutvidelsen beskrives under.

4.1 Melanom hos barn

Melanom er en sjelden sykdom hos barn, spesielt hos de yngste. Insidensen øker med alder. I aldersgruppen 15-19 år oppgis en insidens på omtrent 10,4 per million i USA (20). Mellom 1985 og 2021 ble det i gjennomsnitt diagnostisert tre tilfeller årlig av malignt melanom (alle stadier) hos barn og ungdom i Norge, noe som utgjør 1,6 % av alle krefttilfeller i denne aldersgruppen (21). Ekstrapolering av insidensen fordelt på stadium hos voksne, hvor 7 % ble diagnostisert i stadium III i 2022 (1), tilsier at det vil være ca. ett barn hvert femte år som diagnostiseres med melanom i stadium III. Det er ikke kjent hvor stor andel som vil være under 12 år og dermed ikke omfattes av indikasjonen.

Sammenligning mellom melanom hos barn og voksne er utfordrende, fordi biologien og patogenesen av sykdommen hos barn ikke er godt undersøkt. Overordnet er det blitt beskrevet forskjeller i biologien mellom barn- og voksenmelanom, men dette gjelder antakelig i størst grad hos de yngste barna som har en mer positiv prognose og overlevelse enn voksne (5).

Behandling av melanom hos barn følger stort sett de samme retningslinjene som hos voksne, og kirurgi utgjør basis av behandlingen (22). Inntil nylig har adjuvante systemiske behandlinger ikke vært godkjente til behandling av barn og ungdom i Europa (5).

4.2 Dokumentasjonsgrunnlag

I følge firma, er bakgrunnen for aldersutvidelsen til å omfatte ungdom (barn over 12 år), en tidligere vurdering av det europeiske legemiddelverket (EMA) av pembrolizumab til klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og barn (23), samt vurderingen av pembrolizumab til adjuvant behandling av melanom stadium II og III hos voksne og barn, og barn med avansert melanom (5). EMA har vurdert aldersutvidelsen, og denne oppsummeringen er basert på vurderingsrapporten til CHMP (5).

4.2.1 Kliniske studier

Den kliniske dokumentasjonen som lå til grunn for firmaets søknad om indikasjonsutvidelse, var **KEYNOTE-051**, en barnestudie i avanserte solide tumorer og lymfom; **KEYNOTE-716**: en randomisert, placebo-kontrollert fase III studie av adjuvant pembrolizumab hos pasienter 12 år og eldre, etter reseksjon av stadium IIB eller IIC kutant melanom; og **KEYNOTE-054**: registerstudien som ligger til grunn for stadium III adjuvant behandling hos voksne. I tillegg ble **KEYNOTE-006**, en studie som dokumenterte effekt av pembrolizumab i avansert melanom hos voksne, vurdert som relevant (ikke videre omtalt). På grunn av at melanom er en svært sjelden sykdom hos barn, er det begrenset med pediatriske data fra kliniske utprøvinger, og firma har derfor basert søknaden på påstand om lignende sykdomsbiologi og

farmakokinetikk hos voksne og barn, samt ekstrapolering av data fra ovennevnte studier, med støtte av data fra to pediatriske pasienter med melanom stadium II fra KEYNOTE-716 og 9 pediatriske pasienter med avansert melanom i studien KEYNOTE-051. En oppsummering av relevante data fra disse studiene presenteres under.

KEYNOTE-051

Keynote-051 er en pågående, ikke-randomisert, åpen, enarmet kombinert fase I og fase II studie hos pediatriske pasienter (fra 6 måneder til 18 år) med avanserte kreftformer, inkludert melanom. Hovedformålet i denne studien var å vurdere farmakokinetikk og farmakodynamikk, samt toksisitet og sikkerhet av pembrolizumab i denne pasientgruppen. Denne studien, kombinert med ekstrapolering av farmakokinetikkdata fra voksne, danner grunnlaget for anbefalt dosering i pediatrisk populasjon, som er 2 mg/kg (til maks 200 mg) hver 3. uke. Bivirkningsdata fra studien viser lignende sikkerhetsprofil som hos voksne. Av foreløpige data fra 139 pediatriske pasienter med median oppfølgingstid 8,3 måneder, er det 9 pasienter med melanom inkludert. Av disse var 5 pasienter 12 år eller eldre. Ingen av pasientene i melanomkohorten oppnådde respons per RECIST 1.1. En pasient oppnådde stabil sykdom som beste respons. Effektdata var ikke mulig å vurdere grunnet få pasienter med melanom. Det forventes at effektdata kan tilkomme etter hvert som studien inkluderer flere pasienter. En oversikt over individuelle responsdata hos de ni pasientene med melanom er vist i Tabell 2.

Tabell 1. Oppsummering av individuelle responsdata fra melanomkohorten i KEYNOTE-051. Kilde: (5)

| Age (Years) | Sex | Histology | Site | Treatment Assessment Visit(s) | Treatment Response at Visit(s) | Reason for Treatment Discontinuation |
|-------------|-----|---|------------------------|---|--------------------------------|---|
| PPD | | Melanoma (spitzoid) BRAFmut | Skin, liver, lung | Cycle 3 Day 1 | PD | PD |
| | | Melanoma (cutaneous) BRAFwt | Skin, lung, LNs | Cycle 3 Day 1 Cycle 5 Day 1 Discontinuation visit | PD PD PD | PD |
| | | Melanoma (nodular) | CNS | Cycle 1 Day 15 through Cycle 3 Day 1 | PD | PD |
| | | Melanoma (ulcerated nodular) BRAFmut | Lung, LNs, bone, liver | Cycle 1 Day 1 through Cycle 1 Day 15 | No data | Clinical progression |
| | | Melanoma (nodular) BRAFwt | LNs | Cycle 3 Day 1 through Cycle 8 Day 1 | SD | Physician decision |
| | | Melanoma (nodular): metastatic melanoma - primary lesion on natal cleft (intergluteal region) | LNs | Cycle 3 Day 1 through Cycle 28 Day 1 | PD | PD |
| | | Melanoma: melanocytic neoplasm (cutaneous origin of melanoma) | Bone, LNs | Discontinuation visit | PD | PD |
| | | Melanoma: epithelioid cell melanoma - disease arose from a preexisting congenital nevus (cutaneous) | Lung, liver, LNs | Discontinuation visit | PD | PD |
| | | Melanoma (nodular) BRAFwt | Lung, LNs | Cycle 1 Day 1 through Cycle 3 Day 8 | No data | Withdrawal by parent/guardian (Clinical PD noted) |

BRAFmut=BRAF mutant; BRAFwt=BRAF wild type; CNS=central nervous system; LN=lymph node; PD=progressive disease; SD=stable disease.
Database Cutoff Date: 04DEC2020

Source: [P051V02MK3475: adam-adsl; adex] [P051V02MK3475: sdtm-cm; suppm; sdtm-ds; supps; sdtm-lb; suppb; sdtm-rs; suppr; vs; suppv; suppdm; dm; suppmh; mh]

KEYNOTE-716

Keynote-716 var en fase III randomisert, placebo-kontrollert studie av adjuvant pembrolizumab hos pasienter 12 år og eldre etter reseksjon av stadium IIB eller IIC kutant melanom. Studien foregår i to deler, hvor del 1 er randomisert til behandling med enten pembrolizumab eller placebo i 17 sykluser, etterfulgt

av del 2 hvor alle pasienter med tilbakefall mottar pembrolizumab, uavhengig av behandling i del 1. Det foreligger kun resultater fra del 1. To pediatriske pasienter ble inkludert i studien. En oppsummering av data fra disse to pasientene er vist i Tabell 3. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert i denne studien sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til pembrolizumab, men det påpekes at sikkerhetsdata for barn er svært mangelfulle.

Tabell 2. Oppsummering av data fra pediatriske pasienter i KEYNOTE-716. Kilde: (5)

| Age (Years) | Sex | Disease Characteristics | Treatment Assignment | Number of Treatment Cycles Completed Before DCO | Study Medication Disposition Before DCO | Adverse Events Before DCO | Last Assessment of Treatment Response Before DCO |
|-------------|-----|------------------------------|----------------------------------|---|---|--|--|
| 13-17 | F | Stage IIB cutaneous melanoma | Pembrolizumab 2 mg/kg IV q3w | 17 | Completed | Grade 1 hidradenitis (2 episodes) and Grade 2 decreased lymphocyte count: reported as not related to pembrolizumab by investigator | No recurrence |
| | | Stage IIB cutaneous melanoma | Placebo (saline solution) IV q3w | 14 | Ongoing | None | No recurrence |

DCO=data cutoff; IV=intravenous; q3w=every 3 weeks.

Source: [Ref. 5.3.5.1: P716V01MK3475: Table 14.1-1, 14.1-3] [Ref. 5.3.5.1: P716V01MK3475: 16.2.6, 16.2.7.1.20]

KEYNOTE-054

Data fra denne studien på adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom er vist i punkt 2 over.

4.2.2 Sikkerhet

Sikkerhetsdata for ungdom med melanom var ikke tilgjengelig siden svært få pasienter i denne aldersgruppen var inkludert i de kliniske studiene. Vurderingen av sikkerhet var derfor basert på en antakelse om lik sykdomsbiologi og legemiddelfarmakologi som hos voksne. Det ble ikke identifisert nye vesentlige sikkerhetsaspekter. Langtidssikkerhet (som autoimmune endokrine bivirkninger og hepatitt, nyretoksisitet) ved behandling av barn er ukjent. Firma ble anbefalt å studere langtidssikkerheten ved adjuvant behandling med pembrolizumab hos barn etter markedsføringstillatelse i form av langtidsoppfølging i Keynote-051. Overordnet sett konkluderte EMA med at det ikke er grunn til bekymring for nye sikkerhetsrisikoer i denne aldersgruppen.

4.2.3 Konklusjon

Melanom hos barn er en svært sjelden tilstand, og effektdata i aldersgruppen over 12 år fra ovennevnte studier var begrenset til 6 pasienter med melanom. Det foreligger ikke direkte bevis for sammenhengen mellom eksponering og respons hos barn med melanom. Imidlertid har EMA vurdert at sykdomsbiologien kan aksepteres som lik hos voksne og ungdom, og dette støtter ekstrapolering av voksendata til ungdom. Sikkerhetsdata ved adjuvant behandling av ungdom foreligger ikke, og langtidssikkerhet er ukjent. Fordelene ved behandling ble ansett å oppveie risikoen.

4.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Aldersutvidelse til å gjelde ungdom over 12 år er godkjent i Norge basert på EMAs vurdering som gjengitt over. Det vil si at antatt nytte er ansett å overstige risikoen forbundet med behandling for denne aldersgruppen. EMA har vurdert at sykdomsbiologien kan aksepteres som lik hos voksne og ungdom over 12 år. Det er ikke grunn til å anta lavere effekt av behandling hos barn sammenlignet med voksne. Det er mulig at nyttetapet knyttet til irreversible bivirkninger (spesielt autoimmune) vil være større for yngre pasienter, men dette er foreløpig ukjent. Det antas at få ungdommer over 12 år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab i denne indikasjonen, basert på at melanom stadium III er en svært sjelden diagnose i denne aldersgruppen. Det vil derfor antakelig ikke være store budsjettmessige konsekvenser av aldersutvidelsen.

5 Konklusjon

De oppdaterte resultatene fra den kliniske studien KEYNOTE-054 som undersøker effekten av pembrolizumab til adjuvant behandling av fullstendig resektert melanom stadium III bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. Den gangen ble det konkludert med at det ikke fantes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av behandlingen, men at den positive effekten som er vist på RFS i studien og i andre studier, tyder på at forlenget tid til tilbakefall kan gi forlenget overlevelse. Overlevelsedata er fortsatt ikke tilgjengelig fra studien ved tidspunkt for denne revurderingen. Derfor er det fortsatt uavklart om, og i så fall i hvor stor grad, det er en overlevelsesgevinst ved å behandle med adjuvant pembrolizumab etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom, sammenlignet med å reservere behandling til de som eventuelt utvikler avansert/metastatisk sykdom. Det forventes at overlevelsedata fra KEYNOTE-054 blir tilgjengelig i 2030.

Det er ikke grunn til å anta lavere effekt av behandling hos barn sammenlignet med voksne. Aldersutvidelsen av indikasjonen til å inkludere pasienter 12 år og eldre anses ikke å ha betydningsfulle budsjettmessige konsekvenser, da det antas at svært få barn vil være aktuelle for metoden på grunn av sykdommens sjeldenhet i denne aldersgruppen.

Etter avtale med Legemiddelverket har firma ikke innsendt oppdatert helseøkonomisk modell i forbindelse med revurderingen. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte-analyse basert på siste tilgjengelige resultater fra de kliniske studiene av pembrolizumab men med samme forutsetninger for øvrig som ved forrige metodevurdering, vil belyse merkostnad per vunnet QALY på en tilfredsstillende måte, siden overlevelsedata fortsatt ikke foreligger.

Statens legemiddelverk, 22-06-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Almlöf
Saksutreder

Referanser

1. Krefregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom 2023.
2. Protokoll Bestillerforum for nye metoder 21.11.2022 2022 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2021.11.2022.pdf].
3. Statens legemiddelverk. ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III. 2019(Versjon 2 oppdatert 30-05-2019).
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm [Internet]. . 2022.
5. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Keytruda Prodedure No. EMEA/H/C/003820/II/0111. 2022.
6. Krefregisteret. Cancer in Norway 2017 2018.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2016.
8. Agency EM. Opdvo Opinion 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/opdivo-8>].
9. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>].
10. LIS onkologi spesialistgruppe pvaHS-ØR, Helse Vest RHF, Helse Midt-Norge RHF, Helse Nord RHF. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 01.04.2019-31.03.2020.
11. LIS onkologi spesialistgruppe på vegne av Helse Sør-Øst RHF Helse Vest RHF Helse Midt-Norge RHF Helse Nord RHF. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 01.04.2020-31.03.2021.
12. LIS onkologi spesialistgruppe pvaHS-ØR, Helse Vest RHF, Helse Midt-Norge RHF, Helse Nord RHF. Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. .
13. Eggermont Alexander MM BCU, Mandala Mario, Long Georgina, Atkinson Viktoria,. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. The New England Journal of Medicine. 2018;378(6):1789-801
14. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. 2022;1(11):EVIDoa2200214.
15. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. New England Journal of Medicine Evidence,. 2022;1(11):EVIDoa2200214.
16. Eggermont AM, Meshcheryakov A, 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.

17. Kenneth F. Grossmann MO, Sapna Pradyuman Patel, Ahmad A. Tarhini, Vernon K. Sondak, Teresa M. Petrella,. Final analysis of overall survival (OS) and relapse-free-survival (RFS) in the intergroup S1404 phase III randomized trial comparing either high-dose interferon (HDI) or ipilimumab to pembrolizumab in patients with high-risk resected melanoma. . Journal of Clinical Oncology,. 2021;39:abstr 9501.
18. Ascierto PA DVM, Mandalá M, et al,. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet oncology. 2020;21(11):643-54.
19. Larkin J DVM, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, Cowey CL, Schenker M, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Butler MO, Di Giacomo AM, Middleton MR, Lutzky J, de la Cruz-Merino L, Arenberger P, Atkinson V, Hill AG, Fecher LA, Millward M, Nathan PD, Khushalani NI, Queirolo P, Ritchings C, Lobo M, Askelson M, Tang H, Dolfi S, Ascierto PA, Weber J,. Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results From CheckMate 238. Clin Cancer Res. 2023;Apr 14:CCR-22-3145.
20. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014, updated April 2, 2018. In: Surveillance E, and End Result Program., editor.
21. Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft, Årsrapport 2021. 2022.
22. Elena B Hawryluk ASP, Ashfaq A Marghoob, Armita Bahrami,. Melanoma in children [Internasjonalt oppslagsverk]. Wolters Kluwer; 2022 [cited 2023 06. februar]. Available from: www.uptodate.com.
23. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0090 2021.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Oslo, 20.06.2022

Adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III

ID2018_067. Oppdatert effektdokumentasjon.

Konklusjonen fra oppdateringen er at effekten av Keytruda for tilbakefallsfri overlevelse (RFS) og metastasefri overlevelse (DMFS) holder seg svært godt over tid. Ved fem år var 55% tilbakefallsfrie i pembrolizumab-armen vs. 38% i placebo-armen (RFS, hazard ratio (HR) 0,61, 95% KI 0,51 – 0,72). Metastasefri overlevelse var 61% og 44% i hhv. pembrolizumab- og i placebo-armen (DMFS, HR 0,62 KI 0,52 – 0,75).^[1]

Det går også bedre med pasienter behandlet med adjuvant pembrolizumab enn placebo i senere behandlingslinjer. Resultatene etter fem år for PRFS2 var at 68,2% i pembrolizumab-armen vs. 55,5% i placeboarmen hadde unngått andre tilbakefall eller progresjon på neste behandlingslinje (HR 0,65 KI 0,53 – 0,80). PRFS2 er definert som tid fra randomisering til den andre objektive sykdomsprogresjon eller tilbakefall og kan anses som et surrogatutfall for overlevelse.

Handlingsprogrammet for malignt melanom ^[2, side 19] angir viktigheten av å unngå tilbakefall og sykdomsutvikling til metastatisk stadium siden det er fjernmetastaser som tar livet av pasienten. Kvalitetsregisteret for melanom rapporterer i årsrapporten for 2022 at fem års relativ overlevelse nå stiger markant i stadium III og stadium IV og angir oppstarten av adjuvant behandling som grunnen. ^[3, side 71]

Sammenfatning av saken

ID2018_067 har nå blitt metodevurdert i tre omganger, første gangen gjengitt med en IKER på kr 123 672 per ekstra QALY ved daværende maksimalpris. Siden den gang har prisen på Keytruda blitt redusert betydelig i to omganger, samtidig som regulatorisk godkjenning fra EMA på infusjon hver sjette uke kom 28.3.2019. Dette er nyttig både for pasienter og for besparelser av tid i klinikkene. MSD legger derfor til grunn at pembrolizumab i adjuvant fase av stadium III melanom er kostnadseffektiv behandling og et nyttig terapeutisk virkemiddel gitt et absolutt prognosetap for denne pasientgruppen på 12 gode leveår. Effekten av behandling sett i KN-054 for RFS og DMFS er konsistent med tidligere rapporterte.

Med vennlig hilsen

Anne Lebesby Høeg
Market Access Director

Søren Toksvig Klitkou
Market Access Manager

1. Eggermont AM, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. NEJM Evidence. 2022 Oct25;1(11): EVIDoa2200214.
2. Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Nasjonal faglig retningslinje. Vol. Bestillingsnummer IS-2931. 2022, Oslo.
3. Krefregisteret, Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. 2023, Oslo.