



## Keytruda (pembrolizumab), Tecentriq (atezolizumab) och Opdivo (nivolumab) för behandling av icke-småcellig lungcancer i första linjen

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-12

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att immunterapi bör erbjudas patienter med metastaserad icke småcellig lungcancer i första linjen som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. Något av nedanstående alternativ används beroende på klinisk situation:
  - Keytruda som monoterapi vid behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen till vuxna patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ ) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
  - Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed i första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp\* i gott allmäntillstånd.
  - Keytruda i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel i första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av skivepiteltyp\* i gott allmäntillstånd.
  - Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin i första linjen till behandling av vuxna patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp i gott allmäntillstånd.
  - Opdivo i kombination med Yervoy tillsammans med 2 cykler platinum-dublett kemoterapi för behandling i första linjen av patienter i gott allmäntillstånd ed metastaserande och/eller recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer inte är positiva för mutationer av EGFR eller ALK.

\*För patienter med NSCLC och ett PDL1-uttryck  $\geq 50\%$  är det för närvarande oklart om det föreligger någon ytterligare tilläggseffekt av kombinationen jämfört med Keytruda i monoterapi, varför monoterapi med Keytruda kvarstår som ett alternativ för denna grupp

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Tillståndet är vanligt.

NT-rådet har en arbetsmodell för framtagande av rekommendationer gällande PD1- och PD-L1-hämmare, som innebär att för nya indikationer av PD1- och PD-L1-hämmare där det sedan tidigare finns en rekommendation från NT-rådet för en liknande indikation, görs ingen hälsoekonomisk värdering av TLV. Istället baseras NT-rådets rekommendation på en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen som görs av aktuell nationell vårdprogramgrupp, samt det upphandlade priset för läkemedlet. Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationella upphandlingar genomförts för samtliga nu godkända PD1- och PD-L1-hämmare. Nya

avtal har tecknats som gäller från och med 2021-01-01. Avtalen innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

Nedan följer detaljerade beskrivningar av NT-rådets bedömning för respektive läkemedel och indikation.

## **Sammanvägd bedömning gällande indikationen Keytruda som monoterapi i första linjens behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna**

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

### **Tillståndets svårighetsgrad**

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög). Tillståndet är fortskridande och leder till döden inom en relativt kort tidsrymd; femårsöverlevnaden är mycket låg.

### **Åtgärdens effektstorlek**

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekt och säkerhet av Keytruda i monoterapi utvärderades i en randomiserad multicenter öppen fas 3-studie i 305 patienter med tidigare obehandlad avancerad icke-småcellig lungcancer med PD-L1-uttryck på minst 50 %, utan EGFR-mutation eller translokation av ALK-genen. Behandling med Keytruda jämfördes med behandling med platinabaserad kemoterapibehandling (platinadublett). Cross-over från platinadublett till Keytruda var tillåtet vid fall med sjukdomsprogression. I intention-to-treatpopulationen var median totalöverlevnad för patienter behandlade med Keytruda 30,0 månader (95% KI 18,3 – inte uppnådd) och för patienter behandlade med kemoterapi 14,2 månader (95% KI, 9,8-19,0). Hazardkvoten var 0.63 (95% KI; 0,47-0,86 p=0.002).

### **Förekomst av tillståndet**

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).  
Kommentar: Omkring 350 patienter uppskattas vara aktuella för behandling per år.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

För Keytruda gäller att det blir stora skillnader i de beräknade kostnaderna per kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) beroende på om det finns ett planerat behandlingsstopp, en så kallad stoppregel, eller om behandlingen pågår till progress. Beräkningarna av kostnad per vunnet QALY underskattar behandlingens kostnadseffektivitet då den bygger på läkemedlets listpris och inte tar hänsyn till det upphandlade lägre priset.

Med TLV:s antaganden blir kostnaden per vunnet QALY för Keytruda jämfört med platinubaserad kemoterapi ungefär 750 000 kronor om en stoppregel på 24 månader tillämpas. Behandlas istället patienter fram till progression blir kostnaden per vunnet QALY högre, ungefär 1,07 miljoner kronor.



### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Enligt TLV består osäkerheten främst i hurvida patienter behandlas till progression eller om behandlingen avslutas före progression enligt en stoppregel. Det finns även en osäkerhet kring effekten av Keytruda bortom de kliniska studierna och vilken metod som skall användas för extrapolering, samt i hur väl antaganden om andra linjens behandling stämmer med klinisk praxis.

Den rabatt som regionerna erhåller via nationellt upphandlat avtal ska vägas in i värderingen av kostnadseffektiviteten. Tillämpande av stoppregel på 24 månader har en betydande påverkan på kostnaden per QALY. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

### **Sammanvägd bedömning gällande indikationen Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp**

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer gjorde i december 2018 en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till Keytruda som monoterapi vid första linjens behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna. Effekten av behandlingarna bedöms av vårdprogramgruppen vara i stort sett likvärdig.

#### **Nationella vårdprogramgruppens bedömning**

- Det föreligger skillnader i populationerna, då kombinationsbehandlingen är godkänd för NSCLC av icke-skivepiteltyp oberoende av PD-L1-uttryck.
- Vid ett PD-L1 uttryck på  $\geq 50\%$  är det oklart om den kombinerade behandlingen adderar till effekten av bara Keytruda i monoterapi.
- I studien av kombinationsbehandlingen finns en ökande effekt med ökande PD-L1-uttryck
- Effekten på patienter med PD-L1-uttryck  $< 50\%$  är tydligt bättre än enbart behandling med kemoterapi.
- Kemoterapirelaterad toxicitet samt låggradig immunologisk toxicitet förväntas.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet tillfredsställande, då den bygger på en randomiserad, dubbelblind studie i 616 patienter.

NT-rådets sammanvägda bedömning bygger på vårdprogramgruppens bedömning och det nationellt upphandlade priset för Keytruda, samt att tilläggsbehandlingen av platinabaserad kemoterapi och pemetrexed inte innebär någon betydande merkostnad. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

### **Sammanvägd bedömning gällande indikationen Keytruda i kombination med karboplatin och paklitaxel eller nab-paklitaxel som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp**

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer har i mars 2019 gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av



icke-skivepiteltyp vid gott allmäntillstånd. Effekten av behandlingarna bedöms av vårdprogramgruppen i stort sett likvärdig.

#### **Nationella vårdprogramgruppens bedömning**

- Det föreligger skillnader i populationerna, då Keytruda i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är godkänd för NSCLC av skivepiteltyp oberoende av PD-L1-uttryck.
- Effekten på patienter är tydligt bättre än enbart behandling med kemoterapi, oavsett PD-L1-uttryck.
- Kemoterapirelaterad toxicitet samt låggradig immunologisk toxicitet förväntas.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet tillfredsställande, då den bygger på en randomiserad, dubbelblind studie i 559 patienter.

NT-rådets sammanvägda bedömning bygger på vårdprogramgruppens bedömning och det nationellt upphandlade priset för Keytruda, samt att tilläggsbehandlingen av karboplatin och paklitaxel eller nab-paklitaxel inte innebär någon betydande merkostnad. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

### **Sammanvägd bedömning gällande indikationen Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjen av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp.**

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer har i oktober 2019 gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp vid gott allmäntillstånd.

#### **Nationella vårdprogramgruppens bedömning**

Vårdprogramgruppens bedömning är att behandling med Tecentriq för den patientgrupp som omfattas av indikationen NSCLC av icke-skivepiteltyp, i stort sett bedöms likvärdig Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet tillfredsställande, då den bygger på en randomiserad, öppen kontrollerad studie i 723 patienter.

NT-rådets sammanvägda bedömning bygger på vårdprogramgruppens bedömning och det nationellt upphandlade priset för Tecentriq, samt att tilläggsbehandlingen av karboplatin och nab-paklitaxel inte innebär någon betydande merkostnad. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

### **Sammanvägd bedömning gällande indikationen Opdivo i kombination med Yervoy tillsammans med 2 cykler platinum-dublett som första linjen av metastaserad och/eller recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC)**

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer har i december 2020 gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar med Keytruda och Tecentriq vid första linjen av NSCLC.



### **Nationella vårdprogramgruppens bedömning**

Vårdprogramgruppens bedömning är att behandling med Opdivo i kombination med Yervoy för den patientgrupp som omfattas av indikationen NSCLC, i stort sett bedöms likvärdig som tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar med Keytruda och Tecentriq vid första linjen av NSCLC.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet tillfredsställande, då den bygger på en randomiserad, öppen kontrollerad studie i 719 patienter.

NT-rådet bedömer, utifrån den nationella vårdprogramgruppens bedömning av behandlingseffekt och det nationellt upphandlade priset, att Opdivo i kombination med Yervoy är kostnadseffektiv vid första linjens behandling av NSCLC.

### **Tidpunkter för revision av yttrandet**

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende läkemedelsbehandling av icke-småcellig lungcancer i första linjen. I den här versionen, daterad februari 2021, tillkommer även en rekommendation för Opdivo i kombination med Yervoy tillsammans med 2 cykler platinabaserad kemoterapibehandling (platinadublett).

### **Referenser**

TLV:s hälsoekonomiska värdering: Keytruda

EPAR; Keytruda

EPAR; Tecentriq

EPAR; Opdivo

### **Länkar till mer information**

[Pivotal studie, Keytruda monoterapi](#) ; [Långtidsuppföljning av pivotal studie Keytruda i monoterapi](#)

[Pivotal studie Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed](#)

[Pivotal studie Keytruda i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel](#)

[Pivotal studie Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin](#)

[Pivotal studie Opdivo i kombination med Yervoy](#)

### **Närvarande vid beslut**

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen, Maria Palmetun-Ekbäck, Uppsala-Örebro sjukvårdsregion.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.