

Keytruda (pembrolizumab) för behandling av icke-småcellig lungcancer i första linjen

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-03-29

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är att:

- Keytruda kan användas 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 kan användas 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 kan användas i första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av skivepiteltyp* i gott allmäntillstånd.

* För patienter med NSCLC och ett PDL1-uttryck $\geq 50\%$ är det för närvarande oklart om det föreligger någon ytterligare tilläggs effekt 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 rekommenderar Keytruda för behandling av NSCLC i första linjen sedan mars 2017. I december 2018 kompletterades rekommendationen med Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed. I den här versionen, daterad mars 2019, tillkommer även en rekommendation för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel.

Keytruda som monoterapi

Effekten på tillståndet är måttlig.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen är måttligt.

Den rabatt som landstingen 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.

Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed**

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. Den nationella vårdprogramgruppen bedömer att effekten av behandlingarna kan vara likvärdiga för den del av studiepopulationen som omfattas av båda indikationer enligt nedan. 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.

Keytruda i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel**

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. Den nationella vårdprogramgruppen bedömer att effekten av behandlingarna kan vara likvärdiga för den del av studiepopulationen som omfattas av båda indikationer enligt nedan. NT-rådets sammanvägda bedömning bygger på vårdprogramgruppens bedömning och det nationellt upphandlade priset för Keytruda, samt att tilläggsbehandlingen av platinabaserad kemoterapi och paklitaxel eller nab-paklitaxel inte innebär någon betydande merkostnad. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

Om läkemedlet

Keytruda (pembrolizumab) är en monoklonal antikropp som blockerar T-cellernas PD-1 receptorer. Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, istället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1 och PD-L2 ligander.

Denna rekommendation avser Keytruda vid icke småcellig lungcancer vid indikationerna:

- första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna 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.
- i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp hos vuxna.

Keytruda blev godkänt för försäljning 2015-07-16.

Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed godkändes 2018-09-04.

Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel godkändes 2019-03-15. Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel.

** NT-rådet har sedan 2018-10-12 en ny arbetsmodell¹ 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 vårdprogramgrupp², samt det upphandlade priset för läkemedlet

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 bedöms som mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Kommentar: Tillståndet är fortskridande och leder till döden inom en relativt kort tidsrymd; femårsöverlevnaden är mycket låg.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandlingen bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor, mycket stor)

Kommentar: 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. Intention-to-treat populationen hade en median progressionsfri överlevnad på 10,3 månader (95 % konfidensintervall (KI) 6,7 - inte uppnådd) i Keytrudagruppen och 6,0 månader (95 % KI, 4,2 - 6,2) i kemoterapigruppen. Hasardkvoten var 0.50 (95% KI 0,37 -0.68 $p < 0.001$)

Median total överlevnad uppnåddes inte i någon av grupperna. Den beräknade andelen patienter som levde vid 6 månader var 80.2% (95% CI, 72,9 - 85,7) i Keytrudagruppen och 72.4% (95% CI, 64,5 - 78,9) i kemoterapigruppen. Total överlevnad i Keytrudagruppen var signifikant längre än i kemoterapigruppen (hasardkvoten för död, 0,60; 95% KI, 0,41- 0,89; $P = 0,005$). Skillnaden mellan behandlingsarmarna i medelöverlevnad baserad på extrapolering av data var 19 månader.

Tillståndets sällsynthet

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 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.

Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen

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

Kommentar: Enligt TLV består osäkerheten främst i huruvida 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.

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

NT-rådet har rådgjort med den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer, som gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till liknande behandling med PD1-hämmare som NT-rådet sedan tidigare rekommenderar. I detta fall har jämförelse gjorts med Keytruda som monoterapi vid första linjens behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna.

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 tillägsbehandlingen 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

NT-rådet har rådgjort med den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer, som gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till liknande behandling med PD1-hämmare som NT-rådet sedan tidigare rekommenderar. I detta fall har jämförelse gjorts med Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

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.

Referenser

1. [NT-rådets arbetsmodell gällande bedömning av PD1- och PD-L1-hämmare](#)
2. [Nationella vårdprogram vid Regionala cancercentrum i samverkan](#)
3. [TLVs kunskapsunderlag för Keytruda första linjen icke-småcellig lungcancer](#)

Länkar till mer information

[EPAR](#)

[Pivotal studie monoterapi](#)

[Pivotal studie kombinationsbehandling med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed](#)

[Pivotal studie kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel/nab-paklitaxel](#)

Närvarande vid beslut

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

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet