



Keytruda (pembrolizumab) i kombination med lenvatinib vid endometrie cancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-02-17

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att för vuxna med avancerad eller recidiverande endometrie cancer med sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad behandling bör Keytruda i kombination med lenvatinib användas, oavsett behandlingslinje, när patienten inte är kandidat för kurativ kirurgi eller strålning. För patienter med dMMR eller MSI-H utgör dock Jemperli ett behandlingsalternativ.

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Tillståndet är vanligt.

Osäkerheten i det vetenskapliga underlaget är måttlig.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög.

Rekommendationen baseras på total överlevnad (OS) från en öppen, randomiserad fas 3-studie där Keytruda och lenvatinib jämfördes med prövarens val av behandling (TPC), bestående av doxorubicin eller paklitaxel, hos den aktuella patientgruppen. Resultatet i studien visade statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad hos patienter som behandlats med Keytruda och lenvatinib jämfört med prövarens val av behandling (TPC).

I TLV:s hälsoekonomiska värdering har Keytruda i kombination med lenvatinib jämförts med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD). TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Keytruda i kombination med lenvatinib jämfört med PLD till cirka 1,65 miljoner kronor.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationell upphandling genomförts för Keytruda. Avtalet innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Keytruda i kombination med lenvatinib kan betraktas som kostnadseffektivt.

NT-rådet rekommenderar sedan 2022-08-26 att [Jemperli bör användas för behandling av avancerad endometrie cancer med dMMR eller MSI-H](#) och att i valet mellan Jemperli och Keytruda i första hand välja Jemperli. Jemperli har en betydligt lägre behandlingkostnad jämfört med Keytruda i kombination med lenvatinib. NT-rådet hänvisar till vårdprogrammet för livmoderkroppscancer, för val av läkemedel i olika behandlingssituationer.



Om läkemedlen

Keytruda (pembrolizumab) är en monoklonal antikropp som blockerar T-cellernas PD-1-receptorer. Detta gör att T-cellerna aktiveras och angriper tumörceller, i stället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1- och PD-L2-ligander. Lenvatinib är en receptortyrosinkinasa (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna som är involverade i bildningen av nya blodkärl, exempelvis receptorerna för vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGFR) och fibroblast tillväxtfaktor (FGFR). Genom att inhibera dessa RTK kan tillväxten av cancer hämmas.

Indikationen som omfattas av denna rekommendation är: Keytruda i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometrie cancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

Effekt och säkerhet av pembrolizumab och lenvatinib har utvärderats i en pågående, öppen, randomiserad fas-3 studie, KEYNOTE-775. I studien deltog 827 patienter med avancerad endometrie cancer som tidigare erhållit behandling med platinabaserad kemoterapi behandling inklusive som neoadjuvant och adjuvant behandling. Patienterna randomiserades (1:1) till att behandlas med pembrolizumab+lenvatinib (n=411) eller prövarens val (TPC); doxorubicin (n=306) eller paklitaxel (n=110).

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Vid första interimsanalys, med en uppföljningstid på cirka ett år, var median OS 18,3 månader (95% KI 15,2–20,5) i pembrolizumab+lenvatinib-gruppen jämfört med 11,4 månader (95% KI 10,5–12,9) i TPC-gruppen; HR 0,62 (95% KI 0,51–0,75); $p < 0,001$). Även PFS var statistiskt signifikant längre för gruppen som fick pembrolizumab+lenvatinib. Median PFS var 7,2 månader (5,7–7,6) i pembrolizumab+lenvatinib-gruppen jämfört med 3,8 månader (3,6–4,2) i TPC-gruppen; HR 0,56 (95% KI 0,47–0,66; $p < 0,001$).

Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten i november 2021. Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlen

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

De allra flesta med endometrie cancer diagnostiseras i ett tidigt skede med relativ god prognos. Prognosen för patienter med återfall är sämre, med knappt ett års överlevnad. Endometrie cancer drabbar till stor del äldre kvinnor med flera andra sjukdomar och därför är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation.



Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Endometrie-cancer är den vanligaste gynekologiska tumörformen i Sverige. Årligen drabbas cirka 1400 personer av endometrie-cancer. Ungefär 13 % av patienterna får återfall. Totalt uppskattas cirka 200 patienter kunna vara aktuella för behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Läkemedelskostnaden per patient och månad för Keytruda i kombination med lenvatinib i TLV:s underlag är cirka 130 000 kronor (exklusive avtalad rabatt). Till det tillkommer en administreringskostnad per infusionstillfälle.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 1,65 miljoner kronor per vunnet QALY (exklusive rabatt). Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 1,43 och 2,1 miljoner kronor i känslighetsanalyser för Keytruda och lenvatinib jämfört med PLD.

I samband med nationell samverkan för Keytruda har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Keytruda till regionerna. Det innebär att kostnaden per vunnet QALY blir lägre än de värden som TLV redovisar.

Osäkerhet i underlaget

Osäkerhet i den vetenskapliga bedömningen

Osäkerheten i det vetenskapliga underlaget är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Effekten bedöms väldokumenterad och bygger på en pågående, öppen, randomiserad fas III-studie med över 800 patienter. Studiepopulationen är yngre och har även ett bättre allmäntillstånd än en svensk patientpopulation aktuell för behandling med Keytruda och lenvatinib. Detta innebär att överförbarheten av studiens effektresultat till en svensk patientpopulation är förknippad med viss osäkerhet.

I TLV:s analys har PLD (pegylerat liposomalt doxorubicin) valts som jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib till skillnad från i studien där företaget valt TPC (paklitaxel respektive doxorubicin). TLV bedömer att effekten mellan TPC och PLD är likartad. Däremot bedömer TLV att den relativa effekten mellan pembrolizumab+lenvatinib och PLD förknippas med viss osäkerhet då jämförelsen inte baseras av en direkt jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib och PLD.

Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

Osäkerheten är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten i resultatet är hög och beror främst på att tidshorisonten och val av extrapoleringsfördelning för OS har en stor påverkan på resultatet, till följd av att en andel av QALY-vinsten sker när uppmätt data saknas. Dessutom finns osäkerhet vad gäller den långsiktiga behandlingseffekten av Keytruda och lenvatinib.



Referenser

TLVs hälsoekonomiska bedömning av Keytruda i kombination med lenvatinib
EPAR (produktresumé)
Assessment report (effekt och säkerhet)
KEYNOTE-755

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland.
Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.