



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

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-11-19

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att immunterapi bör erbjudas i första linjen till vuxna patienter med metastaserad icke småcellig lungcancer som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
Något av nedanstående alternativ används beroende på klinisk situation:
 - Libtayo eller Keytruda som monoterapi till patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$).
I valet mellan Libtayo och Keytruda ska Libtayo väljas i första hand motiverat av lägre pris.
 - Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed vid icke-skivepiteltyp.*
 - Keytruda i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel vid skivepiteltyp.*
 - Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin vid icke-skivepiteltyp.
 - Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin vid icke-skivepiteltyp.
 - Opdivo i kombination med Yervoy tillsammans med två cykler platinum-dubblert kemoterapi.

*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 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 en nationell upphandling genomförts för samtliga nu godkända PD1- och PDL1-hämmare. Avtal har tecknats som innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

Vårdprogramgruppen har nu tagit ställning till Libtayo (cemiplimab) för behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna. Utifrån de upphandlade priserna för läkemedlen rekommenderar NT-rådet att Libtayo väljs i första hand vid behandling i monoterapi.

Nya data från aktuella studier med Tecentriq som monoterapi vid avancerad icke-småcellig lungcancer har inte påvisat någon signifikant överlevnadsvinst. Tecentriq som monoterapi kan därmed inte rekommenderas som behandling vid icke-småcellig lungcancer.

Sammanvägd bedömning gällande 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 stor (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 (platinadubblett). Cross-over från platinadubblett till Keytruda var tillåtet vid fall med sjukdomsprogression. I intention to treat-populationen var median totalöverlevnad för patienter behandlade med Keytruda 26,3 månader (95 % KI 18,3–40,4) och för patienter behandlade med kemoterapi 13,4 månader (95 % KI 9,4–18,3). Hazardkvoten var 0,62 (95 % KI 0,48–0,81). Andelen patienter som var vid liv efter 5 år var 31,9 % (95 % KI 24,5–39,5) i gruppen behandlade med Keytruda jämfört med 16,3 % (95 % KI 10,6–23,0) för gruppen behandlade med kemoterapi.

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 vunnet kvalitetsjusterat 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 platinumbaserad 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.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen

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

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.

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 vunnet QALY. NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

Sammanvägd bedömning gällande Tecentriq som monoterapi i första linjens behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna eller $\geq 10\%$ tumörinfiltrerande immunceller (IC)

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer har i april 2021 värderat uppdaterade data i IMpower110-studien 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.

Nationella vårdprogramgruppens bedömning

Resultatet från den uppdaterade analysen visade inte någon signifikant överlevnadsvinst för Tecentriq. Vårdprogramgruppens bedömning är att behandling med Tecentriq, för den patientgrupp som omfattas av indikationen NSCLC, inte bör rekommenderas.

Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation, då den bygger på en randomiserad, öppen kontrollerad studie i 572 patienter.

NT-rådet rekommenderar inte Tecentriq i monoterapi baserat på uppdaterade överlevandsdata.



Sammanvägd bedömning gällande Libtayo som monoterapi i första linjens behandling av metastaserad och/eller recidiverande NSCLS

Den nationella vårdprogramgruppen för lungcancer gjorde i maj 2021 en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av Libtayo 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

Vårdprogramgruppens bedömning är att behandling med Libtayo för den patientgrupp som omfattas av indikationen NSCLC, i stort sett är likvärdig behandling med Keytruda.

Effekt och säkerhet av Libtayo har utvärderats i en öppen, multicenter, randomiserad fas-3 studie, EMPOWER-Lung 1, där 710 patienter med tidigare obehandlad avancerad icke-småcellig lungcancer med PD-L1-uttryck på minst 50 %, randomiserades till antingen Libtayo eller kemoterapi. I studien visade Libtayo en statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) jämfört med kemoterapi vid första linjens behandling av patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer. För patienter med PD-L1 på minst 50 % var median PFS 8,2 månader (95 % KI 6,1–8,8) i cemiplimabgruppen och 5,7 månader (95 % KI 4,5–6,2) i kemoterapigruppen med Hazardkvot 0,54 (95 % KI 0,43–0,68); $p < 0,0001$). Median OS uppnåddes inte med cemiplimab (95 % KI 17,9–no) jämfört med 14,2 mån (11,2–17,5) med kemoterapi (HR 0,57, 95 % KI 0,42–0,77; $p = 0,0002$).

Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation, då den bygger på en randomiserad, öppen kontrollerad studie i 710 patienter.

NT-rådet bedömer, utifrån den nationella vårdprogramgruppens bedömning av behandlingseffekt och det nationellt upphandlade priset, att behandlingen är kostnadseffektiv.

Sammanvägd bedömning gällande Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed i 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.



Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation, 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 Keytruda i kombination med karboplatin och paklitaxel eller nab-paklitaxel i 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 Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin i första linjen av metastaserad 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 Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin i första linjen av metastaserad NSCLC av icke-skivepitelyp

NT-rådet lämnade juli 2019 ett yttrande kring indikationen, men med anledning av justerat pris för Tecentriq, reviderades rekommendationen i juli 2021.

TLV:s hälsoekonomiska värdering utfördes i samarbete med Norge och Finland inom ramen för FINOSE. Värderingen baserades inte på hela den population som omfattas av indikationen, utan på subgruppsanalyser av patienter med aktiverande mutationer i EGF-receptorer eller ALK-fusioner, vilket motiveras med att de kliniska resultaten indikerar att den gruppen har störst nytta av behandlingen. Följaktligen avser analysen bara en liten del av den totala populationen som ryms inom aktuell indikation för kombinationen Tecentriq, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin. NT-rådet har inte haft möjlighet att påverka inriktningen för den hälsoekonomiska värderingen.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet tillfredsställande, då den bygger på en randomiserad, öppen kontrollerad studie i 1202 patienter.

NT-rådet bedömer att behandlingen är kostnadseffektiv för den av TLV utvärderade subpopulationen och bygger på det nationellt upphandlade priset för Tecentriq, samt att tilläggsbehandlingen av bevacizumab, paklitaxel och karboplatin inte innebär någon betydande merkostnad.

Sammanvägd bedömning gällande Opdivo i kombination med Yervoy tillsammans med 2 cykler platinum-dublett i första linjen av metastaserad och/eller recidiverande 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 tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar med Keytruda och Tecentriq vid första linjens behandling av NSCLC.

Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation, 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 behandlingen är kostnadseffektiv.



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 november 2021, tillkommer även en rekommendation för Libtayo som monoterapi vid behandling av metastaserad NSCLC. Ytterligare en ändring i det här yttrandet är att Tecentriq som monoterapi inte längre rekommenderas för NSCLC.

Referenser

TLV:s hälsoekonomiska värdering: Keytruda
TLV:S hälsoekonomiska utvärdering: Tecentriq
EPAR; Keytruda
EPAR; Tecentriq
EPAR; Opdivo
EPAR; Libtayo
FINOSE

Länkar till mer information

Pivotal studie Keytruda monoterapi
Långtidsuppföljning av pivotal studie Keytruda i monoterapi
Fem-års uppföljning 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 Libtayo monoterapi
Pivotal studie Tecentriq monoterapi
Uppdaterad analys av pivotal studie Tecentriq i monoterapi
Pivotal studie Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin
Pivotal studie Tecentriq i kombination med bevacizumab och kemoterapi
Pivotal studie Opdivo i kombination med Yervoy

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Anna Lindhé, Västra regionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, Region Stockholm-Gotland; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.