



Keytruda (pembrolizumab) och Tecentriq (atezolizumab) vid trippelnegativ bröstcancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-11-19

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att någon av nedanstående behandlingar bör användas
 - Keytruda i kombination med kemoterapi vid lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.
 - Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel vid icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är liten.

Tillståndet är mindre vanligt.

NT-rådet har en arbetsmodell för framtagande av rekommendationer gällande PD1- och PD-L1-hämmare som innebär att för nya indikationer för en PD-1- och PD-L1-hämmare där det sedan tidigare finns en rekommendation från NT-rådet för en liknande indikation, görs ingen hälsoekonomisk värdering av TLV. Rekommendationen av Keytruda i kombination med kemoterapi baseras istället på vårdprogramgruppens bedömning av relativ effekt och säkerhet i förhållande till Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel samt på det upphandlade priset för läkemedlen.

NT-rådets ställningstagande i denna rekommendation bygger på patientnyttan för den aktuella patientgruppen där det idag finns få behandlingsalternativ. Tillståndets allvarlighetsgrad är mycket hög. Progressionsfri överlevnad och total överlevnad utgjorde primära effektmått i både IMpassion130 och Keynote-355 och var kliniskt signifikanta för patientgruppen.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har en nationell upphandling genomförts för samtliga nu godkända PD-1- och PD-L1-hämmare. Avtal har tecknats som innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

Dessa två kombinationsbehandlingar vid trippelnegativ bröstcancer bedöms vara kostnadseffektiva och rekommenderas för avancerad bröstcancer.



Om läkemedlet

Tecentriq (atezolizumab) är en monoklonal antikropp mot liganden för programmerad celledöd (PD-L1), som binder till PD-1-receptorn. Genom att neutralisera PD-L1 uteblir inaktiveringen av PD-1-receptorn på T-celler och det antitumoral T-cellsmedierade immunsvaret förstärks.

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.

Aktuell godkänd indikation för Tecentriq: Behandling av vuxna patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Aktuell godkänd indikation Keytruda: Keytruda i kombination med kemoterapi är indicerat för behandling av lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Keytruda och Tecentriq är ett rekvisitionsläkemedel. Tecentriq fick marknadsföringsgodkännande vid TNBC i EU i augusti 2019 och Keytruda i oktober 2021.

NT-rådets bedömning gällande Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel

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). Metastaserad trippelnegativ bröstcancer är en aggressiv tumörsjukdom som innebär kraftigt förkortad livslängd.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandlingen bedöms som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor). Den pivotala studien, IMpassion130 är en internationell, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten av atezolizumab + nab-paklitaxel jämfört med placebo + nab-paklitaxel i första linjens behandling av patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserad TNBC. I studien ingick 902 patienter som randomiserades med förhållandet 1:1 till antingen atezolizumab + nab-paklitaxel eller placebo + nab-paklitaxel.

Primär endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS) samt total överlevnad (OS). Hos patienter med PD-L1-positiva tumörer visade PFS vid första interimanalysen en mediantid på 7,5 månader för atezolizumab + nab-paklitaxel respektive 5,0 månader för nab-paklitaxel, HR 0,62 (95 % KI 0,49–0,78,



$p < 0,0001$). Medianöverlevnad var 25 månader i atezolizumab + nab-paklitaxelgruppen jämfört med 18 månader i nab-paklitaxelgruppen, HR 0,71 (95 % KI 0,54–0,93).

I fas 3-studien IMpassion131 jämfördes atezolizumab + paklitaxel med paklitaxel i monoterapi.

I IMpassion131 påvisades inte någon statistiskt signifikant skillnad för primärvariabeln PFS.

Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Förutom resultaten i IMpassion130 har även hänsyn tagits till IMpassion131, det vill säga två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med motstridiga resultat.

Förekomst av tillståndet

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

Omkring 100 till 200 patienter uppskattas kunna vara aktuella för behandling per år enligt nationella vårdprogramgruppen för bröstcancer.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Tecentriq har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla regioner deltagit.

Avtal har tecknats som innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald, varför nedanstående kostnader inte är de som regionerna faktiskt betalar.

Läkemedelskostnaden per 28-dagarscykel (exklusive avtalad återbäring) för Tecentriq + nab-paklitaxel uppgår till cirka 80 000 kronor.

TLV:s hälsoekonomiska underlag bygger på jämförelsen av Tecentriq + nab-paklitaxel med nab-paklitaxel. Med TLV:s antaganden blir kostnaden per vunnet QALY (exklusive avtalad återbäring) för Tecentriq + nab-paklitaxel cirka 1,6 miljoner kronor.

Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

TLV bedömer att osäkerheten i resultatet är hög i den hälsoekonomiska värderingen av Tecentriq och nab-paklitaxel. IMpassion130 omfattar inte tillräckligt lång studietid för att fånga upp hela behandlingsdurationen. Extrapolering av överlevnaden och övriga antaganden i den hälsoekonomiska modellen är dock gjorda på ett sådant sätt att det är liten risk att effekten överskattats.

Sammanvägd bedömning gällande Keytruda i kombination med kemoterapi

NT-rådet har inför denna rekommendation rådgjort med nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och aktuell nationell vårdprogramgrupp inom Regionala cancercentrum (RCC). Den nationella vårdprogramgruppen har gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar med Tecentriq vid avancerad trippelnegativ bröstcancer. Effekten av behandlingarna bedöms i stort sett likvärdiga.



Effekt och säkerhet av Keytruda i kombination med kemoterapi utvärderades i en randomiserad, fas 3-studie, Keynote-355. Keytruda i kombination med kemoterapi (nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin/karboplatin) jämfördes med placebo plus nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin/karboplatin hos patienter med obehandlad avancerad trippelnegativ bröstcancer. I studien deltog 847 patienter som randomiserades med förhållandet 2:1 till antingen Keytruda i kombination med kemoterapi eller placebo plus en av de tre olika kemoterapierna.

Primär endpoint var PFS samt OS. Vid en median uppföljningstid på 26,1 månader var median PFS 9,7 månader (95 % KI 7,6–11,3) i Keytrudagruppen och 5,6 månader (95% KI 5,3–7,5) i placebogruppen, HR 0,66 (95 % KI 0,50–0,88; ensidig p=0,0018). Vid en median uppföljningstid på 44,1 månader var OS 23,0 månader (95 % KI 19,0–26,3) i Keytrudagruppen och 16,1 månader (95 % KI 12,6–18,8) i placebogruppen. HR 0,73 (95 % KI 0,55–0,95; ensidig p=0,0093).

Keytruda i kombination med kemoterapi (nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin/karboplatin) hade statistiskt signifikant, kliniskt förbättrad totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad jämfört med enbart kemoterapi hos patienter med avancerad trippelnegativ bröstcancer vars tumörer uttryckte PD-L1 (Kombinerad positiv poäng [CPS] ≥ 10).

Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation. Någon hälsoekonomisk analys har inte gjorts. Värderingen av kostnadseffektiviteten baseras på den nationella vårdprogramgruppens bedömning av den medicinska effekten jämfört med den sedan tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingen vid trippelnegativ bröstcancer, samt det nationellt upphandlade priset. NT-rådet bedömer åtgärden som kostnadseffektiv.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Yttrandet ersätter den tidigare rekommendationen för Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel från 2021-07-01. I den här versionen, daterad 2021-11-19, tillkommer även en rekommendation för Keytruda i kombination med kemoterapi vid behandling av avancerad bröstcancer.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR Tecentriq](#)

[EPAR Keytruda](#)

[Assessment report](#)

[Pivotal studie: IMPassion130](#)

[IMpassion131](#)

[Keynote-355](#)

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

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.