

**BESLUT**

Datum  
2019-10-10

Diarienummer  
RS190846

Regionkontoret  
Hälso- och sjukvård, Avdelningen för kvalitet  
Linda Landelius  
Läkemedelsstrateg

**Regionstyrelsen****Ordnat införande Keytruda (pembrolizumab) i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel till patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer (RS19022)****Beslut**

Enligt förslag från Region Hallands prioriterings- och evidensråd

**Förslag till beslut från Region Hallands prioriterings- och evidensråd**

Införande enligt NT-rådets rekommendation 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.

**Bakgrund**

Detta beslut grundar sig på NT-rådets rekommendation i mars 2019 där det tillkommit en rekommendation för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel. NT-rådet rekommenderar Keytruda för behandling av NSCLC i första linjen sedan mars 2017. En första komplettering gjordes i december 2018 med tillägg av Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed.

**Godkänd indikation aktuell för ordnat införande**

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.

### **Sjukdomens svårighetsgrad**

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

### **Åtgärdens effektstorlek**

Effekten på tillståndet är måttlig. *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.

### **Sjukdomens sällsynthet**

Tillståndet är vanligt. *Kommentar:* Omkring 350 patienter uppskattas vara aktuella för behandling per år.

### **Kostnadseffektivitet**

*Keytruda som monoterapi*



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.

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.

NT-rådet bedömer behandlingen som kostnadseffektiv.

#### *Keytruda i kombinationsbehandling*

NT-rådet bedömer båda kombinationsbehandlingarna som kostnadseffektiva.

NT-rådet har sedan 2018-10-12 en ny 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.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen är måttlig. *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.

#### **Förmånsbeslut - TLV**

Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel.

#### **Sidoavtal**

Avtalstid fr.o.m. 2017-04-01 t.o.m. 2020-03-31.

#### **Regionala expertgruppsutlåtande**

Inför tidigare beslut om ordnat införande har man från kliniskt håll i Halland ansett att NT-rådets uppskattning på antal patienter aktuella för behandling i första linjen är något i underkant och Halland bör räkna med ett högre antal patienter. Enligt processledaren för lungcancer finns redan kandidater till den nya kombinationsbehandlingen med karboplatin och paklitaxel.

## Konsekvensanalys

### Ekonomiska konsekvenser

Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA som en del av en kombinationsbehandling är 200 mg var 3:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Beräknad årskostnad blir 1,12 Mkr per år. Patienterna behandlas fram till progression.

Utifrån dessa grundförutsättningar kan kostnaden för Region Halland beräknas till

År	Kostnad per år (kr) – antal patienter enligt uppskattning (10 st)
2019	5,6 Mkr
2020	11,2 Mkr

De redovisade kostnaderna är innan nationell riskdelning. Faktisk kostnad blir betydligt lägre.

Med dagens finansieringsmodell för cytostatika kommer en eventuell behandling med Keytruda finansieras genom den centrala budgeten och eventuell kassation bekostas av behandlande enhet.

Då Keytruda i detta fall är en tilläggsbehandling finns det ingen alternativkostnad som ersätts. Behandling med endast 4 kurer platinabaserad kemoterapi innebär en total kostnad för 4 kurer på 4 Tkr eller ca 80 Tkr (beroende på om paklitaxel eller nab-paklitaxel används). Dessa priser är innan återbäring.

### Organisatoriska konsekvenser

Processledaren för lungcancer påpekar ett möjligt behov av ökade resurser för intravenös behandling med tanke på längre behandlingsförlopp.

### Behov av utbildning

Behov av utbildningsinsatser finns för att öka kunskapen om verkningsmekanismer och effekt av immunterapi samt hur man hanterar inflammatoriska biverkningar. Enligt processledaren för lungcancer har utbildning genomförts till kollegor på medicinkliniken Halmstad samt till det palliativa teamet.

## **Implementeringsplan**

### **Införandeprocess**

Detta införande är tillägg till tidigare beslut 190213. Uppdaterade rekommendationer från NT-rådet finns framtaget. Observera att separata beslut finns för Keytruda och övriga PD1- och PD-L1-hämmare vid andra cancerindikationer.

### **Kommunikationsplan**

NT-rådets rekommendation och detta beslut förmedlas till processledare, sjukhusledning och aktuella förskrivare i juni 2019. Beslut kommer att publiceras på Region Hallands webbsida för ordnat införande.

### **Uppföljningsplan**

Kvalitetsregistret Nya cancerläkemedel inom INCA-plattformen medger en nationellt sammanhållen möjlighet till uppföljningar av dessa läkemedel. Region Halland bör sträva efter en hög täckningsgrad i de nationella registren för att bidra till en adekvat nationell uppföljning. Tidigare har användningen av detta varit begränsat i Halland, men efter arbetsfördelning är nu täckningsgraden bättre.

Det snabba införandet av de nya immunologiska läkemedlen och den breda användningen med många nu godkända och kommande indikationer, ökar vikten av att erfarenheter som rör läkemedlens säkerhet inrapporteras till Läkemedelsverket. Vid misstanke om en biverkan, skickas denna till Läkemedelsverket.

Användningen Keytruda följs regionalt av läkemedelsverksamheten på Regionkontoret. Återkoppling lämnas till rekvirerande enheter.

### **Beslutets giltighet**

Beslutet om ordnat införande granskas och revideras senast 24 månader efter beslut eller vid nytt beslut från TLV, NT-rådet eller Läkemedelsverket.

Halmstad dag som ovan

.....  
Martin Engström  
Hälso- och sjukvårdsdirektör

### **Bilagor**

1. Yttrande från NT-rådet gällande Keytruda vid NSCLS i första linjen