



# Keytruda (pembrolizumab) som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (5-FU) vid avancerad skivepitelcancer i huvud och hals

NT-rådets yttrande till regionerna 2020-05-29

## Rekommendation och sammanvägd bedömning

### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Keytruda bör användas som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (5-FU) i första linjen vid behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög.

TLV har beräknat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat år (QALY) för Keytruda i monoterapi till 490 000 kr och för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-FU till 560 000 kr.

Att NT-rådet rekommenderar att behandlingen bör användas, grundas i att tillförlitligheten i den kliniska dokumentationen och den hälsoekonomiska värderingen bedöms hög, att behandlingens effekt bedöms relevant och att det saknas effektiva behandlingsalternativ när kirurgi inte bedöms möjlig. Sjukdomstillståndet är progredierande med låg överlevnad och således föreligger ett stort behov av bättre behandlingsmöjligheter vid lokalt återfall eller spridd sjukdom vid huvud- och halscancer.

Keytruda är sedan tidigare föremål för nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla regioner deltagit. Avtal har tecknats som innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Keytruda vid denna indikation kan betraktas som kostnadseffektivt.



## Om läkemedlen

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: Keytruda som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (5-FU) är indicerat som första linjens behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS.

Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten 2019-11-19. Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel.

## NT-rådets bedömning gällande Keytruda som monoterapi samt i kombination med kemoterapi

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).

Sjukdomstillståndet för den aktuella patientgruppen är progredierande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet och minska symtombördan.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekt och säkerhet av pembrolizumab har utvärderats i en öppen, multicenter, 3-armed, fas-III studie (KEYNOTE-048). I studien ingick 882 patienter med histologiskt bekräftad metastaserad eller recidiverad HNSCC i munhåla, svalg eller struphuvud som inte tidigare fått systemisk behandling av metastaserad eller recidiverande sjukdom och som bedömts att inte vara behandlingsbara med lokalbehandling. Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av följande behandlingsgrupper: pembrolizumab (301 patienter), pembrolizumab plus platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (300 patienter) eller cetuximab plus platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (300 patienter). Primär endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS) samt total överlevnad (OS).

### Keytruda som monoterapi:

För de 257 patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 CPS  $\geq 1$  och som randomiserats till behandling med pembrolizumab var medianöverlevnaden (OS) 12,3 månader (95% KI 10,8–14,3) jämfört med 10,3 månader (95% KI 9,0–11,5) för de 255 patienter som fick standardbehandling (HR=0,74 95% KI



0,61 – 0,90). Median progressionsfri överlevnad (PFS) för populationen PD-L1 CPS  $\geq 1$  var 3,2 månader jämfört med 5,0 månader för standardbehandlingen (HR=1,13, 95% KI 0,94–1,36). Medianuppföljningstiden var 11,5 månader.

#### *Keytruda i kombination med kemoterapi:*

Median OS för subgruppen med uttryck av PD-L1 CPS  $\geq 1$  som fick pembrolizumab plus kemoterapi (242 patienter) var 13,6 månader (95% KI 10,7–15,5) jämfört med 10,4 månader (95% KI 9,1–11,7) för standardbehandling (235 patienter) (HR=0,65; 95% KI 0,53 – 0,80). Median PFS i populationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$  var 5,1 månader jämfört med 5,0 månader för standardbehandling (HR=0,84, 95% KI: 0,69, 1,02). Median uppföljningstid var 13 månader.

#### **Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen**

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

Effekten är väldokumenterad i KEYNOTE-048 och bygger på en öppen, multicenter, 3-armed, randomiserad fas III-studie med ett stort antal patienter.

#### **Förekomst av tillståndet**

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

I Sverige diagnostiseras varje år ca 1600 fall av huvud- och halscancer. Skivepitelcancer utgör 80 – 90 procent av all huvud- och halscancer i Sverige.

#### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

I TLV:s hälsoekonomiska underlag jämförs Keytruda i monoterapi eller Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-FU mot cetuximab i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-FU.

Med TLV:s antaganden blir kostnaden per vunnet QALY 490 000 kronor i monoterapi och 560 000 kronor i kombinationsbehandling jämfört med befintlig behandling. Kostnaderna är exklusive den avtalade rabatten.

#### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

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

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg. Detta beror på att det är en hög mognadsgrad i utfallsmåtten i KEYNOTE-048. Det finns däremot en osäkerhet kring den långsiktiga överlevnaden efter behandling med någon av Keytruda-regimerna.

## **Referenser**

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR Keytruda \(pembrolizumab\)](#)



## Länkar till mer information

[KEYNOTE-048](#)

## Närvarande vid beslut

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

*Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.*

Arkiverad 2022-01-10, information om NT-rådets arbetssätt för PD-(L)1-hämmare finns på webbplatsen