

Legemiddelverket viser til bestilling ID2018_043 om pembrolizumab gitt sammen med kjemoterapi til tidligere ubehandlede pasienter med ikke-småcellet lungekreft av ikke-plateepitelhistologi.

Etter gjeldende retningslinjer, og tidligere metodevurderinger, blir pasienter som uttrykker PD-L1 på mer enn 50 % av sine tumorceller behandlet med pembrolizumab monoterapi i førstelinje, og dersom allmenntilstanden tilsier det deretter karboplatin og vinorelbin. Pasienter med PD-L1-uttrykk under 50 % blir behandlet med karboplatin og vinorelbin i førstelinje. Dette medfører at det blir to ulike sammenligningsalternativer i analysen, avhengig av pasientenes PD-L1-uttrykk.

Legemiddelverket mener derfor det er mest hensiktsmessig å analysere pasienter med PD-L1 over og under 50 % hver for seg. For pasienter med PD-L1-uttrykk under 50 % vises det til en egen rapport, hvor det er gjennomført en kost-nytteanalyse.

Hovedstudien som ligger til grunn både for markedsføringstilatelsen og metodevurderingen baserer seg på sammenlignet pembrolizumab sammen med kjemoterapi med kjemoterapi alene. For å sammenligne pembrolizumab monoterapi med kombinasjonsbehandlingen kreves det derfor en indirekte sammenligning. Data for totaloverlevelse er fortsatt nokså umodne for begge studiene, slik at en slik sammenligning vil være beheftet med stor usikkerhet. I sin offentlige vurdering (EPAR), mente EMA at det er vanskelig å vurdere hvorvidt det er noen tilleggsgevinst ved å legge kjemoterapi til pembrolizumab for pasienter med høyt PD-L1-uttrykk:

« A benefit for the combination of pembrolizumab and chemotherapy is observed in the overall population. However, the results in the subgroup of patients with PD-L1 score $\geq 50\%$ should be considered in the context of the already authorised monotherapy indication for Keytruda. In this patient population, the combined therapy led to a substantial benefit with a HR=0.36 (0.25, 0.52; $p < 0.00001$) in PFS and HR=0.42 (0.26, 0.68; $p = 0.00012$) in OS and 4.7 month gain over control in PFS. In the KEYNOTE-024, supporting the use of pembrolizumab as monotherapy in the first line NSCLC indication in patients with PD-L1 score $\geq 50\%$, a HR=0.63 (0.47, 0.86) vs SOC ($p = 0.002$) was observed, with a gain of almost 15 months in OS over the control arm (HR=0.66 vs platinum/pemetrexed regimen). Hence, indirect comparison of data from KEYNOTE-024 and KEYNOTE-189 indicates a minimal advantage of the pembrolizumab/chemotherapy combination over pembrolizumab monotherapy. Nevertheless, the outcome in the control arms of both studies differs, suggesting a slightly different (more favourable) patient population in KEYNOTE-189. Thus the effect of chemotherapy could be regarded as borderline and therefore detrimental, because of the superior toxicity. Appropriate evaluations on the B/R ratio should be performed by treating physicians on an individual basis, particularly within the subgroups of patients with TPS $\geq 50\%$ and/or aged ≥ 75 years, taking into account all the experimental evidence emerged so far”

Legemiddelverket er enig i at det ikke mulig å si på gruppenivå om pasienter med høyt PD-L1-uttrykk bør få behandling med pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab sammen med kjemoterapi. Samtidig er kostnadene til kjemoterapi små per pasient, og en god del av pasientene vil få kjemoterapi etter pembrolizumab monoterapi.

Oppsummert er det usikkert om det er noen tilleggsgevinst av å gi kjemoterapi sammen med pembrolizumab til pasienter med PD-L1 uttrykk på mer enn 50 % av tumorcellene sine, i alle fall på gruppenivå. Samtidig er tilleggskostnadene svært små i denne sammenhengen.