

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-  
nätverket

## NT-rådets yttrande till landstingen gällande Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) vid urotelial cancer

### NT-rådet rekommenderar landstingen

- att för urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi i första hand använda Keytruda och i andra hand överväga behandling med Opdivo.

Bakgrunden till rekommendationen är att det föreligger en högre säkerhet i det vetenskapliga underlaget för Keytruda jämfört med Opdivo vid urotelial cancer

Kostnaden per QALY för Keytruda och Opdivo är med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna acceptabel. Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen för Keytruda är måttlig och för Opdivo låg.

### Bakgrund

Denna rekommendation omfattar indikationerna

#### Keytruda:

- som monoterapi för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.

#### Opdivo:

- som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra en begränsad utvärdering av kostnadseffektiviteten för behandling med Keytruda eller Opdivo vid denna indikation. Detta innebär att TLV inte detaljgranskat företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan har redovisat och kommenterat i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

Keytruda är även indicerat för avancerad melanom, icke-småcellig lungcancer och klassisk Hodgkins lymfom.

Opdivo är även indicerat för avancerat melanom, icke-småcellig lungcancer och avancerad njurcellscancer, klassisk Hodgkins lymfom och skivepitelial huvud-halscancer.

Keytruda och Opdivo har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla landsting deltagit. Upphandlingen har genomförts i samverkan mellan bl.a. landstingens förhandlingsdelegation, den gemensamma Marknadsfunktionen och i samråd med Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel.

### **NT-rådets bedömning gällande Keytruda och Opdivo**

#### **Tillståndets svårighetsgrad:**

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

*Kommentar:* Urotelial cancer kan uppkomma i hela urinvägarna från njurbäcken till urinrör, men av alla uroteliala tumörer är urinblåsecancer den absolut vanligaste typen. Vid diagnos är 70-75 % icke-muskelinvasiv cancer som kan avlägsnas med operation. 25-30 % av cancerfallen är dock muskelinvasiva och har hög risk att bilda metastaser. För denna typ är femårsöverlevnaden bara 50 % trots maximal behandling.

#### **Åtgärdens effektstorlek:**

Effekten bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

*Kommentar:*

##### Keytruda

Effekt och säkerhet av Keytruda har utvärderats i en randomiserad öppen fas 3-studie, Keynote-045, där 542 patienter med avancerad urotelial cancer randomiserades till antingen Keytruda eller provarens val av kemoterapi med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. I studien visade Keytruda en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med kemoterapi, 10,3 månader i median (95% KI 8,0-11,8) mot 7,4 månader i median (95% KI 6,1-8,3), med hazardkvoten 0,70 (95% KI 0,57-0,86, p=0,0004).

Ingen signifikant skillnad i median progressionsfri överlevnad, PFS, påvisades vid behandling med Keytruda jämfört med kemoterapi. Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med Keytruda vid andra indikationer.

##### Opdivo

Effekt och säkerhet av Opdivo har utvärderats i en enarmad fas-2 studie, CheckMate 275, bestående av 270 patienter med urotelialcancer. Total överlevnad, OS, efter behandling med nivolumab var 8,57 månader i median (95% KI 6,05-11,27) och PFS var 2,0 månader i median (95% KI 1,87-2,63).

De erhållna resultaten i CheckMate 275 stöds av en annan enarmad fas 1/2 studie, CheckMate 032, vilken inkluderar 78 patienter som behandlats med nivolumab. I CheckMate 032 var OS 9,7 månader i median (95 % KI 7,3–16,2), PFS var 2,8 månader i median (95% KI 1,5-5,9).

Den relativa effekten av nivolumab utvärderas genom kovariat-justerade naiva indirekta jämförelser mot historiska data av vinflunin i andra linjen. Det finns uppenbara osäkerheter kring effekten av Opdivo som grundar sig i den kliniska studiens enarmade design.

Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med nivolumab vid andra indikationer.

### **Tillståndets sällsynthet**

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

*Kommentar:* Uppskattningsvis 600 patienter per år kan vara aktuella för behandling.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

TLV har inte granskat företagens modeller i detalj i denna begränsade utvärdering.

#### Keytruda

Enligt företagets beräkningar är kostnaden per vunnet QALY omkring 540 000 kronor för Keytruda med en stoppregel på 24 månader. TLV bedömer att kostnaden per QALY kan komma att överstiga den som företaget estimerat. Detta beror främst på osäkerheter kring företagets extrapolering av OS och PFS.

TLV bedömer att Keytruda är kostnadseffektivt till upphandlat pris för hela populationen oberoende av PDL1 uttryck. Kostnadseffektiviteten avtar dock med minskat PDL1-uttryck eftersom OS-effekten avtar. För gruppen med PDL1 uttryck <1% kan den relativa effekten för Keytruda jämfört med vinflunin antas vara minst jämförbar. TLV har inte granskat kostnadseffektiviteten på subgruppsnivå.

#### Opdivo

Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 200 000–540 000 kronor. TLV har gjort bedömningen att det finns stora osäkerheter kring överlevnad och behandlingslängd.

### **Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten i kostnadseffektivitetsbedömningen för Keytruda är måttlig och för Opdivo låg (på en skala av låg-måttlig-hög till mycket hög).

*Kommentar:* TLV bedömer att det finns en osäkerhet i de ekonomiska beräkningar och extrapoleringar som gjorts från båda företagen. TLV har inte detaljgranskat företagens hälsoekonomiska modeller på grund av att utvärderingen är begränsad. En betydande svaghet för Opdivo är också den enarmade designen av CheckMate 275.

### **Sammanvägd bedömning**

Den sammanvägda bedömningen gällande Keytruda och Opdivo 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 Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget. Dessa fyra ligger till grund för värdering av betalningsvilja i relation till behandlingens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad anses vara mycket hög.

Storleken på åtgärdens effekt på tillståndet är måttlig.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen för Keytruda är måttlig och för Opdivo låg.

Kostnaden per QALY för Keytruda och Opdivo är med TLVs antaganden och de upphandlade priserna acceptabel.

På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet därför landstingen att i första hand använda Keytruda och i andra hand Opdivo vid urotelial cancer i enlighet med avtalet från den landstingsgemensamma upphandlingen. Observera att den relativa överlevnadsvinsten med Keytruda jämfört med behandlaren val av cytostatika är lägre hos patienter med lågt PD-L1-uttryck, men att effekten hos patienter med <1% PD-L1-uttryck är minst jämförbar med de som behandlas med vinflunin.

För NT-rådet,

Gerd Lärfars, ordförande

#### **Referenser:**

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda/>

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Opdivo/>

#### **Om NT-rådets beslut**

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/NT-radets-rekommendationer-grunder-till-beslut/>

**Närvarande vid beslut:** Lars Löf, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra Götalandsregionen; Märten Lindström, Sydöstra

sjukvårdsregionen; Maria Landgren, Södra regionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen;  
Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet

**Jäv:** Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet