

## **Atezolizumab (TECENTRIQ)**

**vid behandling av inoperabel antingen lokalt avancerad, metastaserande urotelialcancer eller med sjukdomsprogress under eller efter kemoterapi med platinabaserade substanser**

*En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2017-03-07

Datum för leverans: 2017-05-19

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Atezolizumab är en monoklonal IgG1-antikropp som binder till en ligand till PD-1 (programmed-death-1) receptorn, närmare bestämt PD-L1. Systemet PD-1/PD-L1 fungerar som en hämmande mekanism för att minska på respons från en T-lymfocyt efter att den fått kontakt med ett antigen. Utöver det interagerar PD-L1 med en annan receptor (B7.1) som också leder till en hämning av T-lymfocyter. Medlet är utvecklat av F. Hoffmann-La Roche Ltd; Genentech Inc, ett företag inom Roche-koncernen marknadsför nu medlet under namnet TECENTRIQ.

Tumörer lockar ofta till sig immunkompetenta celler, bl.a. T-celler, som dock inaktiveras bl.a. genom aktivering av PD-1/PD-L1- och PD-L1/B7.1-systemet. Medlet verkar genom att binda sig till liganden PD-L1. Som en konsekvens kan inte receptorn och liganden interagera och hämningen av T-cellerna utlöses inte, vilket ökar immunsvaret mot cancercellerna. [1]

Atezolizumab är sedan den 18 maj 2016 godkänd av FDA inom ramen för ”accelerated approval” för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande urotelialcancer som har en sjukdomsprogress under eller inom 12 månader efter behandling med platinabaserade kemoterapi [2]. Utöver detta är atezolizumab godkänt av FDA som andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer.

Doseringen är 1200 mg som intravenös infusion under 60 minuters tid som ges var tredje vecka [1].

#### **Förväntat godkännande**

Atezolizumab är i dag inte godkänt av EMA, men är med på listan av mediciner under utvärdering sedan juli 2016 [3], så ett godkännande kan förväntas komma i mitten av 2017. FDA har nyligen godkänt utvidgad indikation för tidigare obehandlade patienter som inte är lämpliga för cisplatinbaserad behandling [13]. Det är möjligt att även denna indikation kommer inkluderas i ett EMA-godkännande av atezolizumab.

## **Kliniskt behov och patientpopulation**

Urinblåscancer är den sjunde vanligaste cancerformen i populationen i Sverige och den tredje vanligaste för män. Urotelialcancer drabbar cirka 3000 personer per år, varav ungefär 2300 är män (2013). Incidensen har ökat mellan 2003 och 2013 i Sverige [4] samtidigt som den har sjunkit i exempelvis Storbritannien [9], medan dödligheten per 100 000 invånare ligger relativt konstant. I Sverige dog 2015 197 kvinnor och 477 män av denna cancerform [5]. 90 procent av diagnoserna sätts efter 55 års ålder [6], genomsnittsålder vid diagnos har rapporterats att ligga på cirka 70 år både i USA [7] och Sverige [8].

Tumörer klassificeras bland annat enligt det så kallade TNM-systemet. Systemet anger hur invasiva tumören växer lokalt (T), hur mycket spridning till lymfkörtlarna har förekommit (N) och i vilken utsträckning det finns metastaser (M).

Vid diagnostisering är den övervägande andelen (70-75 procent) inte muskelinvasiva, 25-30 procent är på stadium T2-T4, det vill säga muskelinvasiva [8]. Patienter som inte svarar på dagens behandling utgör gruppen som avlider av cancer; därför kan man uppskatta att maximalt 600-700 patienter per år komma skulle komma i fråga för denna typ av behandling, men antalet blir sannolikt avsevärt lägre då vissa patienter inte tolererar eller är aktuella för platinabaserad terapi eller ytterligare linjes behandling.

## **Förskrivarkategori**

Onkologer, och i vissa fall urologer.

## **Rekommenderad behandling idag**

Behandlingar som finns för blåscancer kan i tidigt stadie vara botande, men syftar vid längre framskriden cancer i regel till att hejda sjukdomsprocessen. I Sverige finns det rekommendationer för behandling av urotelialcancer utarbetade av Regionala cancercentrum i samverkan, senaste version är daterad 2015-08-25 [8]. Vid nyupptäckt blåstumör är i dag transuretral resektion av tumören (TURB) förstahandsval; beroende på den sammanvägda återfallsrisken enligt risktabellerna framtagna av den "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) behandlas tumörer med mindre invasionsdjup (upp till T1) med adjuvant instillationsbehandling (vid lägre återfallsrisk mitomycin, vid högre risk i första hand BCG) efter operationen. Vid större invasionsdjup (T2-T4a) utan metastaser och lymfkörtelspridning (NOM0) så är en radikal cystektomi med föregående instillation av cisplatin eller etoposid i blåsan som så kallad neoadjuvant cytostatikabehandling den rekommenderade behandlingen.

Finns det en lokalt invasiv tillväxt utan involvering av bäckenet eller bukväggen men med involvering av lymfkörtlarna, så används i första hand neoadjuvant cisplatinbaserad cytostatika-behandling. När tillväxten lokalt är så pass avancerad att exempelvis bäckenet är involverat (T4b) eller när det finns spridning till lymfkörtlarna, så rekommenderas en initial cytostatikabehandling med platinabaserad kombinationskemoterapi och efter en remissionsbedömning eventuell en radikal cystektomi.

De patienter som nämns i sista stycket ovan och patienter med metastaser är de som i dagsläget kommer i fråga för behandling med atezolizumab enligt godkännande av FDA om man inte kan hejda sjukdomsprocessen med behandlingen ovan.

## **Klinisk effekt**

### **Fas II**

I en enarmad fas II-multicenterstudie (IMvigor210, NCT02108652) studerades 310 patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande urotelialcancer som hade fått sjukdomsprogress under eller efter kemoterapi med platinabaserade substanser (Tabell 2). De patienter som följdes upp i kohorten var i genomsnitt 66 år gamla, de flesta patienterna hade urinblåscancer som primärtumör (79

procent). Majoriteten av patienterna var kaukasier (87 procent) och män (78 procent). 42 procent av patienterna var inte påverkade i sina vardagliga aktiviteter (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0), De övriga hade vissa inskränkningar i aktiviteter, men kunde fortfarande utföra lätt arbete, till exempel kontorsarbete (ECOG performance status 1). En ECOG-status över 1 var ett exklusionskriterium i studien.

Patienterna fick 1200 mg atezolizumab var tredje vecka; uppehåll i behandlingen var tillåtna på grund av toxicitet, dock inte dosminskningar; behandlingen pågick till progress eller ohanterlig toxicitet. Patienterna delades upp i grupper (IC0-3) enligt uttrycket av PD-L1 på immunceller i vävnaden (Tabell 1). Studien hade objektiv respons enligt RECIST som primärt utfallsmått. Analys gjordes även utifrån en version av kriterierna som anpassats efter det avvikande förloppet vid behandling med immunterapeutika.

Efter en medianuppföljningstid på 11,7 månader såg man en respons (komplett + partiell) för gruppen med högt uttryck för PD-L1 på 26 procent (komplett respons 11 procent) och för hela patientgruppen på 15 procent (komplett respons 5 procent). För patienter med mycket lågt uttryck (0-1 procent) av PD-L1 var objektiv respons 8 procent. Data är inte tillräckligt mogna för att utvärdera responsduration. Medianöverlevnaden i gruppen IC2/3 låg på 11,4 månader och 7,9 månader för hela gruppen. Av 311 patienter som påbörjade behandlingen var 62 patienter kvar i behandling vid slutet av datainsamlingen (Tabell 4).

Ytterligare en fas II-studie genomfördes med den andra kohorten med patienter som inte hade fått platinabaserade kemoterapi; patienterna i denna kohort hade inoperabel, lokalt framskriden eller metastaserad urotelialcancer och en ECOG performance status av 2 eller lägre. Patienterna var i genomsnitt 73 år gamla, 25 procent var äldre än 80 år, 81 procent var män och 92 procent hade metastaser. Majoriteten (70 procent) av patienterna kunde inte få cisplatinbehandling på grund av nedsatt njurfunktion, 14 procent på grund av hörselskador. I denna studie såg man en objektiv svarsfrekvens på 23 procent och komplett respons hos 9 procent. Median progressionsfri överlevnad var 2,7 månader. Total medianöverlevnad var 15,9 månader [12].

### **Kliniska observanda**

69 procent av patienterna upplevde oönskade händelser av någon grad, 16 procent av den mera allvarliga graden (grad 3-4). De vanligaste biverkningarna var trötthet (30 procent totalt, 2 procent grad 3-4), illamående (14 procent totalt, 0 procent grad 3-4) ökad aptit (12 procent, 1 procent grad 3-4), klåda (10 procent, <1 procent grad 3-4). Precis som för PD-1-hämmare noterades autoimmuna biverkningar (pneumonit, stegringar av ALAT, ASAT, hudutslag och kolit) i sammanlagd 7 procent. I Tabell 3 redovisas de oönskade händelser och deras frekvens.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

För området urinblåscancer är studier på gång med olika infallsvinklar, bland annat finns en fas III-studie där atezolizumab jämförs med kemoterapi (docetaxel, paklitaxel, vinflunin) för patienter med lokalt framskriden eller metastaserande urinblåscancer som tidigare behandlats med cisplatin. Det finns även två studier vid icke-muskelinvasiv urinblåscancer med status rekryterande respektive ännu inte rekryterande på clinicaltrials.gov, varav en fas II-studie för former som inte svarar på BCG och en fas Ib/II-studie för jämförelse av behandling med atezolizumab ensam mot kombination med BCG. Det pågår också en fas II-studie för icke-metastaserad urinblåscancer med stegvis ökande doser.

Utöver detta hittar man (2016-10-19) 93 studier på clinicaltrials.gov för atezolizumab vid olika indikationer, flest för lungcancer (NSCLC) och även för exempelvis bröstcancer och njurcancer. Sedan den 18/10 2016 är substansen godkänd för behandling av metastaserande icke-småcelliga lungcancer

(NSCLC) av FDA [10].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

I dag finns det redan antikroppar mot PD-1-receptorn (pembrolizumab (Keytruda) och nivolumab (Opdivo)) som används i samma syfte, nämligen att boosta/öka immunsvaret mot cancer.

BMS har för nivolumab ansökt om godkännande för samma indikation som nu är aktuell för atezolizumab.

Nivolumab är godkänd i USA som andra linjens behandling och fick i april 2017 positive opinion från EMA för samma indikation. Även PD-L1-hämmaren durvalumab är godkänd i USA som andra linjens behandling. För pembrolizumab finns ansökan om godkännande vid urinblåsecancer inne hos FDA.

### **Kostnad**

I USA säljs TECENTRIQ i dag för 12500 US\$ per behandlingsmånad, vilket är i nivå med priset av de befintliga PD-1-hämmarna [11]. Detta kommer att leda till en årskostnad av 150000 \$/1,3–1,4 miljoner kronor per år och patient om samma pris skulle gälla i Sverige.

### **Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården**

Behandling med PD-L1-hämmare kommer att innebära ytterligare en linjes behandling för patienter som har sviktat på cytostatika. Om man utgår från uppskattningarna ovan och respons-siffrorna så kommer det potentiellt handla om cirka 90-100 patienter per år. Då responsdurationen fortfarande är okänd är det svårt att uppskatta den förväntade genomsnittliga behandlingstiden.

Testning för uttryck av PD-L1 kommer att tillkomma som undersökning.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Behandlingen bör följas upp i register över cancerläkemedel (om sådana införs nationellt) samt eventuellt i kvalitetsregister.

### **Andra marknader**

Substansen är i dag godkänd i USA för behandling av inoperabel antingen lokalt avancerad, metastaserande urotelialcancer eller med sjukdomsprogress under eller efter kemoterapi med platinabaserade substanser och som första linjens behandling hos patienter som inte är lämpade för cisplatinbehandling.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Atezolizumab tillför ytterligare en linjes behandling för patienter där det tidigare har saknats effektiva alternativ. Behandlingen är förknippad med hanterbara biverkningar. Atezolizumab ges med tre veckors intervall medan nivolumab ges var annan vecka, vilket kan komma att lyftas som en praktisk fördel.

### **Författare**

Michael Andresen

ST-läkare

Klinisk farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning

Universitetssjukhuset i Linköping

Henrik Lövborg  
Apotekare och Docent  
Klinisk farmakologi  
Universitetssjukhuset i Linköping

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Michael Andresen och Henrik Lövborg  
Inga angivna.

Fredrik Liedberg

Har under februari 2017 deltagit i Advisory Board Merck avseende Pembrolizumab, dock utan att ha tagit emot någon personlig ersättning.

**Tabell 1.** Indelning av patienter efter expressionen av PD-L1 på immunceller i vävnaden

<b>PD-L1</b>	<b>Grupp</b>
0 upp till under 1 %	IC0
1 upp till under 5 %	IC1
5 upp till under 10 %	IC2
10 % och över	IC3

**Tabell 2.** Sammanfattning av studien IMvigor210

<b>Behandling</b>	1200 mg atezolizumab var 3:e vecka
<b>Antal patienter</b>	311
<b>Totalt bortfall</b>	38 1 fel kohort 13 oönskad händelse/biverkningar 9 patienter drog tillbaka samtycket 15 andra skäl
<b>Inklusionskriterier</b>	ECOG performance 0 eller 1 mätbar sjukdom enl RECIST-kriterier adekvat hematologisk och endorganfunction ingen autoimmunsjukdom ingen svår infektion möjlighet att få paraffinfixerad prov från tumör med tillräckligt tumörinnehåll
<b>Exklusionskriterier</b>	Någon anticancerterapi inom 3 veckor före start av studien Deltagandet i en annan studie med terapeutisk avsikt mindre än 28 dagar före studien Aktiva eller obehandlade CNS-metastaser Leptomeningeal sjukdom Andra cancerformer inom 5 år före första behandlingen förutom former med försumbar risk för metastaser eller död behandlad med förväntad botande behandling eller incidental prostatacancer Gravida eller ammande kvinnor Historia av autoimmunsjukdom Historia av idiopatisk lungfibros, organiserad pneumoni, läkemedelsinducerad pneumoni eller konstaterad aktiv pneumoni vid screening thorax-CT Serum albumin < 2.5 g/dL positiv HIV-test och/eller hepatitis B eller C eller tuberkulos Svåra infektioner fyra veckor före första behandlingen Allvarligare kardiovaskulär sjukdom Större kirurgiskt ingrepp för annat än diagnosen inom 28 dagar före behandlingsstart Tidigare allogen stamcells- eller organtransplantation Aktiv vaccination inom fyra veckor före behandlingsstart Något annat medicinskt fynd eller tillstånd som ger en rimlig misstanke om en sjukdom som medför kontraindikationer för användning av en forskningssubstans eller som kan påverka tolkningen av resultaten eller innebära en hög risk för att patient får behandlingskomplikationer. tidigare behandling med CD137-agonister eller immun-checkpoint-blockerande terapier inklusive anti-CTLA-4, anti-PD-1 och anti-PD-L1-antikroppar
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Objective response rate enligt RECIST Version 1.1 och irRECIST
<b>Sekundära utfallsvariabler</b>	Duration av responsen Progressionsfri överlevnad Överlevnadstid Incidens av oönskade händelser
<b>Uppföljningstid</b>	11,7 månader (median), 0·2 [censored value]–15·2 månader

**Tabell 3.** Önskade händelser

Händelse	Any grade	Grade 3–4
Alla önskade händelser	215 (69 %)	50 (16 %)
Trötthet	93 (30 %)	5 (2 %)
Illamående	42 (14 %)	0
Ökad aptit	36 (12 %)	2 (1 %)
Klåda	31 (10 %)	1 (<1 %)
Feber	28 (9 %)	1 (<1 %)
Diarré	24 (8 %)	1 (<1 %)
Utslag	23 (7 %)	1 (<1 %)
Ledvärk	21 (7 %)	2 (1 %)
Kräkning	18 (6 %)	1 (<1 %)
Dyspné	10 (3 %)	2 (1 %)
Anemi	9 (3 %)	3 (1 %)
ASAT stegring	10 (3 %)	2 (1 %)
Pneumoni	7 (2 %)	2 (1 %)
Hypotension	5 (2 %)	2 (1 %)
Hypertension	3 (1 %)	3 (1 %)
Kolit	3 (1 %)	2 (1 %)



**Tabell 4** Bortfall efter behandlingsstart

<b>311</b>	påbörjade behandlingen
<b>1</b>	fel placering i kohort, kunde inte utvärderas
<b>9</b>	drog tillbaka samtycke
<b>13</b>	oönskade händelser tvingade till avbrott
<b>211</b>	sjukdomsprogression
<b>15</b>	andra skäl
<b>62</b>	behandlas fortfarande 2015-09-14

## Referenser

- [1] FDA, "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TECENTRIQ (atezolizumab) injection, for intravenous use," 16 May 2016. [Online]. Available: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf). [Accessed 12 Oct 2016].
- [2] FDA, "Atezolizumab for Urothelial Carcinoma," 19 May 2016. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501878.htm>. [Accessed 12 October 2016].
- [3] European Medicines Agency, "Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use," July 2016. [Online]. [Accessed 12 October 2016].
- [4] Cancerfonden, "Cancerfondsrapporten 2015," 2015. [Online]. Available: <http://res.cloudinary.com/cancerfonden/image/upload/v1429886338/documents/cancerfondsrapporten-2015.pdf>. [Använd 13 10 2016].
- [5] Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens statistikdatabas för dödsorsaker," [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/>. [Använd 13 10 2016].
- [6] Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens statistikdatabas," [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/>. [Använd 13 10 2016].
- [7] R. Madeb and E. M. Messing, "Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 22, no. 2, pp. 86-92, March-April 2004.
- [8] Landstingens och regionernas nationella samverkansgrupp inom cancervården, "Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör. Nationellt vårdprogram" Augusti 2015. [Online]. Available: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvaragar/urinblase--och-urinrorscancer/vardprogram/natvp\\_cancer\\_urinvaragar\\_25aug15.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvaragar/urinblase--och-urinrorscancer/vardprogram/natvp_cancer_urinvaragar_25aug15.pdf). [Använd 13 10 2016].
- [9] National Collaborating Centre for Cancer (UK), Bladder Cancer Diagnosis and Management NICE Guideline, No. 2, London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2015.
- [10] FDA, "Approved Drugs, Atezolizumab (TECENTRIQ)", 18 oktober 2016. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm>
- [11] Pollack A, "F.D.A. Approves an Immunotherapy Drug for Bladder Cancer", 18 maj 2016. [Online] Available: [http://www.nytimes.com/2016/05/19/business/food-and-drug-administration-immunotherapy-bladder-cancer.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2016/05/19/business/food-and-drug-administration-immunotherapy-bladder-cancer.html?_r=0). [Accessed 2016-11-01]
- [12] A. V. Balar et al., "Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial," *The Lancet*, vol. 389, no. 10064, pp. 67-76, Jan. 2017.
- [13] "Genentech: Press Releases | FDA Grants Genentech's Tecentriq (Atezolizumab) Accelerated Approval as Initial Treatment for Certain People with Advanced Bladder Cancer." [Online]. Available: <https://www.gene.com/media/press-releases/14660/2017-04-17/fda-grants-genentechs-tecentriq-atezoliz>. [Accessed: 05-May-2017].