

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-
nätverket

NT-rådets yttrande till landstingen gällande PD1-hämmarna Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) och PD-L1-hämmaren Tecentriq (atezolizumab) för behandling av icke-småcellig lungcancer i andra linjen

Vid andra linjens behandling av icke småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp rekommenderar NT-rådet landstingen att

- använda Keytruda, Opdivo eller Tecentriq

Vid andra linjens behandling av icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp rekommenderar NT-rådet landstingen att

- använda Keytruda, Opdivo eller Tecentriq.

Vid användning av någon av dessa läkemedel ska patienten ha testats för PD-L1-uttryck och vid administration av Keytruda ska patienterna ha ≥ 1 % PD-L1-positiva tumörceller.

NT-rådet har jämfällt Keytruda, Opdivo och Tecentriq som förstahandsalternativ vid ett PD-L1-uttryck över 1 %. För samtliga läkemedel korrelerar ett högt PD-L1-uttryck med högre sannolikhet för effekt medan betydelsen av lågt uttryck/frånvaro av uttryck är mer oklart, varför fortsatt testning rekommenderas. Det finns visst stöd även för behandling av PD-L1-negativa patienter vad gäller skivepitelcancer (Opdivo och Tecentriq) liksom cancer av icke-skivepiteltyp (Tecentriq), se nedan.

Det finns flera betydande skillnader som behöver värderas lokalt och avgöra slutgiltigt terapival; jämförande studier saknas men skillnader finns i studiedokumentation. Det föreligger också skillnader avseende administrering, kassationsrisk och läkemedelskostnad. NT-rådet kommer, med noggrant betonande av sekretess enligt gällande avtal, tillhandahålla ytterligare information till direkt berörda verksamheter för att underlätta lokal värdering och beslut.

Bakgrund

Keytruda (pembrolizumab) är indicerad för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med Keytruda

Opdivo (nivolumab) är indicerad för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

Tecentriq (atezolizumab) är indicerad för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med Tecentriq.

NT-rådets tidigare rekommendation för PD1-hämmarna Keytruda och Opdivo vid icke-småcellig lungcancer i andra linjen har kompletterats med PD-L1-hämmaren Tecentriq (atezolizumab).

Keytruda, Opdivo och Tecentriq 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. Avtal har tecknats med de tre företagen.

Som en del av det ordnade införandet har NT-rådet uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra bedömningar av kostnadseffektiviteten^{1,2,3,4} för behandling med Keytruda, Opdivo och Tecentriq.

NT-rådets bedömning gällande Keytruda, Opdivo och Tecentriq vid behandling av icke-småcellig lungcancer

Tillståndets svårighetsgrad:

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

Kommentar: Tillståndet är fortskridande och leder till döden inom en relativt kort tidsrymd.

Åtgärdens effektstorlek:

Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp

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

Kommentar: Behandling med Opdivo har jämförts mot docetaxel i en randomiserad, öppen fas-III-studie med 582 patienter. Opdivo gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 2,8 månader (12,2 (95% KI, 9.7-15.0) vs 9,4 månader (8.1-10.7)) HR 0,73 (95% KI: 0,59, 0,89; p-värde: 0,0015). Ingen statistiskt signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad

visades i studien. 78,2 procent av patienterna i studien hade ett kvantifierbart PD-L1-uttryck. Ju högre PD-L1-nivåer hos patienterna, desto bättre resultat uppnåddes enligt analyserna av de i studieprotokollet fördefinierade subgrupperna.

Opdivo vid NSCLC av skivepiteltyp

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

Kommentar: Medianvärdet för den totala överlevnaden bland 135 patienter som fick Opdivo i en randomiserad, öppen jämförande studie mot docetaxel var 9,2 månader (95% KI 7.3-13.3), respektive 6,0 månader (95% KI 5.1-7.3) bland de 137 patienter som fick docetaxel. Skillnaden i överlevnad mellan behandlingsarmarna var 3,2 månader med en hazardkvot på 0.59 (KI 0.44 – 0.79), $p=0.0002$).

Keytruda vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp

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

Kommentar: Behandling med Keytruda har jämförts mot docetaxel i en randomiserad, öppen fas-II/III-studie i 1034 patienter med PD-L1-positivitet på minst 1 % av tumörcellerna. Keytruda gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 1,9 månader (10,4 (95% KI 9.4–11.9) vs 8,5 (7,5–9,8) månader) ($HR_1 = 0,71$, 95% KI 0.58-0.88, $p=0.0008$). Ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS har visats i studien.

Tecentriq vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp

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

Kommentar: I en öppen fas III-studie i randomiserades 850 patienter till antingen atezolizumab eller docetaxel (1:1). Det primära effektmåttet totalöverlevnad (OS) för intention-to-treat-populationen ökade signifikant jämfört med gruppen som fick docetaxel, i median 13,8 månader (95% KI 11,8-15,7) vs 9,6 månader (8,6-11,2), $HR 0,73$ (95% KI 0,62-0,87), $p=0,0003$. OS förbättrades med ökande PD-L1-uttryck, men signifikant förbättring sågs även för dem som hade lågt eller inget uttryck av PD-L1.

Tillståndets sällsynthet

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

Kommentar: Omkring 750 patienter kan vara aktuella för behandling med något av de tre läkemedlen beroende på typ av NSCLC och PD-L1-uttryck.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

För läkemedlen gäller att det blir stora skillnader i de beräknade kostnaderna per kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) beroende på om det finns ett planerat behandlingsstopp, en så kallad stoppregel, eller om behandlingen pågår till progress.

Beräkningarna av kostnad per QALY underskattar behandlingens kostnadseffektivitet då den bygger på läkemedlets listpris och inte tar hänsyn till det upphandlade lägre priset.

Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp

Kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp bedöms av TLV vara omkring 1 070 000 kronor vid behandling till progression vid en jämförelse mot docetaxel. Med stoppregel på 22,5 månader blir kostnaden omkring 630 000 kr per QALY. TLV:s beräkningar indikerar att det finns en korrelation mellan PD-L1-uttryck i tumörceller och kostnad per QALY. Med ett PD-L1-uttryck på ≥ 1 % uppskattas kostnaden per QALY att minska med 7 % och för PD-L1-uttryck $\geq 5\%$, med omkring 16 %.

Opdivo vid NSCLC av skivepiteltyp

Med TLV:s antaganden är kostnaden per vunnet QALY baserat på listpris för Opdivo vid NSCLC av skivepiteltyp mellan 900 000 kronor med stoppregel på 22,5 månader och 1 370 000 kronor vid behandling till progression, vid en jämförelse mot docetaxel.

Keytruda vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp

Med TLV:s antaganden blir kostnaden per vunnet QALY för Keytruda jämfört med docetaxel vid NSCLC ungefär 1,1 miljoner kronor om en stoppregel på 24 månader tillämpas. Behandlas istället patienter fram till progression blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 2,1 miljoner kronor.

Tecentriq vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp

Enligt företagets beräkning är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Tecentriq 975 000 kronor jämfört med docetaxel för patienter med icke-skivepitelcancer som inte har uttryck av PD-L1.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen för *Opdivo* (vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp) är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

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 Opdivo bortom de kliniska studierna.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen för **Keytruda** är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Kommentar: Det finns en mycket hög osäkerhet kring effekten av Keytruda bortom de kliniska studierna. Osäkerheten består också i huruvida patienter behandlas till progression eller om behandlingen avslutas före progression enligt en stoppregel.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen för **Tecentriq** är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Kommentar: TLV bedömer i stort att beräkningen är rimlig. En lägre överlevnadsvinst för svårare sjuka patienter som inte ingår i den kliniska studien skulle dock öka kostnaden per vunnet QALY.

Sammanvägd bedömning

Den sammanvägda bedömningen gällande Keytruda, Opdivo och Tecentriq för behandling av icke-småcellig lungcancer baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fem relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget, vilka bestämmer betalningsviljan och ställs i relation till Kostnadseffektiviteten.

Tillståndets svårighetsgrad anses mycket hög.

Storleken på åtgärdernas effekt på tillståndet är liten till måttlig.

Tillståndet är vanligt.

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

Den (sekretessbelagda) rabatt som landstingen erhåller via avtal och den bättre kostnadseffektivitet som ses i gruppen PD-L1-positiva patienter ska vägas in i värderingen av kostnadseffektiviteten. Kostnaden per QALY bedöms därför vara betydligt lägre än ovanstående beräkningar från TLV.

NT-rådet har jämfällt Keytruda, Opdivo och Tecentriq som förstahandsalternativ vid andra linjens behandling av NSCLC, men det finns flera betydande skillnader som behöver värderas lokalt och avgöra slutgiltigt terapival. Jämförande studier saknas men skillnader finns i studiedokumentation. Det föreligger också skillnader avseende administrering, kassationsrisk och läkemedelskostnad. NT-rådet kommer, med noggrant betonande av sekretess enligt gällande avtal, tillhandahålla ytterligare information till direkt berörda verksamheter för att underlätta lokal värdering och beslut.

På grundval av ovanstående överväganden rekommenderar NT-rådet landstingen att använda Keytruda, Opdivo eller Tecentriq vid NSCLC i andra linjen.

För NT-rådet,

Mårten Lindström, tillförordnad ordförande

Referenser:

1. <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2016-06-13-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-vid-lungcancer-av-icke-skivepiteltyp.html>
2. <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2015-12-18-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-vid-lungcancer.html>
3. <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2016-11-07-halsoekonomisk-bedomning-av-keytruda-vid-icke-smacellig-lungcancer.html>
4. <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2018-01-26-halsoekonomisk-bedomning-av-tecentriq-vid-icke-smacellig-lungcancer.html>

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:

Mårten Lindström, bitr ordförande i NT-rådet; Maria Landgren, Södra Regionen; Anna Lindhé, Västra regionen; Lars Löf, Uppsala-Örebroregionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Johannes Blom, Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion.

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet