

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-
nätverket

NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) för behandling av icke-småcellig lungcancer i andra linjen

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

- innan behandling sätts in testa patienterna för PD-L1-uttryck.
- behandla patienter med ≥ 1 % PDL1-positiva tumörceller med Opdivo eller Keytruda
- avstå från användning av Opdivo eller Keytruda till patienter med < 1 % PDL1-positiva tumörceller

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

- använda Opdivo eller Keytruda. Vid användning av Keytruda ska patienten ha testats för PDL1-uttryck och ha ≥ 1 % PDL1-positiva tumörceller.

NT-rådet har jämfällt Opdivo och Keytruda som förstahandsalternativ 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.

Bakgrund

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

Pembrolizumab (Keytruda) är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med

åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med Keytruda.

Opdivo och Keytruda vid icke-småcellig lungcancer utsågs av landstingen och NT-rådet till nationellt ordnat införande på samverkansnivå 1, vilket innebär att landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokoll utvecklats för varje läkemedel (för Opdivo, separata införandeprotokoll för NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp). Dessa har distribuerats till landstingen tillsammans med NT-rådets rekommendation.

I införandeprotokollen beskrivs översiktligt metoder för testning av PD-L1-uttryck.

Opdivo och Keytruda 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 båda företagen och gäller från och med 170401

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

NT-rådets bedömning gällande Opdivo och Keytruda 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 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 i 582 patienter. Opdivo gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 2,8 månader (12,2 versus 9,4 månader) 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 måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor, mycket stor)

Kommentar: Medianvärdet för den totala överlevnaden bland 135 patienter som fick Opdivo i en ran-domiserad, öppen jämförande studie mot docetaxel var 9.2 månader (95% CI 7.3-13.3), respektive 6.0 månader (95% CI 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 (CI 0.44 – 0.79), $p=0.0002$).

Keytruda

Effekten av behandlingen bedöms som 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 versus 8,5 månader) ($HR_1 = 0,71$, 95% KI 0.58-0.88, $p=0.0008$). Ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS har visats i studien.

Tillståndets sällsynthet

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

Kommentar: Omkring 400 patienter uppskattas kunna vara aktuella för behandling med Opdivo för indikationen NSCLC av icke-skivepiteltyp och omkring 300 patienter kan vara aktuella för behandling av indikationen NSCLC av skivepiteltyp. Omkring 450 patienter uppskattas kunna vara aktuella för behandling med Keytruda för indikationen NSCLC.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

För båda läkemedel 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.

Beräkningen 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 med stoppregel på 22,5 månader och 1370 000 kronor vid behandling till progression, vid en jämförelse mot docetaxel.

Keytruda vid NSCLC

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.

Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten i kostnadseffektivitetsbedömningen av 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 kostnadseffektivitetsbedömningen av 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.

Sammanvägd bedömning

Den sammanvägda bedömningen gällande Opdivo och Keytruda för behandling av icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp 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 måttlig.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen är måttlig (Opdivo) respektive låg (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 jämställt Opdivo och Keytruda som förstahandsalternativ 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 Opdivo eller Keytruda vid NSCLC i andra linjen.

För NT-rådet,

Gerd Lärfars, ordförande

Referenser:

1. <http://tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Opdivo-vid-lungcancer-av-av-icke-skivepiteltyp/>
2. <http://tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Opdivo-vid-lungcancer/>
3. <http://tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda-vid-icke-smacellig-lungcancer/>

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: Gerd Lärfars, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland, ordförande NT-rådet; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet