

Opdivo (nivolumab) och Keytruda (pembrolizumab) för adjuvant behandling av melanom

NT-rådets yttrande till landstingen 2019-01-31

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att Opdivo eller Keytruda bör användas för adjuvant behandling av melanom med hög risk för recidiv*.

Tillståndets svårighetsgrad anses hög
Tillståndet är mindre vanligt

Opdivo

Åtgärdens effektstorlek är måttlig

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg

TLV värderar kostnaden per QALY för Opdivo jämfört med observation till cirka 370 000 kronor baserat på listpriset. Opdivo har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla landsting deltagit. Avtal har tecknats som innebär att landstingen får en del av kostnaden återbetald.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Opdivo för adjuvant behandling av melanom kan betraktas som kostnadseffektivt.

Keytruda

NT-rådet har sedan 2018-10-12 en ny arbetsmodell för framtagande av rekommendationer gällande PD1- och PD-L1-hämmare, som innebär att för nya indikationer av PD1- och PD-L1-hämmare där det sedan tidigare finns en rekommendation från NT-rådet för en liknande indikation, görs ingen hälsoekonomisk värdering av TLV. Istället baseras NT-rådets rekommendation på en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen som görs av aktuell nationell vårdprogramgrupp samt det upphandlade priset för läkemedlet.

Den nationella vårdprogramgruppen för melanom har gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till Opdivo. Den nationella vårdprogramgruppen bedömer att effekten av behandlingarna är i stort sett likvärdiga. NT-rådets sammanvägda bedömning bygger på vårdprogramgruppens bedömning och det nationellt upphandlade priset för Keytruda. NT-rådet betraktar behandlingen som kostnadseffektivt.

*Opdivo och Keytruda för adjuvant behandling av melanom minskar risken för återfall. Patienter med stadium IIIB-IIID samt IV bör erbjudas behandling. För patienter med stadium IIIA kan behandling övervägas. NT-rådet hänvisar till nationella vårdprogramgruppen.

Om läkemedlen

Opdivo (nivolumab) och Keytruda (pembrolizumab) är monoklonala antikroppar som blockerar T-cellernas PD-1 receptorer. Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, istället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1 och PD-L2-ligander.

Opdivo

Opdivo som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2015-06-19. Läkemedlet godkändes för indikationen adjuvant behandling av melanom 2018-07-30.

Opdivo är ett rekvisitionsläkemedel. Rekommenderad dos vid adjuvant behandling av melanom är 3 mg/kg kroppsvikt och ges intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Vid adjuvant behandling är den maximala behandlingstiden 12 månader.

Keytruda

Keytruda som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar (stadium III).

Keytruda blev godkänt för försäljning 2015-07-16. Den aktuella indikationen godkändes 2018-12-12.

Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel. Den rekommenderade dosen av Keytruda är 200 mg administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka.

Bedömning av plats i terapin av Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)

Opdivo och Keytruda för adjuvant behandling av melanom minskar risken för återfall. Patienter med stadium IIIB-IIID samt IV bör erbjudas behandling. För patienter med stadium IIIA kan behandling övervägas. NT-rådet hänvisar till nationella vårdprogrammen.

Då detta är en ny behandlingsindikation görs bedömningen att det behövs ytterligare behandlingsresurser.

NT-rådets bedömning gällande Opdivo

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet 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 Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög). Utan adjuvant behandling återinsjuknar en majoritet av de opererade patienterna med fjärrmetastasering (stadium IV-sjukdom) inom fem år.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Opdivo har utvärderats för adjuvant behandling av malignt melanom i en randomiserad, dubbelblind fas III-studie på 906 patienter (CheckMate-238). I studien jämfördes Opdivo med Yervoy (ipilimumab) och primärt effektmått var återfallsfri överlevnad (RFS). Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i RFS för patienter som fick Opdivo jämfört med patienter som fick Yervoy. Efter 12 månader var 70,5 procent av patienterna i Opdivo-gruppen återfallsfria jämfört med 60,8 procent i Yervoy-gruppen (HR 0,65; 97,5 % KI: 0,51–0,83; $p < 0,001$). Överlevnadsdata från studien är fortfarande omogna för analys. En uppdaterad resultatanalys visade en mediantid för RFS på 30,75 månader i Opdivo-gruppen mot 24,08 i Yervoy-gruppen.

Opdivo har inte jämförts med observation som anses vara standardbehandlingen i adjuvant situation. Indirekta jämförelser samt en prediktionsmodell över sambandet återfallsfri överlevnad och totalöverlevnad visar hasardkvoterna 0,52 och 0,51 för återfallsfri överlevnad respektive totalöverlevnad med Opdivo mot observation.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

CheckMate 238-studien visar en statistiskt och kliniskt relevant effekt av Opdivo jämfört med Yervoy på risken att få sjukdomsåterfall eller dö. Överlevnadsdata är däremot fortfarande omogna. Det finns ett antal osäkerheter i de indirekta jämförelserna - såsom olikheter i patientmaterialen, olikheter i behandlingens längd och förändringar i tillgängliga behandlingar över tid.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt) NT-rådet bedömer att cirka 150–200 patienter per år kan vara aktuella för behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Företagets angivna pris som används i den hälsoekonomiska modellen för Opdivo adjuvant är cirka 33 000 kronor per infusion (infusioner ges varannan vecka). Opdivo har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla landsting deltagit. Avtal har tecknats som innebär att landstingen får en del av kostnaden återbetald.

TLV bedömer att observation är det mest relevanta behandlingsalternativet till adjuvant behandling med Opdivo. TLV bedömer utifrån en indirekt jämförelse att kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid adjuvant behandling av malignt melanom (samlad bedömning av sjukdomsstadierna IIIA, IIIB, IIIC och IV) är cirka 370 000 kronor baserat på listpris jämfört med observation.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

TLV bedömer att osäkerheten i underlaget är hög vid den samlade bedömningen av stadie IIIA IIIB IIIC och IV. Detta beror främst på att det råder osäkerhet kring den indirekta jämförelsen, brist på OS-data i CheckMate-238 samt brist på långtidsuppföljning. Mycket hög osäkerhet föreligger för stadie IIIA.

NT-rådets bedömning gällande Keytruda

NT-rådet har rådgjort med den nationella vårdprogramgruppen för melanom, som gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till liknande behandling med PD1-hämmare som NT-rådet sedan tidigare rekommenderar. I detta fall har jämförelse gjorts med Opdivo.

Nationella vårdprogramgruppens bedömning

- Keytruda adjuvant vid melanom har utvärderats mot placebo i en randomiserad, dubbelblind studie i 1011 patienter (KEYNOTE -054).
- I ITT-populationen (1019 patienter), var 1-års återfallsfria överlevnaden i median 75,4% (95% CI 71,3- 78,9) i Keytrudagruppen och 61,0% (95% KI 56,5-65,1) i placebogrupper, HR 0.57 (98.4% KI 0.43 - 0.74; P<0.001)
- Bland 853 patienter med PD-L1-positiva tumörer var 1-års återfallsfria överlevnaden i median 77,1% (95% KI 72,7-80,9) i Keytrudagruppen och 62,6% (95% KI 57,7-67,0) i placebogrupper, HR 0,54; 95% CI 0,42-0,69; P<0.001).
- Behandlingen bedöms i stort sett likvärdig sedan tidigare rekommenderad behandling, Opdivo.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet som tillräcklig för att kunna avge denna rekommendation.

Någon hälsoekonomisk analys har inte gjorts. Värderingen av kostnadseffektiviteten baseras på den nationella vårdprogramgruppens bedömning av den medicinska effekten jämfört med den sedan tidigare rekommenderade behandlingen Opdivo samt det nationellt upphandlade priset. NT-rådet bedömer åtgärden som kostnadseffektiv.

Referenser

Opdivo

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)
[EPAR \(produktresumé\)](#)
[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)
[Pivotal studie CheckMate - 238](#)

Keytruda

[EPAR](#)
[Pivotal studie KEYNOTE-054](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Anna Lindhé, Västra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.