

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-
nätverket

NT-rådets yttrande till landstingen gällande PD1-hämmarna Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) och PDL1-hämmaren Tecentriq (atezolizumab) vid urotelial cancer

NT-rådets rekommendation till landstingen är

- att Keytruda eller Tecentriq kan användas vid behandling i första linjen av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi. För Keytruda omfattar indikationen patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS) och för Tecentriq omfattar indikationen patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 $\geq 5\%$.
- att Keytruda eller Tecentriq kan användas i första hand och Opdivo kan övervägas i andra hand vid behandling i andra linjen av urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.

Den kliniska effekten av behandling med Keytruda, Opdivo och Tecentriq bedöms jämförbar och kostnaderna per QALY är med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna acceptabel för alla tre alternativen.

Bakgrund

Denna rekommendation omfattar följande indikationer. Observera att Opdivo inte har indikation för första linjens behandling.

PD1-hämmare

Keytruda:

- Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.
- Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS).

Opdivo:

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

PDL1-hämmare

Tecentriq:

- Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom
 - efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller
 - då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1 uttryck \geq 5%

NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra begränsade utvärderingar av kostnadseffektiviteten för behandling med Keytruda, Opdivo och Tecentriq vid urotelial cancer¹. Detta innebär att TLV inte detaljgranskar företagens hälsoekonomiska modeller i samma utsträckning som i andra ärenden, utan i huvudsak kommenterar och redovisar de antaganden som är gjorda av företagen.

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

NT-rådets bedömning gällande Keytruda, Opdivo och Tecentriq

Tillståndets svårighetsgrad:

Tillståndets svårighetsgrad är 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.

Åtgärdens effektstorlek:

Första linjen: Effekten av Keytruda och Tecentriq bedöms som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

Andra linjen: Effekten av Keytruda, Opdivo och Tecentriq bedöms som liten till måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

Kommentar: Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och NT-rådets bedömning, utifrån tillgänglig dokumentation för aktuell indikation, är att effekten är jämförbar vid behandling med Keytruda, Opdivo och Tecentriq. Opdivo har emellertid mer begränsad

dokumentation varför detta läkemedel inte rekommenderas i första hand. Då en indirekt jämförelse av effekterna mellan de olika preparatens studieresultat är för osäker har någon sådan inte gjorts.

Keytruda

Första linjen: I en enarmad fas 2-studie, Keynote-052, undersöktes effekten av pembrolizumab som behandling av 370 patienter med avancerad urotelial cancer som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi. Median uppföljningstid var 9,5 månader, objektiv respons (ORR) 29 % (95 % KI 25-34), median progressionsfri överlevnad (PFS) 2,3 månader (95 % KI 2,1–3,4) och median totalöverlevnad (OS) 11 månader (95 % KI 10-13,6). Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer från andra studier med pembrolizumab vid andra indikationer.

Andra linjen: 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 prövarens val av kemoterapi med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. I studien, där median uppföljningstid var 14,1 månader, 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 PFS, påvisades vid behandling med Keytruda jämfört med kemoterapi. Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med Keytruda vid andra indikationer.

Opdivo

Första linjen: Opdivo har inte indikation för första linjens behandling.

Andra linjen: Effekt och säkerhet av Opdivo har utvärderats i en enarmad fas 2-studie, CheckMate 275, bestående av 270 patienter med urotelcellscancer. Totalöverlevnad (OS) efter behandling med nivolumab var 8,57 månader i median (95 % KI 6,05–11,27) och progressionsfri överlevnad (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 inkluderade 78 patienter som behandlats med nivolumab. I CheckMate 032 var OS 9,7 månader i median (95 % KI 7,3–16,2) och PFS 2,8 månader i median (95 % KI 1,5–5,9).

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

Tecentriq

Tecentriq har studerats i en enarmad fas 2-studie med två kohorter, IMvigor210, som undersökte effekten av Tecentriq som behandling av patienter med avancerad eller metastaserad urotelial cancer. I kohort 1 (119 patienter) gavs behandling till patienter som inte

var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi (*första linjen*) och i kohort 2 (310 patienter) till patienter med progression efter platinabaserad kemoterapi (*andra linjen*).

Första linjen: 119 patienter gavs atezolizumab tills progression. Efter en median uppföljningstid på 17,2 månader var objektiv respons (ORR) 23 % (95 % KI 16-31), median totalöverlevnad (OS) var 15,9 månader (95 % KI 10,4-inte nådd) och median progressionsfri överlevnad (PFS) 2,7 månader (95 % KI 2,1–4,2).

Andra linjen: 310 patienter gavs atezolizumab. Median uppföljningstid 11,7 månader, ORR 15 % (95 % KI 11-20), median OS 7,9 månader (95 % KI 6,6–9,3) och PFS 2,1 månader i median (95 % KI 2,1–2.1). Vid 12 månader levde 36 % (95 % KI 30-41).

En öppen randomiserad fas 3-studie, IMvigor211, utvärderade effekten av Tecentriq, jämfört med provarens val av kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel), som behandling av 931 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer med progress under eller efter platinabaserad kemoterapi. Hälften av patienterna gavs Tecentriq. Median uppföljningstid 17 månader. Primär endpoint, OS, uppnåddes inte, det vill säga Tecentriq visade inte ge en signifikant förbättring i medianöverlevnad jämfört med kemoterapi. Andelen patienter som svarade på behandlingen var den samma i båda grupperna. Inte heller någon signifikant skillnad i PFS kunde noteras. Dock noterades en skillnad i det sekundära effektmåttet, responsduration, som var cirka 21,7 månader för Tecentriq jämfört med 7,4 månader för cytostatikagruppen.

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 företagets modeller i detalj i denna begränsade utvärdering.

Keytruda

Första linjen: Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY), med ett grundscenario med en stoppregel på 24 månader, till cirka 730 000 kronor per QALY för jämförelsen mellan Keytruda och kombinationsbehandlingen gemcitabin/karboplatin.

Andra linjen: 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 aktuell för andra linjens behandling, 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

Första linjen: Opdivo har inte indikation för första linjens behandling.

Andra linjen: Företaget har uppskattat kostnaden per QALY till cirka 200 000–540 000 kronor.

Tecentriq

Första linjen: Företaget uppskattar att kostnaden per QALY är cirka 665 000 kronor.

Andra linjen: Företaget uppskattar kostnaden per QALY till cirka 622 000 kronor.

Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen

Första linjen: Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen för Keytruda och Tecentriq är låg (på en skala av låg-måttlig-hög till mycket hög).

Andra linjen: Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen för Keytruda är måttlig och för Opdivo och Tecentriq 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 är också den enarmade designen av de pivotala studierna för Keytruda och Tecentriq för första linjens behandling och för Opdivo och Tecentriq för andra linjens behandling.

Sammanvägd bedömning

Den sammanvägda bedömningen gällande Keytruda, Opdivo och Tecentriq 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 bedöms som hög.

Storleken på åtgärdens effekt på tillståndet är med avseende på första linjens behandling liten (Keytruda och Tecentriq) och med avseende på andra linjens behandling, liten till måttlig (Keytruda, Tecentriq och Opdivo). NT-rådet bedömer att läkemedlen har likvärdig klinisk effekt även om skillnader föreligger i biverkningsprofil, vetenskapligt underlag och studieresultat. En indirekt jämförelse mellan de olika studierna skulle vara alltför osäker. Observera att Opdivo bara är indicerat vid andra linjens behandling.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska bedömningen för första linjens behandling är låg (Keytruda och Tecentriq) och med avseende på andra linjens behandling måttlig (Keytruda) och låg (Opdivo och Tecentriq).

Kostnaden per QALY för Keytruda, Opdivo och Tecentriq är med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna acceptabel.

På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet därför att landstingen kan välja Keytruda eller Tecentriq för behandling lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och att landstingen för andra linjens behandling i första hand kan använda Keytruda eller Tecentriq och i andra hand kan överväga behandling med Opdivo. Den begränsade dokumentationen för Opdivo är skälet till att Keytruda och Tecentriq rekommenderas i första hand.

För NT-rådet,

Mårten Lindström, tillförordnad ordförande

Rekommendationen har uppdaterats 2018-08-08 med anledning av justering i indikationen för Keytruda och Tecentriq.

Referenser:

1. Hälsoekonomiska bedömningar från TLV avseende behandling av urotelial cancer:

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda-1/> (Första linjens behandling)

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda-/> (Andra linjens behandling)

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Hasloekonomisk-bedomning-av-Opdivo-/> (Andra linjens behandling)

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Tecentriq-vid-avancerad-urotelial-cancer/> (Första och andra linjens behandling)

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 Lööf, Uppsala-Örebroregionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Johannes Blom, Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion. Beslutet fattades genom omröstning.

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet