



Bavencio (avelumab), Keytruda (pembrolizumab), Tecentriq (atezolizumab) och Opdivo (nivolumab) vid urotelial cancer NT-rådets yttrande till regionerna 2021-03-08

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Bavencio bör användas vid underhållsbehandling i första linjen av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte progredierat efter 4-6 kurer platinabaserad kemoterapi.
- 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 kan användas vid behandling i andra linjen av urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.
- att inte använda Opdivo eller Tecentriq vid behandling av urotelial cancer i andra linjen.

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende behandling med immunterapi av urotelial cancer i första och andra linjen.

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Tillståndet är vanligt.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig för Bavencio, liten för Keytruda och Tecentriq vid behandling i första linjen och måttlig för Keytruda i andra linjen.

Den kliniska effekten av behandling med Keytruda och Tecentriq i första linjen bedöms jämförbar och kostnaderna per vunnet QALY är med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna acceptabel för dessa två alternativ. Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg för Keytruda och Tecentriq för behandling i första linjen och måttlig för Keytruda i andra linjen.

NT-rådets bedömning av Bavencio har gjorts utan hälsoekonomisk värdering av TLV.

Som stöd i rekommendationen har NT-rådet i samråd med NAC använt ESMO:s skala för bedömning av patientnytta, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Bedömningen baseras på den vetenskapliga dokumentationen för aktuellt läkemedel och aktuell indikation. Icke kurativa behandlingar graderas 1-5. 5 och 4 innebär betydande patientnytta och 1-2 begränsad patientnytta.



Rekommendationen gällande Bavencio baseras på solida överlevnadsdata från en randomiserad fas III-studie. Behandlingen graderas som 4 av 5 på ESMO MCBS skala för bedömning av patientnytta. Utifrån ett kostnadsminimeringsresonemang, där hänsyn tas till det avtalade priset för Bavencio, bedömer NT-rådet att behandling med Bavencio i första linjen är kostnadseffektiv. NT-rådet bedömer att tillförlitligheten i att behandlingen är kostnadseffektiv är hög.

I första linjen graderas Keytruda och Tecentriq som 2 på ESMO-skalan baserat på objektiv respons som primär endpoint. I andra linjen graderas Keytruda som 4 med klar överlevnadsvinst.

Tecentriq och Opdivo vid behandling i andra linjen graderas båda som 1 på ESMO-skalan och rekommenderas därför inte längre.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationella upphandlingar genomförts för samtliga nu godkända PD1- och PD-L1-hämmare. Avtal har tecknats som gäller från och med 2021-01-01. Avtalen innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att behandling med Bavencio, Keytruda och Tecentriq vid behandling av urotelial cancer i första linjen och Keytruda vid behandling i andra linjen kan betraktas som kostnadseffektivt.

Om läkemedlen

Keytruda (pembrolizumab) är monoklonal antikropp 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

Tecentriq (atezolizumab) och Bavencio (avelumab) är monoklonala antikroppar som blockerar PD-L1, vilket leder till ökad T-cellsaktivering, förstärkt antitumörimmunsvaret och ökad tumörcelldöd som följd.

Denna rekommendation omfattar följande indikationer

- Bavencio är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter 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).
- Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med cisplatinbaserad kemoterapi.
- Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom
- då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1 uttryck ≥ 5 %

Bavencio, Keytruda, Tecentriq och Opdivo är rekvisitionsläkemedel.



NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt kliniskläkemedelsuppdrag göra begränsade utvärderingar av kostnadseffektiviteten för behandling med Keytruda och Tecentriq vid urotelial cancer. 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.

Då det redan finns en rekommendation från NT-rådet för en liknande indikation, görs ingen hälsoekonomisk värdering av TLV för Bavencio. Istället baseras NT-rådets rekommendation på en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen samt det upphandlade priset för läkemedlet. Bedömningen har gjorts i samråd med NAC och avstämning med aktuell nationell vårdprogramgrupp inom Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan på uppdrag av NT-rådet.

NT-rådets bedömning gällande Bavencio, Keytruda och Tecentriq

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).

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 Bavencio bedöms som måttlig och för Keytruda och Tecentriq som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

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

Utifrån tillgänglig dokumentation för aktuell indikation gör Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och NT-rådet bedömningen att effekten vid behandling med Keytruda eller Tecentriq i första linjen är jämförbar. Trots att skillnader föreligger i biverkningsprofil, vetenskapligt underlag och studieresultat. Då en indirekt jämförelse av effekterna mellan de olika preparatens studieresultat skulle vara alltför osäker har någon sådan analys inte gjorts.

Bavencio

Första linjen: Effekt och säkerhet av Bavencio har utvärderats i en randomiserad öppen fas-3 studie, JAVELIN Bladder 100. Den primära studiepopulationen bestod av 700 patienter vars sjukdom inte hade progredierat med första linjens platinabaserad kombinationskemoterapi och som randomiserades till antingen Bavencio tillsammans med best supportive care (BSC, bästa stödjande vård) eller med enbart BSC.

I studien, JAVELIN bladder 100, visade Bavencio tillsammans med BSC en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med enbart BSC i den primära studiepopulationen. Efter en medianuppföljning > 19 månader i båda grupperna, var median total överlevnad (OS) 21,4 månader



(95 % KI: 18,9 - 26,1) i Bavenciogruppen jämfört med 14,3 månader (95 % KI: 12,9 - 17,9) i kontrollgruppen med Hazardkvot 0,69 (95% KI: 0,56 - 0,86, P=0.001). Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 3,7 månader (95 % KI 3,5–5,5) i Bavenciogruppen och 2 månader (94% KI: 1,9-2,7) i kontrollgruppen med Hazardkvot 0.62 (95% KI = 0.52–0.75).

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 överensstämde 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.

Tecentriq

Tecentriq har studerats i en enarmad fas 2-studie med två kohorter, IMvigor210, som undersökte effekten av Tecentriq som behandling av patienter med lokalt 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: Kohort 1: 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: I kohort 2 gavs 310 patienter 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 i 931 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer med progress under eller efter platinabaserad kemoterapi, IMvigor211, utvärderade effekten av Tecentriq, jämfört med prövarens val av kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel. Hälften av patienterna gavs Tecentriq. Median uppföljningstid var 17 månader. Primär endpoint, OS, uppnåddes inte, det vill säga Tecentriq visade inte ge en statistiskt signifikant förbättring i medianöverlevnad jämfört med kemoterapi. Inte heller kunde någon statistiskt signifikant skillnad i PFS påvisas. Dock noterades en skillnad i det sekundära effektmåttet, responsduration, som var cirka 21,7 månader för Tecentriq jämfört med 7,4 månader för cytostatikgruppen.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Uppskattningsvis 600 patienter per år kan vara aktuella för behandling.



Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV har inte granskat företagens modeller i detalj i denna begränsade utvärdering.

Keytruda

Första linjen: Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY), med ett grundscenari med en stoppregel på 24 månader, till cirka 730 000 kronor per vunnet 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 vunnet 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.

Tecentriq

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

Bavencio

Någon hälsoekonomisk värdering av Bavencio har inte gjorts av TLV. Istället baseras NT-rådets rekommendation på en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen samt det upphandlade priset för läkemedlet. Med en sammanvägning av att Bavencio har högsta poäng på ESMO:s skala för bedömning av patientnytta och det upphandlade priset, bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv.

Tillförlitlighet i 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 (på en skala av låg-måttlig-hög till mycket hög).

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.

Kostnaden per vunnen QALY för Keytruda och Tecentriq är med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna acceptabel. På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet därför att regioner kan välja Keytruda eller Tecentriq för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och att regioner för andra linjens behandling kan använda Keytruda.

Tidpunkt för revision av yttrandet

Rekommendationen är uppdaterad i mars 2021 och innebär att Tecentriq och Opdivo inte längre rekommenderas vid andra linjens behandling av urotelial cancer. I den här versionen tillkommer även



en rekommendation för Bavencio som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi.

Yttrandet ersätter tidigare rekommendation för Keytruda, Opdivo och Tecentriq vid urotelial cancer från 2018-09-21.

Referenser

[ESMO-MCBS Cheryn](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering \(Keytruda första linjen\)](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering \(Keytruda andra linjen\)](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering \(Tecentriq\)](#)

[EPAR Keytruda \(pembrolizumab\)](#)

[EPAR Tecentriq \(atezolizumab\)](#)

[EPAR Bavencio \(avelumab\)](#)

Länkar till mer information

[KEYNOTE-052](#)

[KEYNOTE-045](#)

[IMvigor210](#)

[IMvigor211](#)

[JAVELIN bladder 100](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun-Ekbäck, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Anna Lindhé, Västra regionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Torbjörn Söderström, Region Stockholm-Gotland

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.