



## Opdivo (nivolumab), Tecentriq (atezolizumab) och Keytruda (pembrolizumab) vid andra linjens behandling av icke småcellig lungcancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-01-15

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Opdivo bör användas i första hand och Keytruda eller Tecentriq i andra hand vid andra linjens behandling av icke småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp
- att Opdivo bör användas i första hand och Keytruda eller Tecentriq i andra hand vid andra linjens behandling av icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp

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

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende läkemedelsbehandling av icke småcellig lungcancer (NSCLC) i andra linjen. Yttrandet ersätter tidigare rekommendation för Keytruda, Opdivo, Tecentriq från 2018-02-20.

Tillståndets svårighetsgrad är 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.

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

NT-rådet har jämställt Opdivo, Tecentriq och Keytruda medicinskt vid andra linjens behandling av NSCLC. Då det föreligger skillnad i avtalad läkemedelskostnad rekommenderar NT-rådet regionerna att använda Opdivo som förstahandsalternativ och Tecentriq eller Keytruda som andrahandsalternativ 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 NSCLC av skivepiteltyp (Opdivo och Tecentriq) liksom NSCLC av icke-skivepiteltyp (Tecentriq).



Det finns skillnader som behöver värderas lokalt och avgöra slutgiltigt terapival; jämförande studier saknas och skillnader finns i studiedokumentation. Det föreligger också skillnader avseende infusionstid och doseringsintervall.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Opdivo på grund av lägre läkemedelskostnad rekommenderas i första hand och Tecentriq och Keytruda i andra hand.

## 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

Tecentriq (atezolizumab) är en monoklonal antikropp mot liganden för programmerad celledöd (PD-L1), som binder till PD1-receptorn. Genom att neutralisera PD-L1 uteblir inaktiveringen av PD1-receptorn på T-celler och det antitumorala T-cellsmedierade immunsvaret förstärks.

### *Opdivo*

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

### *Tecentriq*

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.

### *Keytruda*

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

## NT-rådets bedömning gällande Opdivo, Tecentriq och Keytruda vid behandling av icke-småcellig lungcancer – fastställd 2018-02-20

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 fyra 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

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

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



### Åtgärdens effektstorlek

#### **Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp**

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

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)

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)

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) (HR1 = 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)

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.

### Förekomst av tillståndet

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

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 (exklusive avtalad återbäring). 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  $\geq 1$  % uppskattas kostnaden per vunnet 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 (exklusive avtalad återbäring).

#### **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 (exklusive avtalad återbäring).

#### **Tecentriq vid NSCLC av skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp**

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

### Tillförlitlighet 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).

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).

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).



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.

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

Utifrån ovanstående överväganden rekommenderar NT-rådet regionerna att använda Opdivo som förstahandsalternativ och Tecentriq eller Keytruda som andrahandsalternativ vid NSCLC i andra linjen.

### Tidpunkt för revision av yttrandet

Rekommendationen är uppdaterad utifrån de nya avtalen som gäller från 2021-01-01. Yttrandet ersätter tidigare rekommendation för Keytruda, Opdivo, Tecentriq från 2018-02-20.

### Referenser

TLV:s hälsoekonomiska värdering: [Opdivo vid lungcancer av icke-skivepiteltyp](#)

TLV:s hälsoekonomiska värdering: [Opdivo vid lungcancer av skivepiteltyp](#)

TLV:s hälsoekonomiska värdering: [Keytruda](#)

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

#### EPAR

[Opdivo \(nivolumab\)](#)

[Tecentriq \(atezolizumab\)](#)

[Keytruda \(pembrolizumab\)](#)

### Närvarande vid beslut

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

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.