

Underlag för beslut i landstingen

Tecentriq (atezolizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

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.

Datum för expediering av underlag: 2017-01-23

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Emrooz (medicinsk utredare) och Stefan Odeberg (senior hälsoekonom)

Klinisk expert: Bengt Bergman, docent och överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Roche

Diarienummer: 2395/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Tecentriq i monoterapi är indicerat 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.
- Den verksamma substansen i Tecentriq är atezolizumab som är en PD-L1-hämmare som motverkar PD-L1-/PD-1-medierad hämning av immunsvaret och reaktiverar immunsvaret mot tumören.
- Svårighetsgraden vid den aktuella indikationen bedöms vara mycket hög.
- TLV bedömer att Opdivo och Keytruda (PD1-hämmare) är relevanta jämförelsealternativ för den aktuella patientgruppen utom gruppen med icke-skivepitelcancer med PD-L1 <1 % där docetaxel utgör relevant jämförelsealternativ.
- I fas III-studien visar Tecentriq signifikant bättre resultat jämfört med docetaxel i total överlevnad (OS) som var det primära effektmåttet. Progressionsfri överlevnad (PFS) uppvisade ingen signifikant skillnad mellan Tecentriq och kontrollarmen.
- TLV bedömer utifrån tillgängligt underlag att Tecentriq, Opdivo och Keytruda är jämförbara avseende effektutfallen totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad.
- Enligt företagets beräkning är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Tecentriq 975 000 kronor jämfört med docetaxel för patienter med icke skivepitelcancer som inte har uttryck av PD-L1. TLV bedömer i stort att denna beräkning är rimlig. En lägre överlevnadsvinst för svårare sjuka patienter som inte ingår i den kliniska studien skulle dock öka kostnaden per vunnet QALY.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Medicinskt underlag..... | 1 |
| 1.1 | Icke småcellig lungcancer (NSCLC)..... | 1 |
| 1.2 | Läkemedlet..... | 1 |
| 1.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 2 |
| 1.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 3 |
| 2 | Hälsoekonomi | 15 |
| 2.1 | Tecentriq vs Keytruda och Opdivo vid icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp samt icke skivepiteltyp med uttryck av PD-L1 | 15 |
| 2.2 | Tecentriq vs docetaxel vid icke skivepiteltyp utan uttryck av PD-L1..... | 16 |
| 2.3 | Budgetpåverkan..... | 22 |
| 3 | Utvärdering från myndigheter i andra länder | 22 |
| 4 | Den etiska plattformen | 22 |

1 Medicinskt underlag

1.1 Icke småcellig lungcancer (NSCLC)¹

Lungcancer är den fjärde vanligaste cancerformen och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken, såväl i Sverige som i större delen av övriga västvärlden. Lungcancer delas in i undergrupperna småcellig lungcancer (small cell lung cancer, SCLC) och icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer, NSCLC). NSCLC utgör 80 procent av all lungcancer. NSCLC kan delas upp i skivepitelcancer och icke-skivepitelcancer (adenocarcinom).

Under 2015 rapporterades 3 900 nya fall av lungcancer till det svenska cancerregistret². Lungcancer förekommer i ungefär lika stor andel hos kvinnor som hos män. Medianåldern vid insjuknande är drygt 60 år. Minst 80 procent av alla lungcancerfall beror på tobaksrökning ensamt eller tobaksrökning i kombination med andra faktorer. Övriga faktorer är bland annat yrkesrelaterade faktorer och allmänna luftföroreningar. De vanligaste symtomen vid diagnos är hosta, blodiga upphostningar, andnöd, trötthet och smärta i bröstkorgen.

Prognosen beror på flera kliniska och tumörrelaterade faktorer varav två av de viktigaste är tumörstadium och patientens funktionsstatus. Andra faktorer som påverkar prognosen är kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper.

Prognosen för patientgruppen med NSCLC som inte har svarat på första linjens behandling är dålig och behandlingsalternativen är få. Femårsöverlevnaden i gruppen med lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer är mycket låg.

1.2 Läkemedlet

Tecentriq som innehåller substansen atezolizumab blev godkänt av EMA (European Medicines Agency) den 29 september 2017.

1.2.1 Indikation

Inom lungcancer är Tecentriq i monoterapi indicerat 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.

1.2.2 Verkningsmekanism

Programmerad celldödligand-1 (PD-L1) kan uttryckas på tumörceller och/eller tumörinfiltrerande immunceller. PD-L1 kan bidra till hämningen av immunsvaret i tumörens mikromiljö. När PD-L1 binder till receptorerna PD-1 och B7.1, som finns på T-celler och antigenpresentande celler, hämmas cytotoxisk T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion. Atezolizumab är en Fc-modifierad, humaniserad immunglobulin G1 (IgG1), monoklonal antikropp som binder direkt till PD-L1. Bindningen orsakar dubbelblockad av receptorerna PD-1 och B7.1 och motverkar PD-L1/PD-1-medierad hämning av immunsvaret samt reaktiverar immunsvaret mot tumören utan att inducera antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet. Atezolizumab inverkar inte på PD-L2/PD-1-interaktionen och tillåter därmed PD-L2/PD-1-medierade hämmande signaler att kvarstå.

¹ R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Nationellt vårdprogram," 2015.

² R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015," 2016.

1.2.3 Dosering/administrering

Tecentriq ska initieras och följas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Rekommenderad dos för Tecentriq är 1200 mg administrerat intravenöst var tredje vecka. Rekommendationen är att patienter ska behandlas med Tecentriq tills den kliniska nyttan upphör eller tills oacceptabel toxicitet inträder³.

Beroende på typ och grad av biverkningar kan man behöva göra behandlingsuppehåll. Dosjusteringar rekommenderas inte.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsarsenalen vid NSCLC har under senare år utökats med så kallade riktade terapier mot mutationer av receptorgen för epidermal tillväxtfaktor (EGFR) eller rearrangemang av anaplastiskt lymfomkinas (ALK). Dessa förändringar ses dock endast hos en mindre andel av patienterna. I övriga fall är kirurgisk resektion, radioterapi och cytostatikabehandling första linjens behandling⁴. Nyligen har även immunterapi med PD-1-hämmare fått en etablerad plats i behandlingen. Identifiering av behandlingsprediktiva biomarkörer för EGFR- och ALK-hämmare, och i viss mån även för PD-1-hämmare, ökar precisionen i behandlingsvalet och ger möjligheter till individanpassad terapi hos en ökande andel patienter⁵.

Med tanke på den utvärderade indikationen beskrivs nedan endast rekommendationer för andra linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC.

Andra linjens behandling av NSCLC

Enligt Vårdprogrammet från 2015 rekommenderas docetaxel eller pemetrexed vid återfall eller progression efter tidigare kemoterapi i första linjen och en funktionsstatus på 0–2. Pemetrexed ges dock ej vid skivepitelcancer. Hos patienter med EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang i tumörvävnad bör man erbjuda behandling med en tyrosinkinashämmare av EGFR- eller ALK-typ om sådan behandling inte har givits tidigare. Om patienter primärt har fått sådan behandling och progredierat, och ytterligare behandlingsmöjligheter med målriktad terapi anses uttömda, bör även de patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang erbjudas konventionell cytostatikabehandling enligt samma riktlinjer som vid 1: a linjens behandling hos övriga patienter.

Utöver Tecentriq har det sedan 2015 tillkommit två nya målinriktade immunoterapier för behandling av NSCLC i andra linjen; Opdivo (nivolumab) och Keytruda (pembrolizumab). I den andra remissversionen på ett nytt vårdprogram för lungcancer, som för närvarande är under utvärdering, rekommenderas immunoterapi vid progression efter behandling med en platinumbaserad regim i 1: a linjen för patienter utan EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang. TLV utvärderade båda dessa immunoterapier⁶ och de rekommenderas även av NT-rådet⁷. NT-rådet rekommenderade i april 2017 Opdivo och Keytruda för behandlingen av NSCLC enligt följande;

”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

³ SPC

⁴ R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Nationellt vårdprogram," 2015.

⁵ Andra remissversion av nytt Vårdprogram, 2017-11-01

⁶ Opdivo skivepitelcancer (4226/2014), Opdivo icke-skivepitelcancer (875/2016), Keytruda (1166/2016)

⁷ Opdivo rekommenderades av NT-rådet 15-12-21 hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp och 16-06-30 för patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp efter testning för PD L1-nivå.

- 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.”

Patienter med icke-skivepitelcancer som inte uttrycker PD-L1 behandlas med standard kemoterapi i form av docetaxel eller pemetrexed. Pemetrexed ges dock ej vid skivepitelcancer.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Med hänvisning till TLV:s tidigare utvärderingar och NT-rådets senaste rekommendationer, anger företaget docetaxel, pemetrexed, Opdivo och Keytruda som kliniskt relevanta alternativ för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare kemoterapi.

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företaget om att docetaxel skulle kunna utgöra ett möjligt jämförelsealternativ för Tecentriq, då docetaxel rekommenderas av Vårdprogrammet (version 2015) som andra linjens behandling av metastaserad NSCLC av skiv- respektive icke-skivepiteltyp. Även pemetrexed rekommenderas i det läget, men dock endast för patienter med NSCLC av typen icke-skivepitelcancer. Pemetrexed är betydligt dyrare än docetaxel.

TLV bedömer utifrån NT-rådets rekommendation att relevanta jämförelsealternativ till Tecentriq vid indikationen under utvärdering är enligt följande:

Opdivo: för patienter utan PD-L1-uttryck som har NSCLC av typen skivepitelcancer.

Opdivo och Keytruda: för patienter med PD-L1-uttryck $\geq 1\%$ med både skivepiteltyp och icke-skivepiteltyp NSCLC.

Docetaxel: för patienter utan PD-L1-uttryck av typen icke-skivepitel NSCLC.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁸ då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av atezolizumab i jämförelse med docetaxel har studerats i två randomiserade kliniska studier, POPLAR (fas-II) och OAK (fas-III).

I fas II-studien POPLAR deltog 287 patienter som randomiserades (1:1) till att få antingen atezolizumab eller docetaxel.

1.4.1 Kliniska studier

*POPLAR (GO28753)*⁹

POPLAR är en internationell, randomiserad, öppen, kontrollerad fas II-studie som utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med sjukdomsprogression

⁸ På skalan låg - medelhög - hög - mycket hög

⁹ Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M. *et. al.*, Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomized controlled trial. *The lancet*. 387; 1837-1846, 2016.

under eller efter en platinuminnehållande regim, oavsett PD-L1-uttryck. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Totalt 287 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen atezolizumab (1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka fram tills den kliniska nyttan upphört) eller docetaxel (75 mg/m² genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression). Randomiseringen stratifierades utifrån status för PD-L1-uttryck på IC¹⁰, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. En uppdaterad analys med totalt 200 dödsfall observerades och medianvärdet för uppföljning med avseende på överlevnad på 22 månader visade ett medianvärde för OS på 12,6 månader hos patienter som behandlats med atezolizumab jämfört med 9,7 månader hos patienter som behandlats med docetaxel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR (objective response rate) var 15,3 % jämfört med 14,7 % och medianvärdet för DOR (duration of response) var 18,6 månader jämfört med 7,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel. Uppföljning pågår fortfarande.

OAK (NCT02008227)¹¹

OAK är en randomiserad, öppen, fas III-studie som genomfördes i 31 länder. Studien jämför effekten av atezolizumab mot docetaxel i patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som har progredierat under eller efter behandling med platinuminnehållande kemoterapi. Den primära analysen baseras på data cut-off i juli 2016 för de första 850 patienterna (ITT¹²-populationen). Uppföljning pågår fortfarande.

Metod

Mellan mars 2014 och april 2015 randomiserades 850 patienter (1:1) till att intravenöst få antingen atezolizumab 1200 mg eller docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS) i ITT-populationen och populationen med PD-L1-uttryck; TC¹³_{1/2/3} eller IC_{1/2/3} (≥1% PD-L1 på tumörceller eller tumörinfiltrerande immun-celler). De sekundära effektmåtten inkluderade PFS enligt prövaren, andel patienter som hade en objektiv respons (ORR), responsduration (DOR) samt säkerhet (samtliga sekundära mått mättes enligt RECIST¹⁴ version 1.1).

Patienter som inkluderades hade skivepitel- och icke skivepitelcancer, var över 18 år, hade mätbar sjukdom enligt RECIST (version 1.1) och hade en ECOG¹⁵ performance status på 0–1. Patienterna hade tidigare fått en eller två kemoterapiregimer (med en eller flera platinumbaserade) mot NSCLC i stadium IIIB eller IV. Patienter med EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang skulle dessutom erhållit tidigare behandling med tyrosinkinashämmare.

Patienter som exkluderades var de med tidigare autoimmun sjukdom, aktiva eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före inklusionen samt de som tidigare hade fått behandling med docetaxel, CD137-agonister, anti-CTLA4 eller terapier riktade mot PD-L1 och PD-1.

Patienter stratifierades efter PD-L1-uttryck (IC₀ vs. IC₁ vs. IC₂ vs. IC₃), antal tidigare kemoterapiregimer (en eller två) samt histologi (skivepitel- vs. icke-skivepitelcancer). Tabell 1 visar patienternas samtliga baslinjekarakteristika.

¹⁰ Tumour-infiltrating immune cell.

¹¹ Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *The lancet.* 389; 255-265, 2017.

¹² Intention-to-treat

¹³ Tumörcell

¹⁴ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

¹⁵ Eastern Cooperative Oncology Group

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för patienter i ITT-population, OAK

| | Atezolizumab (n=425) | Docetaxel (n=425) | Overall (N=850) |
|---|----------------------|-------------------|------------------|
| Age (years) | | | |
| Median (range) | 63.0 (33.0-82.0) | 64.0 (34.0-85.0) | 64.0 (33.0-85.0) |
| Age ≥65 years | 190 (45%) | 207 (49%) | 397 (47%) |
| Sex | | | |
| Male | 261 (61%) | 259 (61%) | 520 (61%) |
| Female | 164 (39%) | 166 (39%) | 330 (39%) |
| Race | | | |
| White | 302 (71%) | 296 (70%) | 598 (70%) |
| Asian | 85 (20%) | 95 (22%) | 180 (21%) |
| Black | 5 (1%) | 11 (3%) | 16 (2%) |
| Other* | 13 (3%) | 9 (2%) | 22 (3%) |
| Unknown | 20 (5%) | 14 (3%) | 34 (4%) |
| ECOG performance status | | | |
| 0 | 155 (36%) | 160 (38%) | 315 (37%) |
| 1 | 270 (64%) | 265 (62%) | 535 (63%) |
| Tobacco use history | | | |
| Never | 84 (20%) | 72 (17%) | 156 (18%) |
| Current | 59 (14%) | 67 (16%) | 126 (15%) |
| Previous | 282 (66%) | 286 (67%) | 568 (67%) |
| EGFR mutation | | | |
| Positive | 42 (10%) | 43 (10%) | 85 (10%) |
| Negative | 318 (75%) | 310 (73%) | 628 (74%) |
| Unknown | 65 (15%) | 72 (17%) | 137 (16%) |
| EML4-ALK translocation | | | |
| Positive | 1 ⁱ <1% | 0 | 2 (<1%) |
| Negative | 223 (52%) | 201 (47%) | 424 (50%) |
| Unknown | 200 (47%) | 224 (53%) | 424 (50%) |
| KRAS mutation | | | |
| Positive | 26 (6%) | 33 (8%) | 59 (7%) |
| Negative | 99 (23%) | 104 (24%) | 203 (24%) |
| Unknown | 300 (71%) | 288 (68%) | 588 (69%) |
| Histology | | | |
| Non-squamous | 313 (74%) | 315 (74%) | 628 (74%) |
| Squamous | 112 (26%) | 110 (26%) | 222 (26%) |
| PD-L1 subgroups | | | |
| TC3 or IC3 | 72 (17%) | 65 (15%) | 137 (16%) |
| TC2/3 or IC2/3 | 129 (30%) | 136 (32%) | 265 (31%) |
| TC1/2/3 or IC1/2/3† | 241 (57%) | 222 (52%) | 463 (54%) |
| TC0 and IC0 | 180 (42%) | 199 (47%) | 379 (45%) |
| Number of previous therapies in the locally advanced or metastatic setting | | | |
| 1 | 320 (75%) | 320 (75%) | 640 (75%) |
| 2 | 105 (25%) | 105 (25%) | 210 (25%) |

Data are median (range) and n (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IC=tumour-infiltrating immune cell. PD-L1=programmed death-ligand 1. TC=tumour cell. *Other includes American Indian, Alaska native, Hawaiian native, other Pacific Islander, other, and multiple. †Tumour tissue for eight patients was not evaluable for TC1/2/3 or IC1/2/3.

TC1/2/3 or IC1/2/3 was defined as PD-L1 expression on 1% or more of tumour cells or tumour-infiltrating immune cells, TC2/3 or IC2/3 was defined as PD-L1 expression on 5% of these cells; TC3 was defined as PD-L1 expression on 50% or more of tumour cells and IC3 was defined as 10% or more of tumour-infiltrating immune cells; and TC0 as PD-L1 expression on less than 1% of tumour cells and IC0 on less than 1% of tumour-infiltrating immune cells.

ⁱ andel EML4-ALK positiva mutationer var 52,5% för Tecentriq respektive 47,3% för docetaxel enligt EPAR.

Administreringen skedde genom intravenös infusion en gång var tredje vecka av antingen 1200 mg av atezolizumab i fast dos eller 75 mg/m² av docetaxel. Ingen dosreduktion tilläts. Behandlingarna pågick till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet. Behandling med atezolizumab kunde fortgå även efter sjukdomsprogression om den behandlande läkaren bedömde att patienten hade klinisk nytta av läkemedlet. Ingen cross-over till atezolizumabgruppen var tillåten inom ramen för denna studie. I totalpopulationen var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,1 månader för docetaxelarmen och 3,4 månader för atezolizumabarmen.

Av de patienter som behandlades med docetaxel fick 17 procent efterföljande behandling med immunoterapi, vilket i huvudsak bestod av nivolumab.

Utvärderingen av tumörer gjordes vid studiestart, var sjätte vecka fram till vecka 36 och därefter var nionde vecka till sjukdomsprogression oavsett om behandlingen avbröts eller inte. Tumörvävnaden utvärderades prospektivt med avseende på PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC). För de patienter som fortsatte att få atezolizumab efter sjukdomsprogression fortsatte tumörutvärderingen till behandlingsavbrott. Överlevnaden följdes genom hela studien och sedan var tredje månad efter behandlingsavbrott.

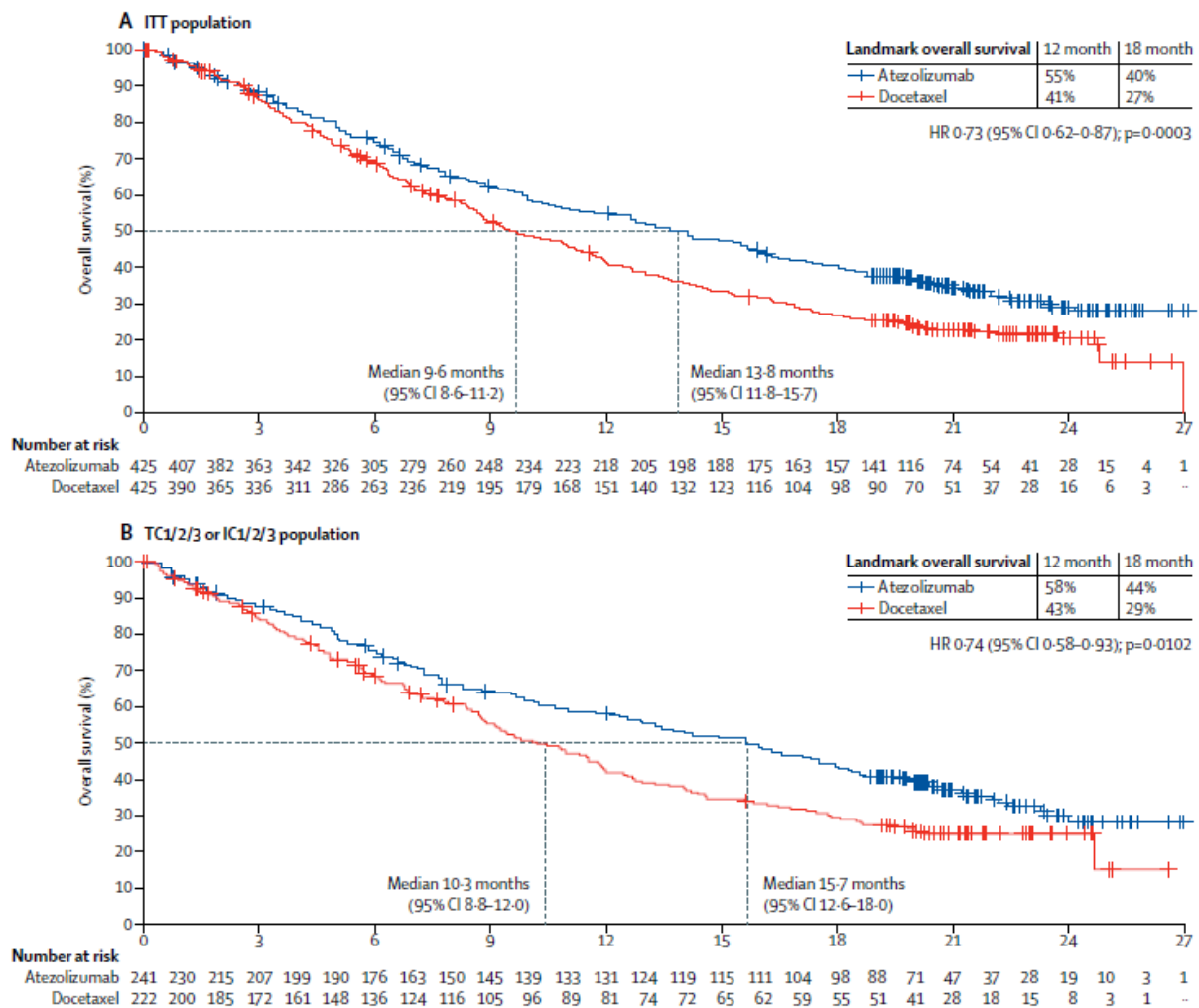
Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen. Medianåldern var 64 år (intervall 33 till 85) och 61 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (70 %). Cirka tre fjärdedelar av patienterna hade icke-skivepitelhistologi (74 %), 10 % hade känd EGFR-mutation, 0,2 % hade känt ALK-rearrangemang, 10 % hade CNS-metastaser vid studiestart och de flesta patienterna var eller hade varit rökare (82 %). Performance status vid studiestart enligt ECOG var 0 (37 %) eller 1 (63 %). 75 % av patienterna hade endast fått en tidigare platinumbaserad terapiregim.

Resultat

Den primära analysen baserades på data cutoff i juli 2016 och en median uppföljningstid på 21 månader med 569 dödsfall (271 i atezolizumabgruppen och 298 i docetaxelgruppen). Eventrate var 66,9%.

Det primära effektmåttet OS (mellan behandlingsgrupperna i ITT-populationen och populationen av PD-L1 TC_{1/2/3} eller IC_{1/2/3}) var signifikant längre för studiegruppen jämfört med kontrollgruppen i båda ITT och subpopulationerna, figur 1A, 1B.

Figur 1. OS i ITT populationen (A) och i PDL-1 subgruppen (B)¹⁶



OS förbättrades i ITT-populationen med atezolizumab (median 13,8 månader [95% CI 11,8–15,7]) vs docetaxel (median 9,6 månader [8,6–11,2]; HR 0,73 [95% CI 0,62–0,87], p=0,0003; figur 1A). Vid tiden för data cutoff hade 300 patienter dött i TC1/2/3 eller IC1/2/3 populationen, (149 [67%] av 222 patienter i docetaxelgruppen och 151 [63%] av 241 patienter i atezolizumabgruppen). OS för denna grupp var signifikant längre med atezolizumab än docetaxel (median 15,7 månader [95% CI 12,6–18,0] med atezolizumab vs 10,3 månader [8,8–12,0] med docetaxel; HR 0,74 [95% CI 0,58–0,93], p=0,0102; figur 1B).

PFS var likvärdig mellan behandlingsgrupperna i ITT-populationen (HR 0,95 [95% CI 0,82–1,10]), median 2,8 månader (95% CI 2,6–3,0) med atezolizumab och 4,0 månader (3,3–4,2) med docetaxel. I subgruppen med höga nivåer av PD-L1-uttryck PFS (TC3 eller IC3) visade PFS större nytta med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 0,63 [95% CI 0,43–0,91]).

Andel patienter med objektiv respons i ITT-populationen var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tabell 2). Andel patienter med objektiv respons var större med atezolizumab jämfört med docetaxelbehandling i TC3 eller IC3 subgruppen (22 [31%] av 72 patienter vs 7 [11%] av 65 patienter), och var lägst i populationen TCo och IC0 (14 [8%] av 180 patienter vs 21 [11%] av 199 patienter).

¹⁶ Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D. et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *The lancet* 389:255-265, 2017.

Median responsduration i ITT-populationen var längre i atezolizumabgruppen med 16,3 månader (95% CI 10,0–ej utvärderbar) jämfört med 6,2 månader (4,9–7,6) i docetaxelgruppen.

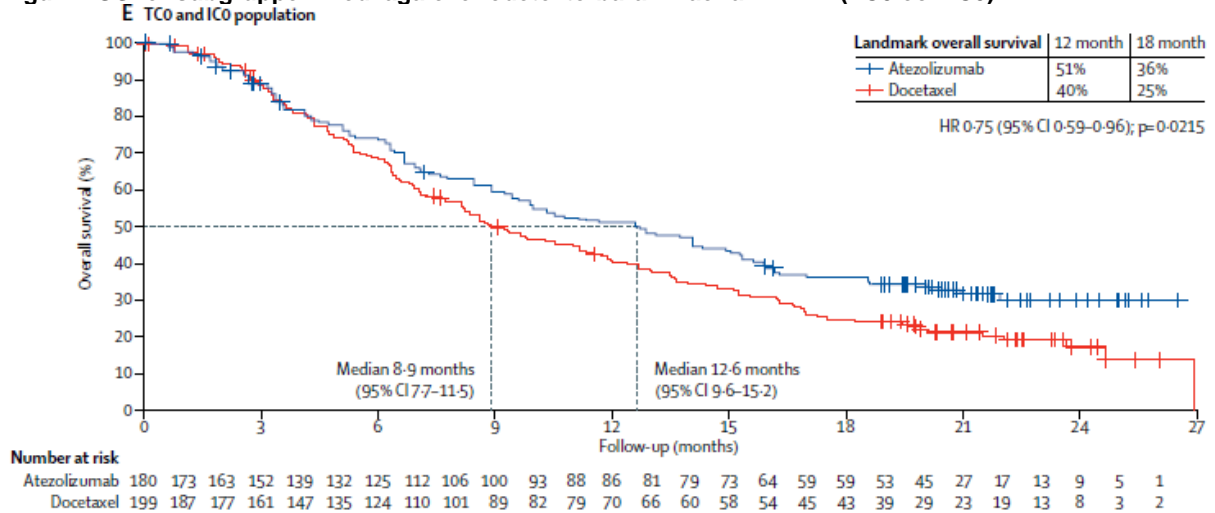
Tabell 2. Sammanfattning av effektdata i OAK-studien

| | Atezolizumab (n=425) | Docetaxel (n=425) | HR (95% CI) | p value |
|---|-------------------------|----------------------|------------------|---------|
| Progression-free survival (ITT population) | | | | |
| Patients with event (%) | 380 (89%) | 375 (88%) | 0.95 (0.82–1.10) | 0.49 |
| Median (months; 95% CI) | 2.8 (2.6–3.0) | 4.0 (3.3–4.2) | -- | -- |
| Objective response rate (ITT population) | | | | |
| Objective response (%) | 58 (14%) | 57 (13%) | -- | -- |
| Complete response (%) | 6 (1%) | 1 (<1%) | -- | -- |
| Partial response (%) | 52 (12%) | 56 (13%) | -- | -- |
| Stable disease (%) | 150 (35%) | 177 (42%) | -- | -- |
| Progressive disease (%) | 187 (44%) | 117 (28%) | -- | -- |
| Missing or unevaluable (%) | 30 (7%) | 74 (17%) | -- | -- |
| Duration of response (ITT population)* | | | | |
| Median (months; 95% CI) | 16.3 (10.0–NE) | 6.2 (4.9–7.6) | 0.34 (0.21–0.55) | <0.0001 |
| Progression-free survival (TC1/2/3 or IC1/2/3) | | | | |
| Patients with event (%) | 216/241 (90%) | 193/222 (87%) | 0.91 (0.74–1.12) | 0.38 |
| Median (months; 95% CI) | 2.8 (2.6–4.0) | 4.1 (2.9–4.3) | -- | -- |
| Objective response (TC1/2/3 or IC1/2/3) | | | | |
| Objective response | 43/241 (18%) | 36/222 (16%) | -- | -- |
| Complete response | 5/241 (2%) | 1/222 (<1%) | -- | -- |
| Partial response | 38/241 (16%) | 35/222 (16%) | -- | -- |
| Stable disease | 79/241 (33%) | 85/222 (38%) | -- | -- |
| Progressive disease | 102/241 (42%) | 59/222 (27%) | -- | -- |
| Missing or unevaluable | 17/241 (7%) | 42/222 (19%) | -- | -- |
| Duration of response (TC1/2/3 or IC1/2/3)† | | | | |
| Median (months; 95% CI) | 16.0 (9.7–NE) | 6.2 (4.9–9.2) | 0.38 (0.22–0.65) | 0.0003 |

HR was stratified for progression-free survival in the ITT and TC1/2/3 or IC1/2/3 populations; unstratified for other subgroups and duration of response. *n=58 for the atezolizumab group and n=57 for the docetaxel group. †n=43 for the atezolizumab group and n=36 for the docetaxel group. HR=hazard ratio. IC=tumour infiltrating immune cells. ITT=intention-to-treat. NE=not evaluable. TC=tumour cell.

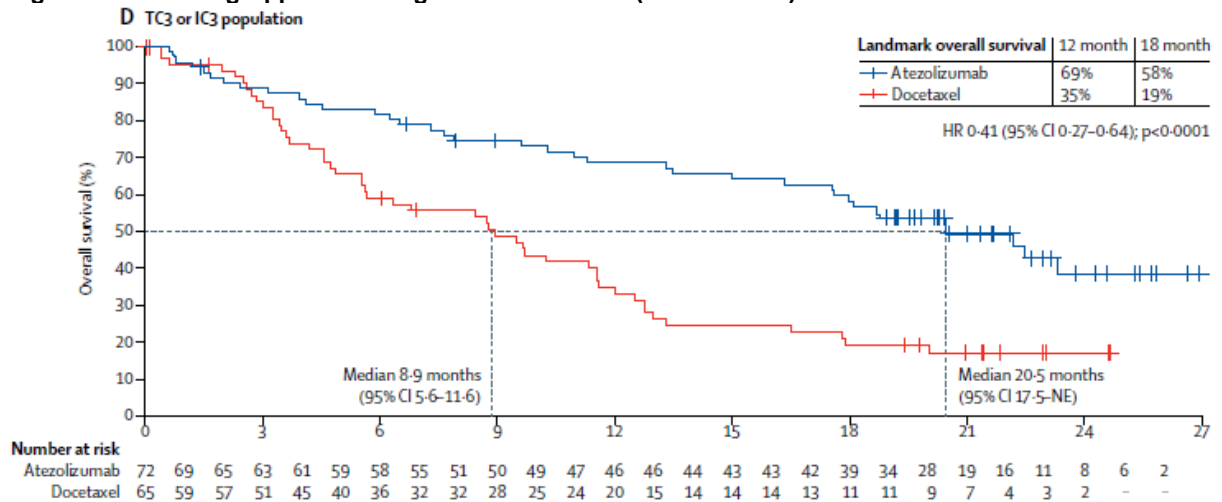
OS förbättrades oavsett PD-L1-uttryck. I subgruppen med låga eller odetekterbara nivåer av PD-L1 (TC0 och IC0) var fördelen för atezolizumab jämfört med docetaxel i median-OS 12,6 månader [95% CI 9,6–15,2] vs 8,9 månader [7,7–11,5]; HR 0,75 [95% CI 0,59–0,96]; figur 2). Resultatet bestod även när man analyserade PD-L1-genuttrycket i tumörvävnaden och visade OS-vinst hos patienter med genuttryck av PD-L1 som var lägre än median (50% prevalens; HR 0,74 [95% CI 0,58–0,96]).

Figur 2. OS för subgruppen med låga eller odetekterbara nivåer av PD-L1 (TC0 och IC0).



Patienter med högt PD-L1-uttryck (subgrupperna TC3 eller IC3) hade den högsta relativa effekten med atezolizumab (median OS 20,5 månader [95% CI 17,5-nej utvärderbar] vs 8,9 månader [5,6–11,6]; HR 0,41 [95% CI 0,27–0,64]; figur 3).

Figur 3. OS för subgruppen med höga nivåer av PD-L1 (TC3 eller IC3).



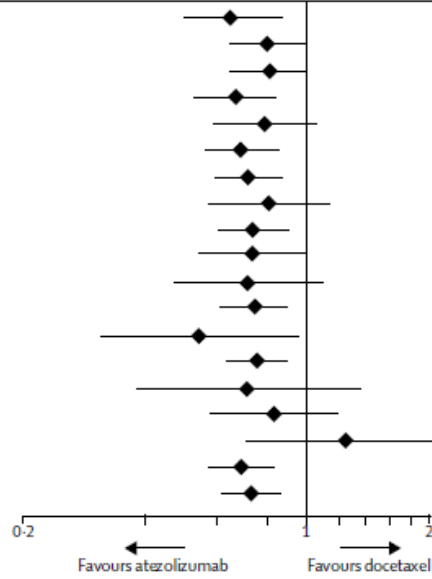
Tabell 3. HR för OS i olika PD-L1 subgrupper.

| F | n (%) | Median overall survival (months) | | HR (95% CI) |
|--------------------|-----------|----------------------------------|-----------|------------------|
| | | Atezolizumab | Docetaxel | |
| TC3 or IC3 | 137 (16) | 20.5 | 8.9 | 0.41 (0.27-0.64) |
| TC2/3 or IC2/3 | 265 (31) | 16.3 | 10.8 | 0.67 (0.49-0.90) |
| TC1/2/3 or IC1/2/3 | 463 (54) | 15.7 | 10.3 | 0.74 (0.58-0.93) |
| TC0 and IC0 | 379 (45) | 12.6 | 8.9 | 0.75 (0.59-0.96) |
| ITT | 850 (100) | 13.8 | 9.6 | 0.73 (0.62-0.87) |

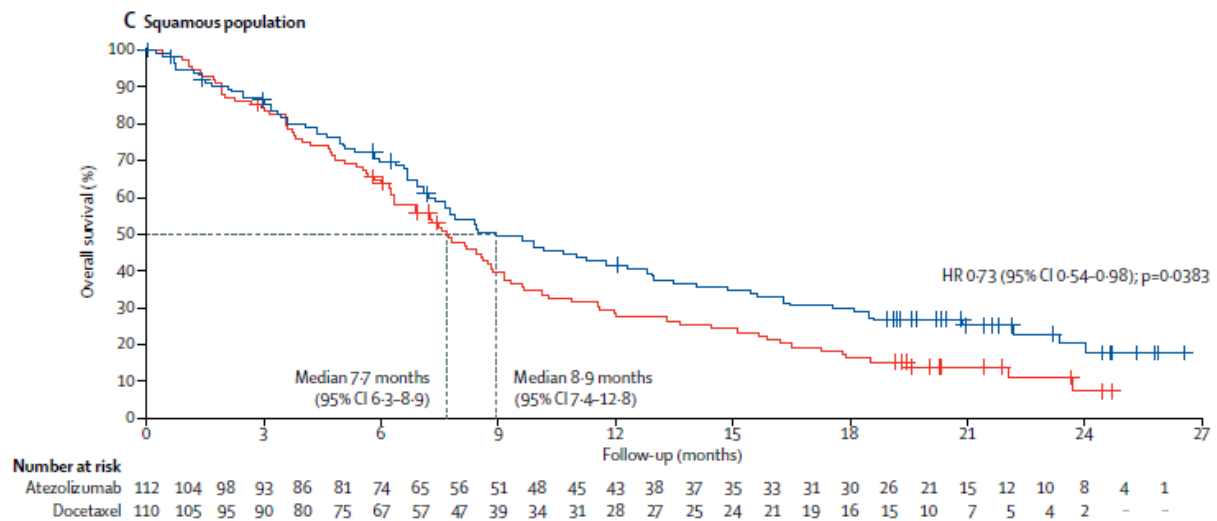
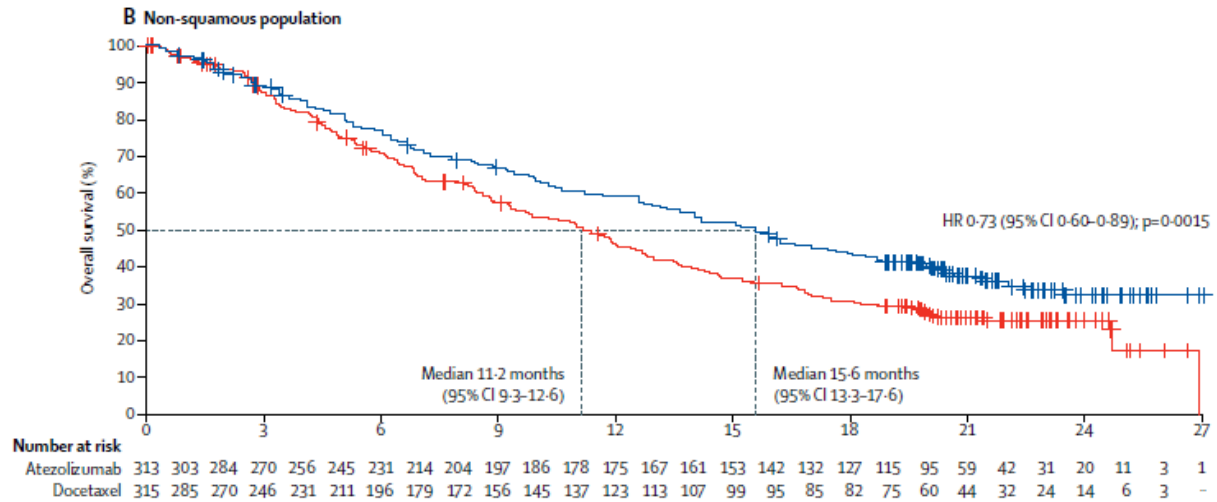
HR för OS var till fördel för atezolizumab i de predefinierade subgrupperna för både patienter med skivepitelcancer (HR 0,73 [95% CI 0,54–0,98]) och icke-skivepitelcancer (0,73 [0,60–0,89]; tabell 4),

Tabell 4. Median OS estimerad med Kaplan-Meier analys, stratifierad för ITT, ostratifierad för subgrupper.

| A | n (%) | Median overall survival (months) | | HR (95% CI) |
|-----------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|------------------|
| | | Atezolizumab | Docetaxel | |
| Female | 330 (39) | 16.2 | 11.2 | 0.64 (0.49-0.85) |
| Male | 520 (61) | 12.6 | 9.2 | 0.79 (0.64-0.97) |
| <65 years old | 453 (53) | 13.2 | 10.5 | 0.80 (0.64-1.00) |
| ≥65 years old | 397 (47) | 14.1 | 9.2 | 0.66 (0.52-0.83) |
| ECOG PS 0 | 315 (37) | 17.6 | 15.2 | 0.78 (0.58-1.04) |
| ECOG PS 1 | 535 (63) | 10.6 | 7.6 | 0.68 (0.56-0.84) |
| 1 previous therapy | 640 (75) | 12.8 | 9.1 | 0.71 (0.59-0.86) |
| 2 previous therapies | 210 (25) | 15.2 | 12.0 | 0.80 (0.57-1.12) |
| Non-squamous | 628 (74) | 15.6 | 11.2 | 0.73 (0.60-0.89) |
| Squamous | 222 (26) | 8.9 | 7.7 | 0.73 (0.54-0.98) |
| Never smokers | 156 (18) | 16.3 | 12.6 | 0.71 (0.47-1.08) |
| Current or previous smokers | 694 (82) | 13.2 | 9.3 | 0.74 (0.61-0.88) |
| CNS metastases | 85 (10) | 20.1 | 11.9 | 0.54 (0.31-0.94) |
| No CNS metastases | 765 (90) | 13.0 | 9.4 | 0.75 (0.63-0.89) |
| KRAS mutant | 59 (7) | 17.2 | 10.5 | 0.71 (0.38-1.35) |
| KRAS wildtype | 203 (24) | 13.8 | 11.3 | 0.83 (0.58-1.18) |
| EGFR mutant | 85 (10) | 10.5 | 16.2 | 1.24 (0.71-2.18) |
| EGFR wildtype | 628 (74) | 15.3 | 9.5 | 0.69 (0.57-0.83) |
| ITT | 850 (100) | 13.8 | 9.6 | 0.73 (0.62-0.87) |



Figur 4. Kaplan-Meier estimat för OS i B) icke-skivepitelcancer (ostratifierad) och C) skivepitelcancer (ostratifierad).



Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningar samlades från första administreringsdagen av atezolizumab till 30 dagar (OAK) eller 90 dagar (POPLAR) efter den sista dosen eller till start av en annan anticancerbehandling. Biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades i 227 (37%) av 609 patienter som behandlades med atezolizumab och 310 (54%) av 578 patienter som behandlades med docetaxel. Behandlingsrelaterade biverkningar var färre med atezolizumab jämfört med docetaxel, inklusive grad 3 eller 4-händelser (90 [15%] av 609 patienter i atezolizumabgruppen vs 247 [43%] av 578 patienter i docetaxelgruppen). I 609 patienter som fick atezolizumab, var trötthet (87 [14%] patienter), illamående (53 [9%] patienter), minskad aptit (52 [9%] patienter), och asteni (51 [8%] patienter) mer förekommande atezolizumabrelaterade biverkningar oavsett grad. Klåda var mer förekommande med atezolizumab än med docetaxel. Muskuloskeletala smärtor förekom mer med atezolizumab medan andel muskelvärk var högre med docetaxel.

Immunomedierade biverkningar som rapporterades i säkerhetsanalysen (609 patienter) med atezolizumab inkluderade pneumonit (6 [1%] patienter av alla grader; 4 [<1%] patienter av grad 3, hepatit (2 [<1%] patienter, båda grad 4), och kolit (2 [<1%] patienter, båda grad 2). Biverkningar som ledde till behandlingsavbrott skedde i 46 (8%) av 609 patienter med atezolizumab och i 108 (19%) av 578 patienter med docetaxel. Det fanns inga dödsfall relaterade till atezolizumab medan ett dödsfall i luftvägsinfektion var relaterat till docetaxel.

Tabell 5. sammanfattning av biverkningar i safety population

| | | |
|---|-----------|-----------|
| All adverse events | 573 (94%) | 555 (96%) |
| Treatment-related adverse events | 390 (64%) | 496 (86%) |
| Grade 3 or 4 adverse events | 227 (37%) | 310 (54%) |
| Treatment-related grade 3 or 4 adverse events | 90 (15%) | 247 (43%) |
| All deaths | 10 (2%) | 14 (2%) |
| Treatment-related death | 0 | 1 (<1%)* |
| Serious adverse events | 194 (32%) | 181 (31%) |
| Adverse events leading to withdrawal from treatment | 46 (8%) | 108 (19%) |
| Adverse events leading to dose modification, delay, or interruption | 152 (25%) | 210 (36%) |

* One death due to a respiratory tract infection.

Biverkningar enligt produktresumén

Säkerhetsprofilen för Tecentriq är baserad på poolade data från 2 160 patienter med metastaserad urotelialcancer och NSCLC. De vanligast rapporterade biverkningarna var trötthet (35,4 %), minskad aptit (25,5 %), illamående (22,9 %), andnöd (21,8 %), diarré (18,6 %), utslag (18,6 %), feber (18,3 %), kräkning (15 %), ledsmärtor (14,2 %), utmattning (13,8 %) och klåda (11,3 %).

1.4.2 Klinisk effekt Tecentriq vs Keytruda och Opdivo

TLV har identifierat en publicerad indirekt jämförelse av relevans för ärendet. I denna metaanalys med flera Bucheranalyser¹⁷ jämförs Keytruda, Opdivo och Tecentriq med avseende på effektutfallen ORR, PFS och OS. Totalt mötte fem randomiserade studier de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna för metaanalysen.

Studiedesign och OS som primärt effektmått var gemensamt i de fem studierna. Resultatet av denna metaanalys demonstrerar ingen statistiskt signifikant skillnad avseende PFS eller OS. Däremot tyder studien på en signifikant ökning av ORR med både Opdivo och Keytruda jämfört med Tecentriq i både totala populationen och i PDL-1-positiva patienter. Ingen skillnad ses i detta avseende mellan Opdivo och Keytruda.

Skillnader i biverkningar som uppstår från metaanalysen visade på signifikant lägre incidens av alla biverkningar av grad 3–5 med Opdivo jämfört med både Keytruda och Tecentriq. Avseende immunorelaterade biverkningar var Keytruda associerat med lägre incidens av

¹⁷ Passiglia, F., Galvano, A., Rizzo, S. *et. al.* Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *International journal of cancer*, 14 November 2017.

autoimmun pneumonit jämfört med både Opdivo och Tecentriq, men denna fördel var inte statistisk signifikant.

Det finns inte någon signifikant skillnad i behandlingsavbrott mellan dessa tre preparat.

Trots vissa begränsningar i metaanalysen menar författarna till studien att de kunde identifiera vissa skillnader mellan preparaten som kan vägleda kliniker i sitt val av behandling. I synnerhet kan Opdivo och Keytruda föredras för behandling av patienter med högre tumörbörda eller symptomatisk sjukdom där minskning av tumörstorleken framstår som det primära behandlingsmålet. Opdivo framstår, enligt författarna till studien, som generellt bättre tolererad än både Keytruda och Tecentriq. Men för patienter med bakomliggande respiratorisk sjukdom som normalt har högre risk för att utveckla autoimmun pneumonit framstår Keytruda som ett bättre alternativ.

Författarna till studien menar att även om denna metaanalys belyser vissa skillnader mellan dessa tre preparat så finns det vissa begränsningar och potentiell bias som är kopplade till den indirekta jämförelsen som gör att dessa resultat inte ska tolkas som ett avgörande verktyg för att generellt välja ena preparatet över det andra. Istället ska den ses som ett vetenskapligt stöd som kan hjälpa onkologerna i deras kliniska bedömning för att välja det mest optimala behandlingen för varje patient.

Företaget har genomfört en nätverksmetaanalys för att indirekt jämföra effekten av immunterapier som används i den aktuella indikationen. Företaget har genomfört systematiska sökningar av litteratur för att identifiera evidens från kliniska studier som har undersökt effekt och säkerhet av farmakologiska terapier i andra eller senare linjers behandling av patienter med lokalt avancerad/metastaserad NSCLC. Via litteraturstudier identifierades 19 studier som sedan låg till grund för företagets NMA. Företaget använde tre olika modelleringsstrategier som en del i NMA; i) fractional polynomial analysis, ii) standard NMA och iii) five-level hierarchial NMA.

Företaget menar att den indirekta bevisningen från NMA är svag och inte kan stödja något påstående om bättre effekt hos någon av de immunterapierna som finns för den aktuella indikationen på marknaden.

Enligt företagets NMA föreligger inga statistiskt säkerställda skillnader mellan de tre PD-1-hämmarna avseende OS i samtliga de tre modelleringsstrategierna. I en av de tre analyserna föreligger statistiskt säkerställd fördel för Opdivo över Tecentriq avseende PFS. I en annan av de tre analyserna föreligger statistiskt säkerställd fördel för Opdivo över Tecentriq avseende ORR.

TLV:s bedömning: En jämförelse mellan immunterapier med Tecentriq, Opdivo och Keytruda i andra linjens behandling av NSCLC baserad på respektive studie stöter på svårigheter på grund av skillnader i de respektive studierna. Studierna är likvärdiga avseende fördelningen mellan kön, ålder och performance status (PS) medan de skiljer sig på andra sätt. Det finns skillnader avseende andelen patienter med EFGR-mutationer och ALK-positiva tumörer, där Opdivostudien¹⁸ (icke-skivepitelcancer)¹⁹ uppvisade den högsta andelen, men betydelsen av detta för utfallet vid immunterapi är oklar. Andelen patienter med fler än en tidigare behandlingslinje skiljer sig mellan studierna, där Opdivostudierna anger en lägre andel (1% vid skivepitelcancer²⁰ och 12 % vid icke-skivepitelcancer) jämfört

¹⁸ Borghaei H., Paz-Ares L., Horn, D.R. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373:1627-1639, 2015.

¹⁹ I Opdivostudien vid skivepitelcancer redovisas inte andelen patienter med EGFR-mutationer och ALK-positiva tumörer.

²⁰ Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123-35, 2015.

med 27% i Keytrudastudien²¹ och 26% i OAK. I Opdivostudien (icke-skivepitelcancer)²² ser man en tendens till sämre effekt av Opdivo vs docetaxel hos patienter med fler än en tidigare behandlingslinje, men antalet patienter i den subgruppen var litet med brett konfidensintervall i skattningen. I OAK såg man ingen sådan trend och i Keytrudastudien redovisas inte denna subgruppsanalys. Betydelsen av dessa skillnader vid jämförelse av studiernas effekt är dock oklar.

I studien OAK inkluderades enbart patienter med PS 0–1. Det är svårt att generalisera studieresultaten till patienter med PS 2 som utgör uppskattningsvis 25–30% av patienter med NSCLC som får någon behandling i andra linjen. Dessutom finns en del patienter som har PS 2–4 i det aktuella behandlingsskedet. TLV:s kliniska expert menar att det inte är givet att dessa patienter kommer att få samma överlevnadsvinster som patienter med PS 0–1 och att det sannolikt finns en ökad risk för behandlingsintolerans hos patienter med sämre PS. Samma ECOG-inklusionskriterier gällde dock även för de andra immunoterapistudierna, vilket betyder att samtliga studier innehåller samma begränsning som försvårar generaliserbarheten till andra patientpopulationer än de studerade.

Studieresultaten pekar på behandlingsfördelar (OS) med immunterapi gentemot docetaxel som ökar vid högre PD-L1-uttryck, vilket är tydligast i gruppen med PD-L1 \geq 50%. I Keytrudastudien ingick inte patienter utan uttryck av PD-L1. I Opdivostudien vid skivepitelcancer hade de patienter som var PD-L1-negativa inte lika bra effekt i form av OS-vinst som patienter med uttryck. I Opdivostudien vid icke-skivepitelcancer uppvisades inte statistiskt signifikant skillnad i effekt jämfört med docetaxel för PD-L1-negativa. I Tecentriqstudien hade patienter med låga eller inget PD-L1-uttryck statistiskt signifikant effekt jämfört med docetaxel. Detta kan vara en viktig aspekt att beakta vid val mellan de tre läkemedlen.

TLV:s sammantagna bedömning utifrån den identifierade oberoende metaanalysen, företags NMA samt expertens utlåtanden är att Tecentriq, Opdivo och Keytruda är jämförbara avseende effektutfallen totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad, men att effektutfallet ORR var högre med både Opdivo och Keytruda jämfört med Tecentriq i både totala populationen och i PDL-1-positiva patienter. Enligt TLV:s expert är dock den kliniska relevansen av högre ORR oklar.

Vid konstaterandet om likvärdig effekt mellan preparaten bedömer TLV att övriga aspekter rörande respektive läkemedel kan vara av betydelse i valet av preparat. Till dessa hör administreringstid och -frekvens, kassation och biverkningar.

Den fasta doseringen av Tecentriq spelar, enligt TLV:s expert, inte stor roll för preparatvalet mellan Tecentriq, Keytruda och Opdivo. Däremot finns en benägenhet att välja preparat baserad på infusionstid och frekvens där kortare infusionstid och längre infusionsintervall har en fördel. Tecentriq administreras under 30 (förutom den första infusionen som tar 60 minuter) minuter var tredje vecka, Keytruda under 30 minuter var tredje vecka och Opdivo under 60 minuter varannan vecka. Den kortare administreringstiden och längre infusionsintervall för Tecentriq och Keytruda är en faktor som underlättar användningen av Tecentriq och Keytruda före Opdivo.

Den fasta dosen av Tecentriq jämfört med Keytruda och Opdivo kan däremot ha betydelse för kassationen av respektive läkemedel, vilket är en fördel för Tecentriq jämfört med preparat som har en viktbaserad dosering.

Skillnader i biverkningar som uppstår från metaanalysen visade på signifikant lägre incidens av alla biverkningar av grad 3–5 med Opdivo jämfört med både Keytruda och Tecentriq.

²¹ Herbst RS, Baas P, Kim DW et.al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. LANCET 2016;387:1540-50

²² I Opdivostudien vid skivepitelcancer redovisas inte resultat uppdelat på antal tidigare behandlingslinjer.

Emellertid hade en mindre andel av Opdivopatienterna fått fler än en tidigare behandlingslinje före inklusion i studien jämfört med Keytruda- och Tecentriqpatienterna. Sannolikt är de patienter som har fått färre behandlingslinjer friskare och därmed mindre känsliga för eventuella biverkningar.

Enligt TLV:s expert tenderar de redovisade biverkningarna att underskatta de problem som kan uppstå i klinisk praxis när det gäller PD-1-hämmarna. Det gäller både akuta biverkningar med infusionsrelaterade reaktioner, men också mer långsiktiga problem med tyreoiditer, pneumoniter, njurpåverkan, myosit, hepatit m.m. varav ca hälften kan vara behandlingskrävande. De immunrelaterade biverkningarna som anses specifika för läkemedelsklassen förefaller dock uppkomma i jämförbar frekvens med Opdivo, Keytruda och Tecentriq.

2 Hälsoekonomi

Med anledning av TLV:s bedömning av jämförelsealternativ inriktas den hälsoekonomiska analysen i huvudsak mot Keytruda och Opdivo (avsnitt 2.1). För gruppen av patienter med icke-skivepitel-NSCLC utan PD-L1-uttryck inriktas utvärderingen mot docetaxel som jämförelsealternativ (avsnitt 2.2).

2.1 Tecentriq vs Keytruda och Opdivo vid icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp samt icke skivepiteltyp med uttryck av PD-L1

2.1.1 Klinisk effekt

Effektjämförelsen mellan Tecentriq och Keytruda respektive Opdivo utgörs i ärendet dels av en indirekt jämförelse från en oberoende publicerad artikel²³, dels av en nätverksmetaanalys (NMA) som företaget har presenterat. Inget i underlaget tyder på annat än likvärdig effekt mellan preparaten avseende PFS och OS.

2.1.2 Kostnader och resursutnyttjande

Läkemedelskostnaden för Tecentriq uppgår med det av företaget angivna priset till 63 000 kronor per månad²⁴. En jämförelse med Keytruda och Opdivo är inte helt enkel med tanke på att Keytruda och Opdivo till skillnad från Tecentriq doseras efter patientens vikt. TLV:s jämförelse i figur 5 baseras på viktfordelning från journaldata från Sahlgrenska universitetssjukhuset omfattande 93 patienter som fick andra linjens behandling med docetaxel, pemetrexed, Opdivo eller Keytruda under perioden januari 2014 till juli 2017.

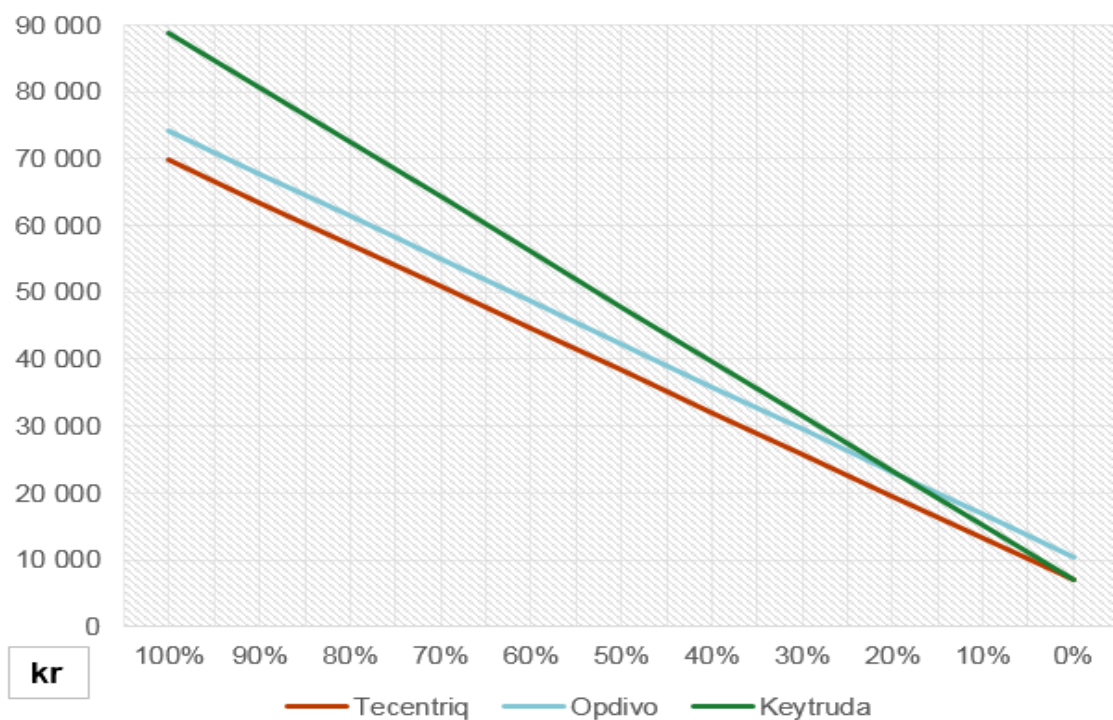
I studien som låg till grund för godkännande av Keytruda fanns en stoppregel med innebörd att högst 24 månaders behandling med Keytruda var tillåten. De två andra läkemedlens pivotala studier för lungcancer hade ingen sådan begränsning. Detta är inte beaktat i figuren nedan. Enligt TLV:s kliniska expert kommer dock de tre preparaten sannolikt att hanteras på samma sätt inom vården i det att beslutet om fortsatt eller avslutad behandling efter två år baseras på individuella överväganden snarare än studieupplägg.

Både Keytruda och Opdivo har varit föremål för offentlig upphandling enligt LOU. Avtal med konfidentiella avtalspriser har tecknats mellan landstingen och de båda företagen. Nedanstående figur visar kostnaden för läkemedlet inklusive administreringskostnad vid avtalspriser i olika nivåer jämfört med priset på Apoteket AB. Beräkningarna är granskade av de tre företagen som marknadsför de tre produkterna.

²³ Passiglia, F., Galvano, A., Rizzo, S. *et. al.* Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *International journal of cancer*, 14 November 2017.

²⁴ 43336/21*365,25/12

Figur 5. Läkemedelskostnad inklusive administreringskostnad per månad vid olika nivåer av avtalspris i förhållande till priset på Apoteket AB



Kostnaden vid 100% är beräknad utifrån förpackningspriserna Tecentriq 1200 mg, 43 336 kr, Keytruda 50 mg, 16 580 kr, Opdivo 4 ml, 5 261,5 kr, Opdivo 10 ml, 13 067,5 kr (apoteket.se) samt en kostnad om 4 761 kr per administrering²⁵.

Kassation är beaktad. Kostnaden är baserad på viktbaserad administrering i enlighet med viktfordelning enligt journaldata från Sahlgrenska universitetssjukhuset för patienter som behandlas i andra linjen. Dessa uppgifter är inte framtagna av Roche eller annat företag.

TLV:s bedömning: TLV kan inte invända mot den metod som företaget har använt vid beräkning av administreringskostnad. Resultatet om 4 761 kronor förefaller dock högt jämfört med tidigare utvärderingar som TLV har gjort. En hög administreringskostnad missgynnar Opdivo något jämfört med de två andra läkemedlen. Som motvikt ska ställas att Opdivo gynnas något genom att hänsyn inte är tagen till att Opdivo administreras under längre tid än Tecentriq och Keytruda. Administreringskostnaden har dock en relativt liten vikt i den totala kostnaden i figur 5.

2.2 Tecentriq vs docetaxel vid icke skivepiteltyp utan uttryck av PD-L1

Med en partition-survival-modell analyserar företaget kostnadseffektiviteten för Tecentriq i rubricerade subgrupp med docetaxel som jämförelsealternativ.

2.2.1 Effektmått

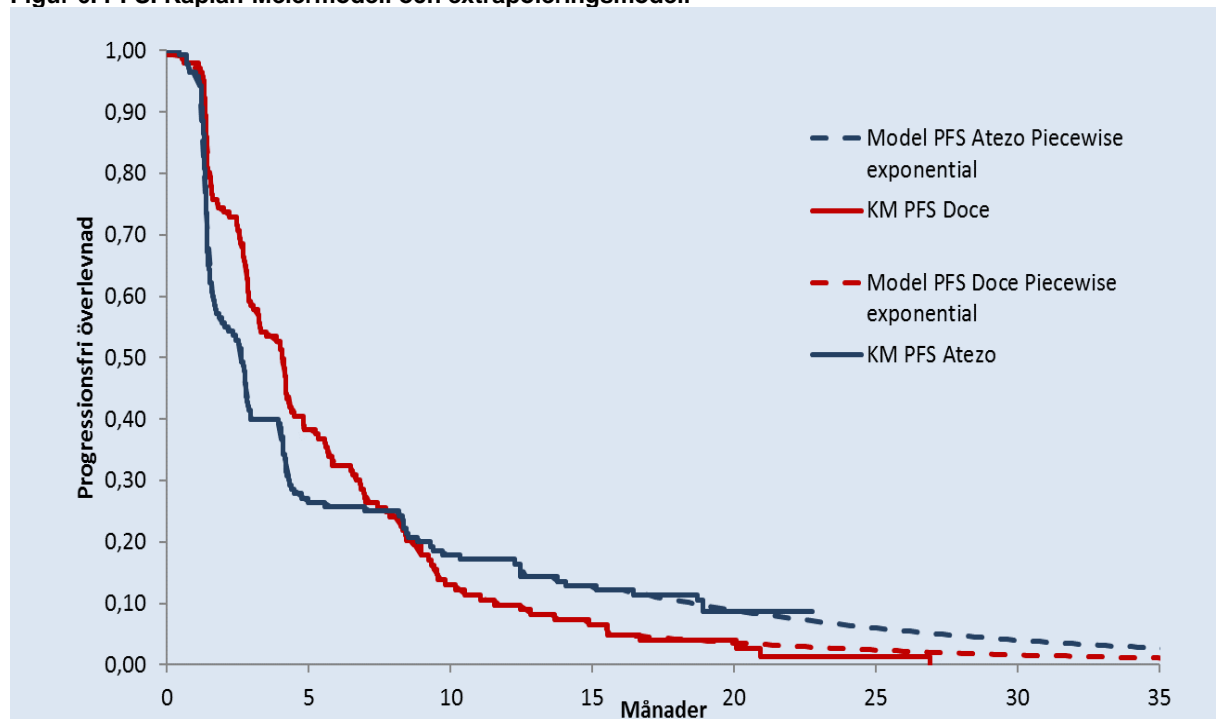
Klinisk effekt

En tredjedel av patienterna från OAK ingick i subgruppen. Överlevnadsfunktioner för PFS och OS estimeras baserat på data från 24 månaders uppföljning. Extrapolering av PFS framgår av figur 6. Kaplan-Meier-modellen används fram till 16 månader. Resten av tidshori-

²⁵ Underlaget till denna uppskattning av Roche är Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen år 2017, Verksamhetsområde hematologi, onkologi, strålningsfysik, diagnostiskt centrum, DTO16 Läkemedelstillförsel, intravenös, 3747 kr och H451 Cytostatikaberedning 1014 kr.

sonten utgörs av en extrapolering med exponentialfördelning baserad på data mellan 4–16 månader.

Figur 6. PFS. Kaplan-Meiermodell och extrapoleringsmodell

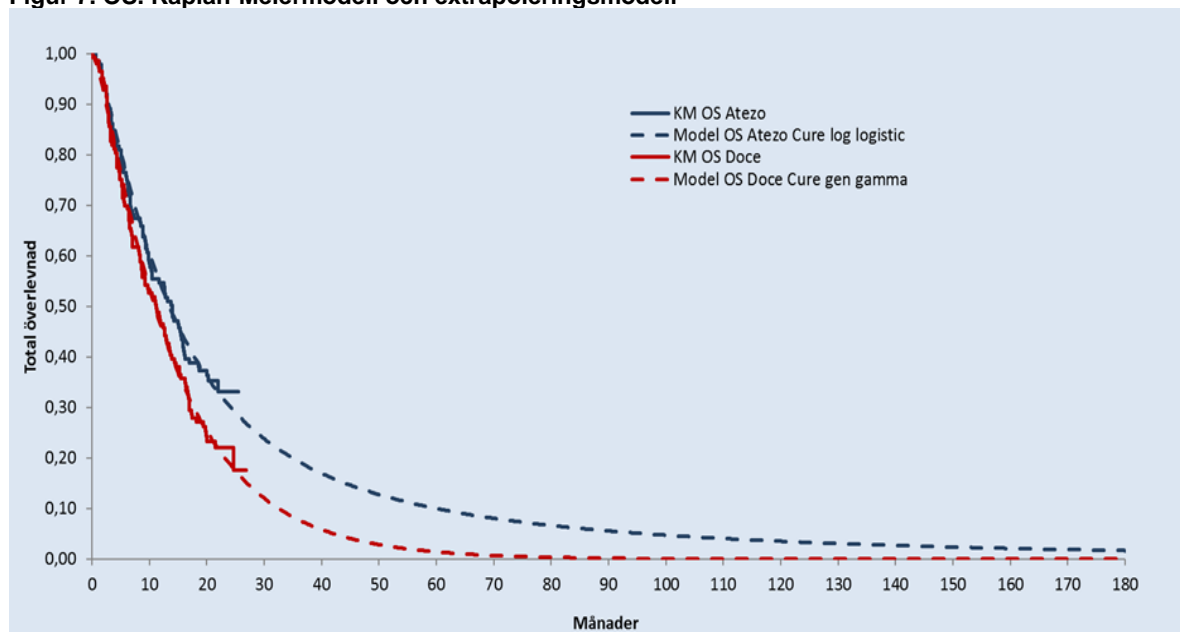


För att modellera OS använder företaget metoden *mixture cure rate*. Metoden tar hänsyn till det mönster i långtidsöverlevnad som företaget menar återfinns hos en del av patienterna med lungcancer som behandlas med immunoterapi. Överlevnadsfunktionen med metoden *mixture cure rate* är ett vägt medelvärde av en traditionell parametrisk extrapolering och överlevnaden i normalbefolkningen. Metoden är beskriven i många publicerade artiklar²⁶. I företagets modell har långsiktig överlevnad givits liten vikt. Tecentriqarmen är extrapolerad med log-logistisk fördelning och docetaxelarmen med gammafördelning enligt figur nedan. Log-logistisk fördelning har bäst matematisk passform i båda armarna. Företaget bedömer dock att den långsiktiga utvecklingen med log-logistisk fördelning i docetaxelarmen är kliniskt osannolik och inte stämmer med registerdata²⁷.

²⁶ Se exempelvis Lambert P.C. Modeling of the cure fraction in survival studies *Stata J* 2007;7:1–25.

²⁷ R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015," 2016.

Figur 7. OS. Kaplan-Meiermodell och extrapoleringsmodell



Som validering av långsiktig OS använder sig företaget av en långtidsuppföljning av en fas-1-studie²⁸ av Opdivo (N=129) där femårsöverlevnaden (60 månader) var 16%, vilket enligt företaget tyder på att överlevnaden i Tecentriqarmen inte överdrivs. I företagets modell är femårsöverlevnaden med Tecentriq 10%²⁹.

TLV:s bedömning: TLV har ingen invändning mot företagets extrapolering av PFS.

Cure-modellen kan tyckas vara olämplig för extrapolering av OS vid lungcancer i andra linjen, eftersom poängen med cure-modellen är att fånga att en del av patientpopulationen har en långsiktig överlevnad i nivå med normalbefolkningen. Den hittills uppvisade korta överlevnaden i lungcancer rimmar inte med tanken med cure-modellen.

I företagets modell är extrapoleringen av cure-modellen gjord på endast ett sätt; log-logistisk fördelning i Tecentriqarmen och gammafördelning i docetaxelarmen. Känslighetsanalys med andra statistiska fördelningar är inte möjlig att göra.

TLV håller med företaget om att den femåriga överlevnadsdatan för Opdivo är en indikator på att överlevnaden i Tecentriqarmen inte är överskattad. Likaså håller TLV med företaget om att registerdata visar att överlevnaden i docetaxelarmen inte är underskattad.

Det kan enligt TLV:s kliniska expert i genomsnitt vara sämre överlevnad i den verkliga kliniska situationen på grund av att endast patienter med PS 0–1 inkluderades i OAK.

Det kan finnas anledning att ifrågasätta ett så långt tidsperspektiv som 15 år. TLV:s kliniska expert har ingen konkret uppfattning om överlevnaden efter immunoterapi på riktigt lång sikt, men gissar att det bortom tio år rör sig om några enstaka patienter. Det är i linje med företagets estimering av överlevnaden vid behandling med Tecentriq.

²⁸ Brahmer J., Horn L., Jackman D. *et. al.* Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. Abstract, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017

²⁹ Uppgiften om femårsöverlevnad för patienter som initierades på Opdivo är inte begränsad till icke skivepitelcancer för patienter utan uttryck av PD-L1. Patienter med icke skivepitelcancer har bättre överlevnad än dem med skivepitelcancer. De utan uttryck av PD-L1 har sämre överlevnad än patienter med uttryck. Nettoeffekten är oklar.

TLV:s kliniska expert bedömer att de överlevnadstal som cure-modellen genererar är trovärdiga i båda behandlingsarmarna.

Sammantaget anser TLV att extrapolerad överlevnad är rimlig.

Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet mättes i OAK med flera olika instrument, däribland EQ-5D. Det finns data för EQ-5D från första dagen i varje cykel, vid ett tillfälle inom 30 dagar efter progression samt vid 6, 12 och 24 veckor efter progression.

I den hälsoekonomiska modellen är den hälsorelaterade livskvaliteten strukturerad utifrån om patienterna står på behandling eller inte. Data är hämtade från OAK. Under behandling är nyttovikten 0,78 i Tecentriqarmen och 0,77 i docetaxelarmen. Efter behandling är nyttovikten 0,63 i båda armarna.

TLV:s bedömning: I hälsoekonomiska modeller inom cancerområdet är det vanligare att koppla nyttovikter till progressionsstatus i stället för behandlingsstatus. I detta fallet har dock företaget med statistik över utvecklingen av den hälsorelaterade livskvaliteten från OAK kunnat visa att nyttoförändringen är tydligare kopplad till avbruten behandling än till progression. TLV utgår från samma nyttovikter som i företagets grundscenario.

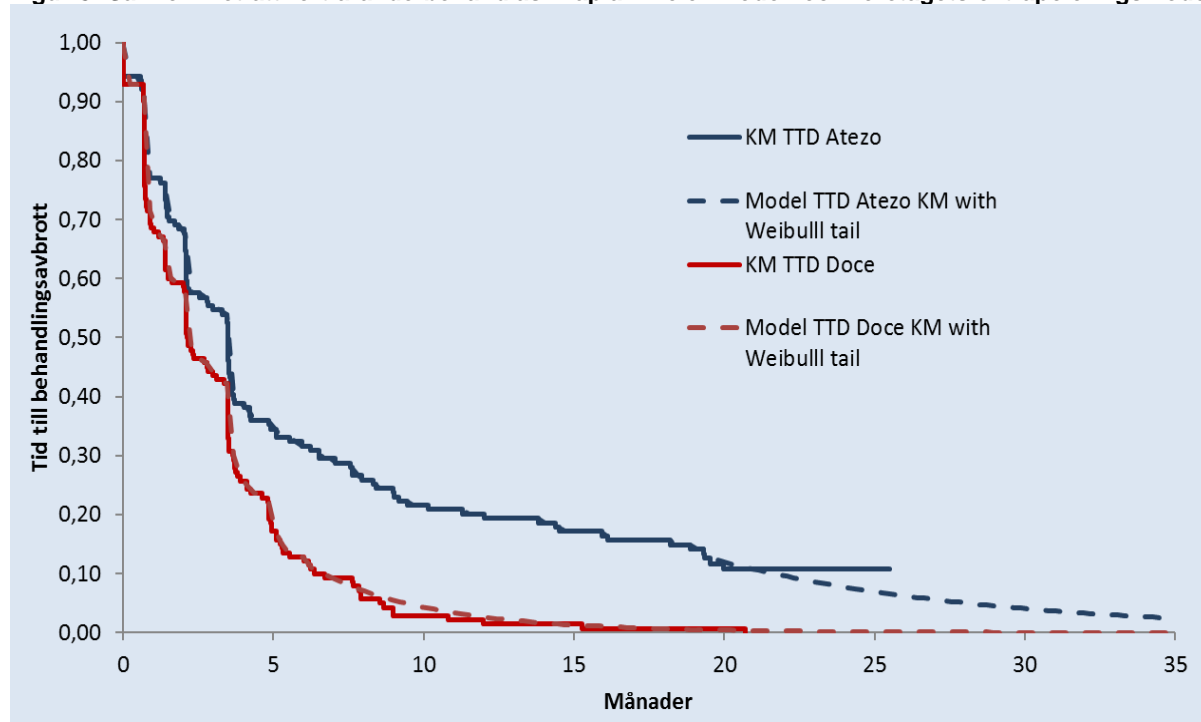
2.2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Kostnaden om 63 000 kronor per månad för Tecentriq är avsevärt högre än motsvarande för docetaxel som uppgår till 1 400 kronor i modellberäkningen.

Behandlingslängden i OAK var längre med Tecentriq än med docetaxel. Företaget modellerar behandlingslängden enligt Kaplan-Meier-modellen och med en extrapolering enligt Weibullfördelningen när det finns få patienter som grund för skattningarna i Kaplan-Meier-modellen.

Figur 8. Sannolikhet att fortfarande behandlas. Kaplan-Meier-modell och företagens extrapoleringsmodell



TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot företagens extrapolering av tid till behandlingsavbrott. Enligt TLV:s expert kan det vara aktuellt att avbryta en behandling som har pågått så länge som två år. TLV gör en sådan känslighetsanalys.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Enhetskostnader vid administrering och monitorering antas vara lika höga i de båda behandlingsarmarna. Den totala kostnaden blir dock högre för patienter som behandlas med Tecentriq till följd av längre behandlingstid och längre liv.

Källan för administreringskostnaden är den regionala prislistan för Södra sjukvårdsregionen posterna läkemedelstillförel, intravenös, och cytostatikaberedning. Tillsammans uppgår de till 4 761 kronor per administreringstillfälle.

Monitoreringskostnaden antas vara densamma som i beslutsunderlaget från TLV om Zykadia. Motiveringen till det är att patienter med ALK-positiv metastaserad icke-småcellig lungcancer har liknande monitoreringskostnader, som i detta fallet uppgår till 380 kronor per vecka under behandling och 775 kronor per vecka efter behandling.

Inga kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling ingår i modellen.

TLV:s bedömning: Att inga kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling ingår i modellen är en brist. I OAK-studien fick cirka 25% av patienterna docetaxel efter Tecentriq. Även andra läkemedel förekom i båda behandlingsarmarna. Det är dock ingen stor förändring av kostnadseffektivitetsresultaten att vänta vid inklusion av dessa kostnader.

Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

2.2.3 Resultat

Resultatet i företagens grundscenario

Tabellen nedan visar kostnader och effekter (överlevnad och kvalitetsjusterade levnadsår) i företagens grundscenario.

Tabell 6 Företagens grundscenario för subgruppen patienter med icke-skivepitelcancer utan uttryck av PD-L1, diskonterat med 3% där inte annat anges

| | Tecentriq | docetaxel | Ökning/ minskning |
|--|------------------|------------------|------------------------------|
| Läkemedelskostnad, Tecentriq eller docetaxel | 464 933 | 4 776 | 460 158 |
| Övriga sjukvårdskostnader | 62 308 | 32 095 | 31 213 |
| Kostnader, totalt | 528 241 | 36 870 | 491 371 |
| Progressionsfri överlevnad (odiskonterat) | 0,54 | 0,49 | 0,05 |
| Levnadsår (odiskonterat) | 2,11 | 1,25 | 0,87 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | 1,32 | 0,8 | 0,52 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Tecentriq | | | 681 886 |
| Kostnad per vunnet QALY för Tecentriq | | | 974 877 |

TLV:s grundscenario

TLV gör i stort ingen annan bedömning än vad företaget gör vad avser kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Tecentriq versus docetaxel vid icke småcellig lungcancer för subgruppen av patienter med icke skivepitelcancer utan PD-L1-uttryck. Att kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling inte ingår i modellen påverkar, enligt TLV:s bedömning, inte resultaten i stor omfattning. Att de kliniska studierna enbart inkluderar patienter med ECOG 0-1 kan potentiellt ha en större påverkan om det föreligger en lägre överlevnadsvinst vid ECOG högre än 1. TLV har dock små möjligheter att spekulera i vilken storleksordning en sådan påverkan skulle kunna ha.

TLV:s känslighetsanalyser

Enligt TLV:s bedömning är det känslighetsanalyserna i tabell 8 som är de mest centrala att göra.

Tabell 7 Känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser (antagande i företagens grundscenario inom parentes) | | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY (företagens grundscenario 970 000) |
|---|------------|----------------------|------------------|--|
| Behandlingsstopp (enligt extrapolerad TTD-kurva) | 24 månader | 442 758 | 0,52 | 880 000 |
| Tidshorisont (15 år) | 12,5 år | 503 783 | 0,5 | 1 010 000 |
| | 10 år | 501 038 | 0,46 | 1 080 000 |
| | 7,5 år | 496 449 | 0,41 | 1 210 000 |

Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i underlaget är hög, vilket främst beror på att det råder osäkerhet kring överlevnaden vid behandling med Tecentriq på lång sikt.

2.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att upp till 280 patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling med Tecentriq vid den aktuella indikationen. Företaget uppskattar att den årliga försäljningen för Tecentriq kommer att uppgå till 50 miljoner kronor.

TLV:s bedömning: Utifrån de uppskattade antalet patienterna i tidigare ärenden i den aktuella indikationen, Keytruda och Opdivo, som rörde sig om minst [--] patienter, så kan det tänkas att företagets uppskattning om antalet patienter i det här fallet är i underkant. Inte minst om Tecentriq rekommenderas för samtliga patienter i andra linjen NSCLC oavsett PD-L1-uttryck.

3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I oktober 2017 publicerade NICE i England preliminära rekommendationer för Tecentriq vid icke-småcellig lungcancer efter kemoterapi. NICE rekommenderar inte användning av Tecentriq på grund av dålig kostnadseffektivitet vid jämförelse med docetaxel eller kombination av docetaxel och Vargatef.

4 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.