



## Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab), Keytruda (pembrolizumab) i kombination med Inlyta (axitinib) samt Bavencio (avelumab) i kombination med Inlyta (axitinib) vid avancerad njurcellscancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-01-15

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

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

- att Opdivo i kombination med Yervoy bör användas i första linjen vid behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos.
- att Bavencio i kombination med Inlyta kan användas i första linjen vid behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna oberoende av prognostisk riskgrupp.
- att inte använda Keytruda i kombination med Inlyta i första linjen vid behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.  
Tillståndet är mindre vanligt.

#### Opdivo i kombination med Yervoy

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.  
Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög.  
Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är måttlig.

#### Bavencio i kombination med Inlyta

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.  
Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.  
Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

#### Keytruda i kombination med Inlyta

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.  
Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög.  
Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

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.



Även för Inlyta har nationella förhandlingar genomförts med företaget som resulterat i ett avtal som från och med 2021-01-01 gör att regionerna får en del av kostnaden återbetald. För Yervoy finns sedan tidigare ett avtal om reducerat pris för regionerna.

NT-rådet liksom TLV bedömer den kliniska effekten jämförbar mellan de tre olika kombinationsbehandlingarna.

Då det föreligger skillnad i avtalad läkemedelskostnad rekommenderar NT-rådet regionerna att använda Opdivo i kombination med Yervoy vid behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos. Bavencio i kombination med Inlyta kan användas vid behandling av avancerad njurcellscancer oberoende av prognostisk riskgrupp.

Keytruda i kombination med Inlyta bedöms inte kostnadseffektivt.

## Om läkemedlen

Opdivo (nivolumab), Keytruda (pembrolizumab) och Bavencio (avelumab) 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.

Inlyta (axitinib) är en proteintyrosinkinashämmare som hämmar tumörcellernas tillväxt och kärlnybildning (angiogenes) i området kring tumören via blockering av VEGFR.

Yervoy (ipilimumab) är en monoklonal antikropp som ökar antalet och aktiviteten hos de T-celler som har förmågan att döda cancerceller. Effekten på T-cellerna sker genom att binda till och blockera aktiviteten hos CTLA-4, ett protein som påverkar T-cellernas aktivitet.

### Opdivo

Aktuell godkänd indikation: Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos. Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten 2019-01-15. Opdivo är ett rekvisitionsläkemedel.

### Keytruda

Aktuell godkänd indikation: Keytruda (pembrolizumab) i kombination med Inlyta är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna. Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten 2019-08-26. Keytruda är ett rekvisitionsläkemedel.

### Bavencio

Aktuell godkänd indikation: Bavencio (avelumab) i kombination med axitinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna. Indikationen för Bavencio blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten 2019-10-28. Bavencio är ett rekvisitionsläkemedel.

## NT-rådets bedömning gällande behandlingarna

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

Sjukdomen saknar bot och leder till en avsevärt förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Överlevnaden är starkt kopplad till patientens tumörstadium vid diagnostillfället. Vid primärt metastaserad sjukdom är 5-årsöverlevnaden 15 %. För lokaliserad sjukdom med små tumörer är den relativa 5-årsöverlevnaden över 90 %.

### **Åtgärdens effektstorlek**

För alla tre kombinationer gäller att effekten av behandling med läkemedlen bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

#### *Opdivo och Yervoy*

Effekt och säkerhet av kombinationen Opdivo och Yervoy utvärderades i fas III-studien Checkmate-214, en randomiserad, öppen, kontrollerad multicenterstudie. Totalt 1096 patienter randomiserades, varav 847 patienter med intermediär/dålig prognos, till att få antingen Opdivo i kombination med Yervoy (n = 425) eller sunitinib (n = 422).

I studien visade Opdivo i kombination med Yervoy signifikant bättre effekt än kontrollarmen på de primära effektmåtten totalöverlevnad (OS), och objektiv svarsfrekvens (ORR). Median OS uppnåddes inte för Opdivo i kombination med Yervoy, men var 26 månader för sunitinib (HR 0.63; 99,8% KI 0,44–0,89; P <0,001). ORR var 42 % (95% KI 36,9–46,5) respektive 27 % (95% KI 22,4–31,0), P <0,001. Ingen statistisk signifikans visades för progressionsfri överlevnad (PFS).

#### *Keytruda och Inlyta*

Effekt och säkerhet av kombinationsbehandlingen Keytruda och Inlyta utvärderades i en fas III-studie vid lokalt avancerad eller spridd njurcellscancer i jämförelse med sunitinib. KEYNOTE-426 är en öppen och randomiserad studie där 861 patienter ingick som randomiserades med förhållandet 1:1 till antingen pembrolizumab + axitinib eller sunitinib. Primär endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS) samt total överlevnad (OS).

Studien visade att kombinationsbehandlingen gav en signifikant förbättrad totalöverlevnad jämfört med sunitinib (HR=0.53 [95 % KI, 0,38–0,74]; p <0,0001) efter en medianuppföljningstid på 12,8 månader. Median OS uppnåddes inte i någon av grupperna. Även den progressionsfria överlevnaden var statistiskt signifikant längre för gruppen som fick kombinationsbehandling och förbättrades i median med 4 månader. Median PFS var 15,1 månader (95 % KI, 12,6 - 17,7) i kombinationsgruppen respektive 11,1 månader (95 % KI, 8,7 - 12,5) i sunitinib-gruppen (HR=0.69 [95 % KI, 0.57-0.84]; p=0,0001). Förbättring av OS och PFS observerades oavsett nivån av uttrycket av PD-L1 samt en förbättrad effekt avseende PFS i alla subgrupper inklusive patienter med bättre, intermediär och sämre prognos. Effektskillnaden gentemot Sutent var dock i en subgruppsanalys betydligt mindre i gruppen med bättre prognos.

#### *Bavencio och Inlyta*

Effekt och säkerhet av kombinationsbehandlingen Bavencio och Inlyta vid obehandlad avancerad eller metastaserad njurcellscancer utvärderades i en randomiserad, öppen, multicenter fas III-studie där 886 patienter ingick som randomiserades med förhållandet 1:1 till antingen avelumab + axitinib



eller sunitinib (Javelin-101). Primär endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS) med PD-L1-uttryck  $\geq 1$  % populationen samt total överlevnad (OS) med i PD-L1  $\geq 1$  % populationen.

Studien visade att kombinationsbehandlingen uppnådde sitt primära behandlingsmål avseende effektmåttet PFS i PD-L1  $\geq 1\%$  - populationen och en statistiskt signifikant effektfördel för kombinationsgruppen oavsett PD-L1-uttryck. Median PFS var 13,3 månader (95 % KI, 11,1- 15,3) i kombinationsgruppen respektive 8 månader (95 % KI, 6,7 – 9,8) i sunitinib-gruppen HR: 0,69 (0,57- 0,83, 1-sided  $p < 0,0001$ ) för hela studiepopulationen. Data för OS var omogna och inte statistiskt signifikanta.

### **Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen**

#### *Opdivo och Yervoy*

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

Effekten är väldokumenterad i fas III-studien Checkmate-214, men det finns enligt EMA:s bedömning en osäkerhet kring i vilken utsträckning Yervoy bidrar till effekten av kombinationsbehandlingen, då detta i dagsläget inte är visat. Tillägget med Yervoy ger samtidigt upphov till mer toxicitet jämfört med Opdivo som monoterapi.

#### *Keytruda och Inlyta*

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

Effekten är väldokumenterad i KN426 och bygger på en öppen, randomiserad fas III-studie med en stor andel patienter med bättre prognos. Däremot, enligt EMA:s bedömning, är det inte möjligt att dra säkra slutsatser avseende effekten av kombinationsbehandlingen med Keytruda och Inlyta för patienter med bättre prognos.

#### *Bavencio och Inlyta*

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

Effekten är väldokumenterad i Javelin101 som är en pågående randomiserad, öppen, fas III-studie med patienter även med lägre risk. Överlevnadsdata från studien är dock fortfarande för omogna för att möjliggöra en analys.

### **Förekomst av tillståndet**

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

I Sverige får omkring 1000 personer njurcancer varje år. Det motsvarar drygt två procent av all cancer i landet. Ungefär 15 % av patienterna har spridd njurcancer vid diagnos och uppskattas kunna vara aktuella för behandling.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

I TLV:s hälsoekonomiska underlag jämförs Opdivo och Yervoy med Votrient samt mot Cabometyx. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Opdivo i kombination med Yervoy ligger runt 1,25 miljoner kronor jämfört med Votrient, samt runt 1,4 miljoner kronor jämfört med Cabometyx. Kostnaderna är beräknade exklusive de avtalade rabatterna.

I TLV:s hälsoekonomiska underlag jämförs Keytruda och Inlyta med Votrient. Med TLV:s antaganden blir kostnaden per vunnet QALY för Keytruda och Inlyta cirka 1,42 miljoner kronor. Kostnaderna är beräknade exklusive de avtalade rabatterna.



TLV presenterar ingen hälsoekonomisk analys för Bavencio för jämförelsen med Votrient. TLV uppskattar att behandlingarkostnaderna för Bavencio och Inlyta är 14 procent lägre än vad behandling med Keytruda och Inlyta kostar per år, exklusive de avtalade rabatterna.

### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

För Opdivo och Yervoy bedöms tillförlitligheten vara måttlig och för de andra kombinationerna bedöms tillförlitligheten vara låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög eftersom uppföljningstiden i fas III-studierna är relativt kort varför analysen avseende överlevnad i hög grad är baserad på extrapolerade data. Därtill finns osäkerheter i förväntad behandlingstid och kvarstående effekt för respektive behandling samt avsaknad av direkt jämförande studier mellan de tre kombinationsbehandlingarna.

### **Referenser**

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

[TLV:s hälsoekonomiska värdering: Opdivo och Yervoy](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering: Bavencio och Inlyta](#)

EPAR

[Keytruda \(pembrolizumab\)](#)

[Opdivo \(nivolumab\)](#)

[Bavencio \(avelumab\)](#)

### **Länkar till mer information**

Pivotal studie: KEYNOTE-426

Pivotal studie: Checkmate-214

Pivotal studie: JAVELIN-101

### **Tidpunkter för revision av yttrandet**

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende läkemedelsbehandling av avancerad njurcellscancer i första linjen. Rekommendationen är uppdaterad utifrån de nya avtalen som gäller från 2021-01-01 och ersätter den tidigare rekommendationen från 2020-06-25.

### **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; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.