



Bavencio (avelumab), Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) vid avancerad njurcellscancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-10-13

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att immunterapi bör erbjudas vuxna patienter med avancerad njurcellscancer i första linjen. Kombinationsbehandling ska endast erbjudas patienter i gott allmäntillstånd utan större komorbiditet. Beroende på riskgrupp används någon av nedanstående kombinationer:
 - Vid intermediär/hög risk: i första hand Opdivo i kombination med Yervoy
 - Vid låg risk samt i andra hand vid intermediär/hög risk, någon av följande: Bavencio i kombination med Inlyta, Keytruda i kombination med Inlyta eller Opdivo i kombination med Cabometyx

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Tillståndet är mindre vanligt.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig för alla fyra kombinationsbehandlingarna.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har en nationell upphandling genomförts för samtliga nu godkända PD1- och PD-L1-hämmare. Avtal har tecknats som innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald. Även för Inlyta har nationella förhandlingar genomförts som resulterat i ett avtal som gör att regionerna får en del av kostnaden återbetald. För Yervoy och Cabometyx finns sedan tidigare avtal om reducerat pris för regionerna.

Opdivo i kombination med Cabometyx har nyligen fått njurcellscancer som godkänd indikation. NT-rådet har en arbetsmodell för framtagande av rekommendationer gällande PD1- och PD-L1-hämmare som innebär att för nya indikationer för PD1- och PD-L1-hämmare där det sedan tidigare finns en rekommendation från NT-rådet för en liknande indikation, görs ingen hälsoekonomisk värdering av TLV. Istället baseras NT-rådets rekommendation av Opdivo och Cabometyx på en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen som gjorts av aktuell nationell vårdprogramgrupp, samt på det upphandlade priset för läkemedlen.

Nya data från aktuella studier med Opdivo i kombination med Cabometyx, Keytruda i kombination med Inlyta samt Opdivo i kombination med Yervoy har påvisat en överlevnadsvinst vid avancerad njurcancer. Statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad för Bavencio i kombination med Inlyta har ännu inte påvisats i pågående studier.

Dessa kombinationsbehandlingar vid njurcellscancer bedöms vara kostnadseffektiva och rekommenderas för avancerad njurcancer.



Sammanvägd bedömning gällande; Opdivo i kombination med Yervoy, Keytruda i kombination med Inlyta och Bavencio i kombination med Inlyta.

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlen 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 primär metastaserad sjukdom är 5-årsöverlevnaden 15 %. För lokaliserad sjukdom med små tumörer är den relativa 5-årsöverlevnaden över 90 %.

Förekomst av tillståndet

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

I Sverige får omkring 1 200 personer njurcancer varje år. Det motsvarar drygt två procent av all cancer i landet. Ungefär 15 % av patienterna har metastaser vid diagnos. Av de patienter som vid diagnostillfället inte har metastaser får cirka 20 % tumöråterfall inom 5 år. Cirka 150 patienter/år är aktuella för någon av dessa behandlingar.

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).

Studien visade att Opdivo i kombination med Yervoy hade signifikant bättre effekt än kontrollarmen på de primära effektmåten 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).

Vid en utökad uppföljning av studien, Checkmate-214, hade kombinationsbehandlingen en fortsatt signifikant förbättrad totalöverlevnad jämfört med sunitinib HR 0,65 (95% KI 0,54–0,78, p <0,001) efter en medianuppföljningstid på 48 månader för intermediär och hög riskgrupp. I dessa riskgrupper sågs även en förbättrad PFS, HR 0,74 (95% KI 0,62–0,88).

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 PFS samt OS.

Den första interimanalysen av studien visade att kombinationsbehandlingen gav en statistiskt 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 sunitinib var dock i en subgruppsanalys betydligt mindre i gruppen med bättre prognos.

Vid en utökad uppföljning av studien, Keynote-426, hade kombinationsbehandlingen en fortsatt statistiskt signifikant förbättrad totalöverlevnad jämfört med sunitinib HR 0,73 (95 % KI 0,60–0,88, $p < 0,0001$) efter en medianuppföljningstid på 42,8 månader. Även den progressionsfria överlevnaden visade fortsatt klinisk nytta för patienter med tidigare obehandlad avancerad njurcellscancer. Median PFS var 15,7 månader (95% KI 13,6–20,2) i kombinationsgruppen respektive 11,1 månader (95% KI 8,9–12,5) i sunitinibgruppen, HR 0,68 (95% KI 0,58–0,80, $p < 0,0001$).

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 PFS med PD-L1-uttryck ≥ 1 % populationen samt OS med i PD-L1 ≥ 1 % populationen.

Studien visade att kombinationsbehandlingen uppnådde sitt primära behandlingsmål avseende effektmåttet PFS i PD-L1 ≥ 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, $p < 0,0001$) för hela studiepopulationen. Data för OS var omogna och inte statistiskt signifikanta.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen

Opdivo och Yervoy

Osäkerheten är måttlig (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

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

Effekten är väldokumenterad i Keynote-426 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

Osäkerheten är hög (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.

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 jämfört 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.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen

För Opdivo och Yervoy bedöms osäkerheten vara hög och för de andra kombinationerna bedöms osäkerheten vara mycket hög (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.

Sammanvägd bedömning gällande Opdivo i kombination med Cabometyx

NT-rådet har inför denna rekommendation rådgjort med nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och avstämning med aktuell nationell vårdprogramgrupp inom Regionala cancercentrum (RCC). Den nationella vårdprogramgruppen har gjort en medicinsk bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar med Opdivo och Keytruda vid första linjen av njurcellscancer. Effekten av behandlingarna bedöms i stort sett likvärdiga.

Effekt och säkerhet av Opdivo i kombination med Cabometyx jämfört med sunitinib utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie, Checkmate9ER. I studien deltog 651 patienter som randomiserades med förhållandet 1:1 till antingen Opdivo + Cabometyx eller sunitinib.

Primär endpoint i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Vid en median uppföljningstid på 18 månader var median progressionsfri överlevnad 16,6 månader (95 % KI 12,5–24,9) i Opdivo - Cabometyxgruppen och 8,3 månader (95% KI 7,0–9,7) i sunitinibgruppen med hazardkvot 0,51 (95% KI 0,41–0,64; $p < 0.001$). Opdivo i kombination med Cabometyx hade signifikant förbättrad totalöverlevnad jämfört med sunitinib. OS vid 12 månader var 85,7 % (95 % KI 81,3–89,1) i Opdivo



och Cabometyxgruppen jämfört med 75,6 % (95% KI 70,5–80,0) i sunitinibgruppen. HR var 0,60 (98,89 % KI: 0,40–0,89, $p = 0,001$). Median OS uppnåddes inte i någon av grupperna.

Vid en utökad uppföljning av studien, CheckMate-9ER, hade kombinationsbehandlingen en fortsatt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med sunitinib; HR 0,52 (95% KI 0,43–0,64, $p < 0,0001$) efter en medianuppföljningstid på 23,5 månader. Även en förbättrad totalöverlevnad påvisades i Opdivo och cabometyxgruppen jämfört med sunitinib med HR 0,66 (95 % KI 0,50–0,87, $p = 0,0034$).

Den vetenskapliga dokumentationen bedöms tillräcklig för att avge denna rekommendation.

Någon hälsoekonomisk analys har inte gjorts. Värderingen av kostnadseffektiviteten baseras på den nationella vårdprogramgruppens bedömning av den medicinska effekten jämfört med den sedan tidigare rekommenderade kombinationsbehandlingar vid njurcellscancer, samt de nationellt upphandlade priserna. NT-rådet bedömer åtgärden som kostnadseffektiv.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende läkemedelsbehandling av avancerad njurcellscancer i första linjen. I den här versionen, daterad 2021-10-13, tillkommer även en rekommendation för Opdivo i kombination med Cabometyx vid behandling av avancerad njurcellscancer.

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

Privotal studie: KEYNOTE-426 (uppföljning)

Pivotal studie: Checkmate-214

Pivotal studie: Checkmate-215 (uppföljning)

Pivotal studie: JAVELIN-101

Pivotal studie: CheckMate9ER

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Anna Lindhé, Västra regionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen
Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.