

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

«ID2019_051: Atezolizumab (Tecentriq) – indikasjon VIII – behandling av PD-L1-negativ ikkje-småcella lungekreft»

Vurderinga gjeld berre pasientar med plateepitelhistologi.

03-02-2020

Statens legemiddelverk

Logg

Bestilling:	Forenkla vurdering av atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikkje-småcella lungekreft. Oppdatert til å berre omfatte pasientar med plateepitelhistologi.	
Forslagstiller:	Roche	
Legemiddelfirma:	Roche	
Preparat:	Tecentriq	
Virkestoff:	Atezolizumab	
Indikasjon:	PD-L1 negativ ikkje-småcella lungekreft	
ATC-nr:	L01X C32	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27.05.2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19.11.2019	
Klinikarar kontakta for første gang	Ikkje kontakta	
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket	06.01.2020	
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	13.01.2020, 24.01.2020	
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21.01.2020, 26.01.2020	
Rapport ferdigstilt:	03.02.2020	
Saksbehandlingstid:	77 dagar, inkludert 10 dagar i vente på utfyllande informasjon frå firma. Reell sakshandsamingstid er dermed 67 dagar.	
Saksutgreiarar:	Tove Ragna Reksten	
Kliniske ekspertar:	Ingen	

Bakgrunn

Statens legemiddelverk fekk 27.05.2019 i oppdrag av Bestillerforum å metodevurdere atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikkje-småcella lungekreft. Beslutningsforum vedtok 18.11.2019 å ta i bruk nivolumab (Opdivo) til behandling av vaksne pasientar med ikkje-småcella lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikkje uttrykker PD-L1 og som tidlegare har mottatt kjemoterapi (1). Etter dette sendte Roche inn dokumentasjonspakke for forenkla metodevurdering av atezolizumab for same pasientpopulasjon. I denne rapporten vurderer Legemiddelverket effekt og sikkerheit for atezolizumab samanlikna med nivolumab for denne pasientpopulasjonen.

Pasientgrunnlag

Legemiddelverket berekna i vurderinga av nivolumab (2) at innføring av PD-(L)1-hemmar til PD-L1-negative pasientar med ikkje-småcella lungekreft med plateepitelhistologi vil gje tilbod til 60-70 fleire pasientar enn dei som allereie får det i dag. Vi forventar ikkje at innføring av atezolizumab til denne gruppa vil gje ei auke i pasienttalet.

Alvorsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har ikkje rekna på alvorsgrad og prognosetap i denne forenkla metodevurderinga. Alvorsgrad og prognosetap kan påverke om kostnadane blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytten av legemidlet, men dette er ikkje relevant når vi berre samanliknar effekt. Legemiddelverket har tidlegare vurdert ikkje-småcella lungekreft som alvorleg med eit absolutt prognosetap på om lag 17 QALY (2, 3).

Behandling i norsk klinisk praksis

PD-L1-negative pasientar med ikkje-småcella lungekreft av typen plateepitelkarsinom som tidlegare har mottatt kjemoterapi blir etter avgjersla 18.11.2019 behandla med nivolumab i norsk klinisk praksis.

Dokumentasjon av effekt

Roche har sendt inn analysar basert på OAK-studien (4), POPLAR-studien (5), CheckMate 017 (CM017; nivolumab vs docetaxel) (6) og eit uttrekk frå nettverksmetaanalysen sendt inn i samband med førre bestilling og metodevurdering av atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikkje-småcella lungekreft – etter kjemoterapi (7).

Oppdaterte analysar

Roche har gjort ei naiv samanlikning av totaloverleving (OS) og progresjonsfri overleving (PFS) mellom OAK, POPLAR og CM017, for plateepitelkarsinom uavhengig av PD-L1-status og for plateepitelkarsinom som òg er PD-L1-negativ.

Oppdatert pasientpopulasjon

I tråd med førre metodevurdering for atezolizumab (7) bruker vi den utvida populasjonen (ITT = 1225) frå OAK (4). I motsetning til i førre metodevurdering, og i tråd med avgjersla om innføring av nivolumab (1), skil vi ikkje på PD-L1-status men analyserer heile plateepitelkarsinompopulasjonen under eitt. Denne populasjonen (n=321, 26 %) er i post hoc-analyser trekt ut frå OAK-studien; 161 pasientar var behandla med atezolizumab og 160 med docetaxel. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 1 saman med pasientkarakteristika for pasientar med plateepitelkarsinom og negativt PD-L1-uttrykk.

Tabell 1: Baselinekarakteristika for pasientar i OAK med plateepitelkarsinom

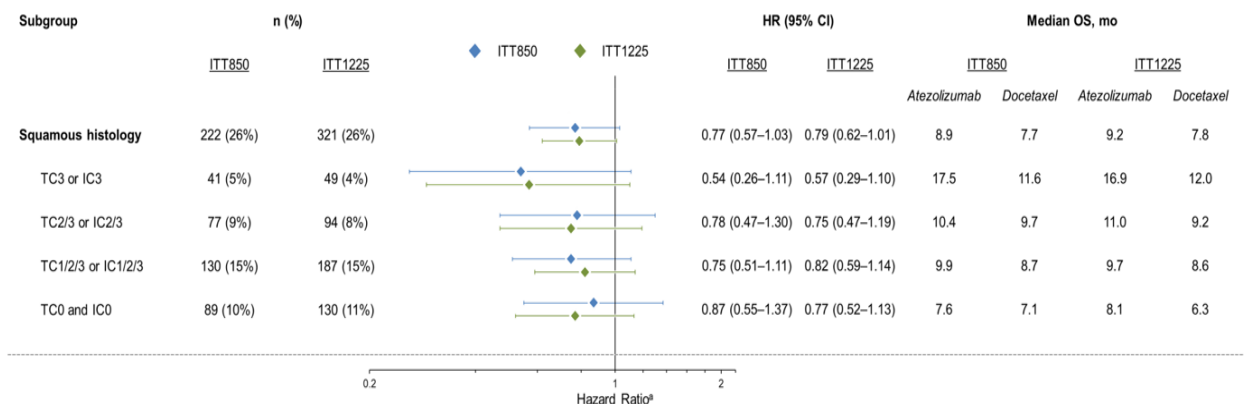
Characteristic	Allcomers		PD-L1 negative	
	Atezolizumab (n=161)	Docetaxel (n=160)	Atezolizumab (n=61)	Docetaxel (n=69)
Age				
<65 years	93 (58%)	82 (51%)	34 (56%)	43 (62%)

>=65 years	68 (42%)	78 (49%)	27 (44%)	26 (38%)
Sex				
Male	131 (81%)	125 (78%)	56 (92%)	56 (81%)
Female	30 (19%)	35 (22%)	5 (8%)	13 (19%)
ECOG score				
0	46 (29%)	44 (28%)	21 (34%)	19 (28%)
1	115 (71%)	116 (72%)	40 (66%)	50 (72%)
History of tobacco				
Current	34 (21%)	46 (29%)	13 (21%)	22 (32%)
Never	5 (3%)	5 (3%)	3 (5%)	2 (3%)
Previous	122 (76%)	109 (68%)	45 (74%)	45 (65%)
EGFR mutation				
Negative	81 (50%)	79 (49%)	30 (49%)	31 (45%)
Positive	2 (1%)	3 (2%)	-	3 (4%)
Unknown	78 (49%)	78 (49%)	31 (51%)	35 (51%)
EML4 ALK mutation				
No	31 (19%)	20 (12%)	11 (18%)	6 (9%)
Not done	126 (78%)	135 (85%)	49 (80%)	62 (90%)
Not evaluable	4 (3%)	5 (3%)	1 (2%)	1 (1%)
No. of prior therapies				
1	135 (84%)	136 (85%)	52 (85%)	61 (88%)
2	26 (16%)	24 (15%)	9 (15%)	8 (12%)
PD-L1 status				
Negative	61 (38%)	69 (43%)	NA	NA
Positive	100 (72%)	91 (57%)	NA	NA

Sjølv om OAK-studien ikkje var stratifisert for histologi, er populasjonane godt balansert i subpopulasjonen med plateepitelhistologi. Samanlikna med populasjonen i CheckMate 017-studien er der små skilnader i ECOG-skår (~30 % ECOG 0 i OAK mot ~20 % i CM017) og PD-L1-uttrykk (PD-L1-status var ukjent i 17 % av pasientane i CM017), men ingen av desse parametra er vist å vere effektmodifiserande i denne pasientpopulasjonen (6, 8). Det var nokon fleire pasientar i OAK-studien som hadde fått to tidlegare linjer med kjemoterapi enn i CheckMate 017, og det var fleire i docetaxel-armen i OAK som fekk immunterapi etter progresjon.

Effektdata for atezolizumab til pasientar med plateepitelkarsinom

Median OS for pasientar med plateepitelkarsinom uavhengig av PD-L1-status var 9,2 månader for pasientar behandla med atezolizumab og 7,8 månader for pasientar behandla med docetaxel. Hasardraten (HR, 95 % konfidensintervall) var 0,79 (0,62-1,01).



Figur 1: Subgruppeanalyser etter PD-L1-uttrykk i plateepitelkarsinompopulasjonen frå OAK

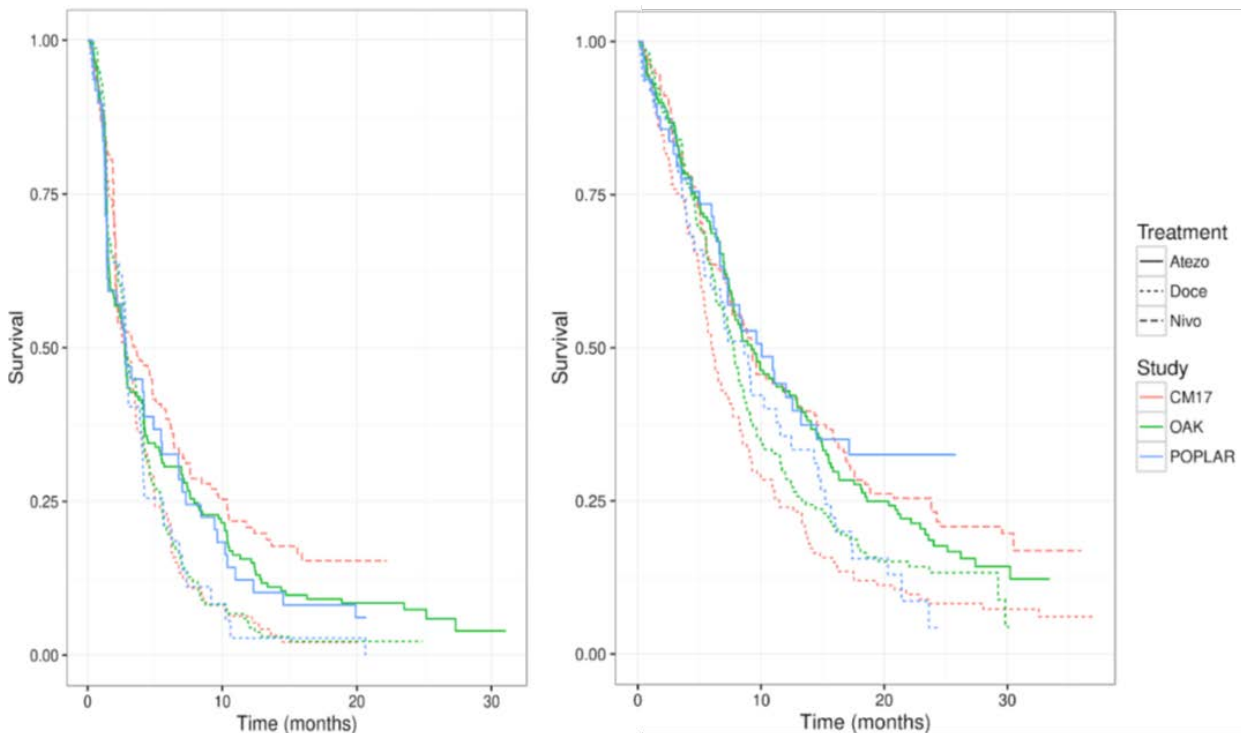
Tilsvarende var median PFS 2,8 (2,0-3,6) måneder for atezolizumab og 2,9 (2,7-3,7) for docetaxel. Det er for pasientar med plateepitelkarsinom ingen skilnad i OS i subgrupper med ulik PD-L1-status (sjå Figur 1). Det same vart sett for nivolumab i CheckMate 017 (6).

Naiv samanlikning av effektdata for pasientar plateepitelkarsinom

Roche har ikkje gjennomført ei indirekte samanlikning av effektdata, men sendt inn ei naiv samanstilling av data frå dei to atezolizumab-studiane (POPLAR og OAK) og nivolumab-studien (CM17). Roche meiner at studiedesign og effektmodifiserande faktorar er like nok til at det er mogleg å gjere indirekte samanlikningar, men har ikkje skildra desse i den innsendte dokumentasjonen. Studiane skil seg mellom anna i

- inklusjon etter histologi
 - CM17 inkluderte berre pasientar med plateepitelkarsinom
 - POPLAR og OAK inkluderte alle pasientar uavhengig av histologi. Randomiseringa i POPLAR og OAK var heller ikkje stratifisert etter histologi.
- tal på tidlegare linjer med kjemoterapi
 - CM17 ekskluderte pasientar med meir enn ei linje kjemoterapi
 - POPLAR og OAK tillet inntil to tidlegare linjer med kjemoterapi
- etterfølgande behandling med immunterapi
 - I CM17 fekk 2 % av pasientane i docetaxel-armen immunterapi
 - I OAK fekk 23 % av pasientane i docetaxel-armen immunterapi

Kaplan-Meier-krivene for PFS og OS frå dei tre studiane er samla i Figur 2. Det er godt samsvar mellom PFS-krivene for docetaxel-armane, og mellom atezolizumab-armane (frå OAK og POPLAR). Det var ingen signifikant skilnad i PFS mellom atezolizumab og docetaxel i dei uavhengige studiane.



Figur 2: Naiv samanlikning av KM-krivene for PFS (venstre) og OS (høgre) i plateepitelkarsinom-pasientar uavhengig av PD-L1-uttrykk

Nettverksmetaanalyse av effektdata for pasientar med plateepitelkarsinom

Roche har tidlegare gjennomført ei nettverksmetaanalyse (NMA) med docetaxel 75 mg/m² som anker, og bruker data frå denne i dokumentasjonsgrunnlaget sitt. Legemiddelverket har tidlegare vurdert metodikken (7). Nettverket inkluderer fem studiar, inkludert to studiar med irrelevante behandlingalternativ, og bruker ein *fixed effects*-modell. Nivolumab kjem numerisk men ikkje signifikant betre ut enn atezolizumab (3,09 månader lengre OS og 1,75 månader lengre PFS). Ser ein spesifikt på den PD-L1-negative populasjonen er òg nivolumab numerisk, men ikkje signifikant betre (3,45 månader lengre OS og 3,49 månader lengre PFS). Resultata er i tråd med ein nyleg publisert metaanalyse (9).

Indirekte samanlikning av effekt- og sikkerheitsdata for pasientar med plateepitelkarsinom

Legemiddelverket har gjennomført ei indirekte samanlikning av effekt- og sikkerheitsdata for atezolizumab og nivolumab i pasientar med ikkje-småcella lungekreft med plateepitelhistologi (Bucher ITC, Stata (10)). Vi har lagt publiserte data (4, 6, 11, 12) til grunn for analysane våre. Resultata samsvarar med nettverksmetaanalysen og dei naive samanlikningane, og viser at nivolumab har numerisk men ikkje signifikant betre totaloverleving (OS) og progresjonsfri overleving (PFS). I OAK-studien var det fleire i docetaxel-armen som fekk immunterapi ved progresjon, og dette kan forklare noko av skilnaden i observert totaloverleving. Sikkerheitsdata er samanlikna ved median behandlingstid 3.2 månader for nivolumab (n=131) og 3.4 månader for atezolizumab (n=609), og viser lågare risiko for uønskete hendingar over grad 3 for nivolumab (OR 0.28 [0.12-0.62]) og for alvorlege uønskete hendingar (SAE) (OR 0.23 [0.10-0.53]). Legemiddelverket påpeiker at sikkerheitsdata er tilgjengeleg for ein mykje større populasjon behandla med atezolizumab enn populasjonen behandla med nivolumab. Legemiddelverket konkluderte i metodevurderinga av atezolizumab til behandling av PD-L1-positiv ikkje-småcella lungekreft (13) at biverknadsprofilen truleg er lik mellom PD-(L)1-hemmarane, sjølv med sparsamt tilgjengelege sikkerheitsdata.

Legemiddelverkets konklusjon

Legemiddelverket har tidlegare vurdert effekt og sikkerheit av atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1-negativ ikkje-småcella lungekreft uavhengig av histologi (7), men Beslutningsforum avgjorde at metoden ikkje skulle innførast i norsk klinisk praksis. Atezolizumab til behandling av PD-L1-positiv ikkje-småcella lungekreft uavhengig av histologi (13) vart innført. I denne metodevurderinga har vi vurdert effekt og sikkerheit av atezolizumab samanlikna med nivolumab (2) til behandling av ikkje-småcella lungekreft av typen plateepitelhistologi i PD-L1-negative pasientar og uavhengig av PD-L1-uttrykk. Legemiddelverket meiner innsendt dokumentasjon saman med egne analyser viser jamgod effekt av atezolizumab som nivolumab for desse pasientane. Sjølv om vurdering av sikkerheitsdata peikar mot at atezolizumab-behandling kan gi litt større risiko for uønskete hendingar i dei vurderte pasientpopulasjonane, noko som til dels støttast av funn i andre metaanalyser og indirete samanlikningar (14-16), betyr dette lite for bruk i klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 03-02-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutgreiar
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møtet 18. november 2019 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>.
2. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (av typen plateepitelkarsinom og av typen ikke-plateepitelkarsinom) som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab%20\(Opdivo\)_ID2019_022_Hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab%20(Opdivo)_ID2019_022_Hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf).
3. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_lungekreft%20plateepitelkarsinom_2016.pdf.
4. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2018;13(8):1156-70.
5. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10030):1837-46.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-35.
7. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_045B%20Rapport.pdf.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tecentriq 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y. The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of thoracic disease*. 2019;11(11):4453-63.
10. Miladinovic B, Hozo I, Chaimani A, Djulbegovic B. Indirect treatment comparison. *Stata Journal*. 2014;14(1):76-86.
11. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(35):3924-33.
12. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(4):959-65.
13. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_045A_Rapport.pdf.
14. Chai QQ, Du JY, Zhu J, Wu B. The Differences in the Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:1260.
15. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated

advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2019;142:16-25.

16. Abrego J, Alvarez K, Howdeshell J. A Safety and Efficacy Meta-Analysis of Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: The University of Arizona.; 2019 2019.