

Underlag för beslut i landstingen

# Keytruda (pembrolizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

*Begränsad utvärdering*

## **Utvärderad indikation**

Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi.

Datum för expediering av underlag: 2017-11-29

# 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: Hanna Zirath (medicinsk utredare) och Annegret Trinczek (hälsoekonom)

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Diarienummer: 2544/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi.

- Svårighetsgraden för tillståndet bedöms som mycket hög.
- Pembrolizumab är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celldöd-1” (PD-1) och ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.
- TLV bedömer att gemcitabin i kombination med karboplatin är jämförelsealternativet till Keytruda för den aktuella patientgruppen.
- Effekt och säkerhet av Keytruda har utvärderats i en öppen, multicenter enarmad fas-II studie, Keynote-052, bestående av 370 patienter med urotelial cancer vilka inte var lämpade för cisplatinbaserad behandling.
- Total överlevnad, OS, efter behandling med pembrolizumab var 11,0 månader i median, 95% KI 10,0-13,6. Progressionsfri överlevnad, PFS, var 2,3 månader i median, 95% KI 2,1-3,4, och objektiv responsfrekvens, ORR, var 29%, 95% KI 25-34.
- Den relativa effekten av pembrolizumab har utvärderats genom naiva indirekta jämförelser mot historiska data med kombinationen gemcitabin/karboplatin samt singel gemcitabin i första linjen. Metoden simulated treatment comparison (STC) har använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika mellan jämförda studier.
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med pembrolizumab vid andra indikationer, och kan anses vara fördelaktig jämfört med kemoterapi vid urotelial cancer.
- Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 730 000 kronor per QALY för jämförelsen mellan Keytruda och kombinationsbehandlingen gemcitabin/karboplatin.
- TLV har gjort bedömningen att det finns stora osäkerheter kring överlevnad och behandlingstid i den hälsoekonomiska modellen. Osäkerheterna grundar sig främst i den relativa effekten av Keytruda till följd av den kliniska studiens enarmade design.
- TLV har inte granskat företagets modell i detalj i denna begränsade utvärdering.

TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten för Keytruda för fyra andra cancerindikationer. Rådet för nya terapier (NT-rådet) har därför beställt en begränsad utvärdering för den aktuella indikationen urotelial cancer. Det innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

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

Uppdatering av analysen kan beställas av landstingen vid behov.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag Keytruda .....</b>	<b>1</b>
2.1	Urinblåsecancer .....	1
2.2	Läkemedlet .....	2
2.3	Aktuella behandlingsrekommendationer .....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>7</b>
3.1	Effektått .....	8
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	9
3.3	Samlad bedömning av resultaten .....	11
<b>4</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>12</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten för Keytruda inom kliniskläkemedelsuppdraget för följande indikationer:

- Avancerat melanom, icke-resektabelt eller metastaserande, hos vuxna. Dnr: 2100/2014
- Andra linjens behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1 -positiv icke-småcellig lungcancer, NSCLC, hos vuxna. Dnr: 1166/2016
- Första linjens behandling av vuxna patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer, NSCLC, med ett PD-L1 uttryck  $\geq 50$  % som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. Dnr: 3331/2016
- Andra linjens behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Dnr 395/2017.

## 2 Medicinskt underlag Keytruda

---

### 2.1 Urinblåsecancer

Urotelial cancer kan uppkomma i hela urinvägarna från njurbäcken till urinrör, men av alla uroteliala tumörer är urinblåsecancer är den absolut vanligaste typen. I Sverige upptäcks cirka 2700 nya fall av urinblåsecancer per år och varje år dör 800 individer till följd av sjukdomen. Incidensen för njurbäckencancer är cirka 100 fall per år och för urinrörscancer cirka 60 till 70 fall per år.

Den totala förekomsten av urotelial cancer i Sverige är i nuläget ungefär 24 500 individer. Enligt Cancerfondsrapporten från 2015 representerar cancer i urinblåsa och urinvägar den tredje vanligaste cancerformen hos män i Sverige.

Urinblåsecancer är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor och vid insjuknandet är de flesta 65 år eller äldre. Över 90 procent av dessa tumörer utgår från det så kallade urotelet, urinblåseslemhinnan. Det första tecknet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen, så kallat hematuri. Ibland kan täta trängningar och sveda när man kissar förekomma. Även om det bara kommit blod vid något enstaka tillfälle bör en person som upptäcker blod i sin urin genomgå en fullständig utredning. Vid spridd urinblåsecancer är trötthet och viktnedgång vanliga symptom (1, 2).

Vid diagnos är ungefär 70 till 75 procent icke-muskelinvasiva cancrar som växer på slemhinnans ytskikt eller i bindväven. I dessa fall kan all tumörvävnad avlägsnas genom operation.

En speciell form av urinblåsecancer är så kallad cancer in situ vilken enbart engagerar slemhinnan utan att någon synlig tumör kan uppfattas. Obehandlad cancer in situ löper stor risk att utvecklas till muskelinvasiv cancer.

Vid muskelinvasiv urinblåsecancer, vilket gäller 25 till 30 procent av fallen, har tumören vuxit in i djupliggande vävnader i och kring blåsan. Muskelinvasiv urinblåsecancer har hög tendens att sprida sig och bilda metastaser, och femårsöverlevnaden är endast cirka 50 procent för patienter med denna grupp av tumörer trots maximal terapi (3, 4).

Medianöverlevnaden vid metastaserad urinblåsecancer var 6 månader före introduktionen av behandlingsregimer med cytostatika. Med dagens terapi har den förbättrats till cirka 15 månader (2).

## 2.2 Läkemedlet

Denna utvärdering avser Keytruda, som innehåller substansen pembrolizumab, för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi.

Den 17 juli 2015 godkände EMA Keytruda för indikationen avancerat malignt melanom.

Den 29 juli 2016 erhöles EMA-godkännande för Keytruda för indikationen lokalt avancerad eller metastaserad PD-L1 positiv icke-småcellig lungcancer för användning som andra linjens behandling.

Den 27 januari 2017 godkände EMA Keytruda för indikationen första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer, NSCLC, med ett PDL1- uttryck i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna och inga mutationer i EGFR eller ALK.

Den 2 maj 2017 godkände EMA Keytruda för indikationen vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom, cHL, som inte svarat på autolog stamcellstransplantation, ASCT, och behandling med brentuximabvedotin, BV, eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

Den 24 augusti 2017 godkände EMA Keytruda för indikationerna:  
Behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi, samt: behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi.

### 2.2.1 Indikation

Keytruda som monoterapi för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Keytruda är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celldöd-1” (PD-1). Härigenom blockeras interaktionen mellan PD-1 och liganderna PD-L1 och PD-L2, som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. Bindningen mellan PD-1 och PD-L1/PD-L2 hämmar normalt T-cellernas celledelning och utsöndring av cytokiner, och genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Pembrolizumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Behandling ska initieras och övervakas av specialisläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### *Dosering:*

Rekommenderad dos av Keytruda är 200 mg fast dos vid urotelial cancer. Keytruda ska administreras som en intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka. Patienter bör behandlas med Keytruda till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Atypiska svar har observerats vid behandling med Keytruda. Dessa innefattar en initial, temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna, följt av tumörkrympning. Därför rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initialt tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling till dess att sjukdomsprogress har bekräftats.

## 2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av urotelial cancer från Socialstyrelsen eller Läkemiddelsverket.

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrum, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, publicerat augusti 2015. Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet.

### Behandling av metastatisk sjukdom

Som första linjens behandling rekommenderas cisplatinbaserad kombinationscytostatikabehandling med antingen gemcitabin/cisplatin (GC), metotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin (MVAC) eller gemcitabin/cisplatin/paclitaxel (GCP). GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

Förutsättningarna för cisplatin-baserad behandling är att patienten är vid gott allmäntillstånd, har en bibehållen njurfunktion och inga i övrigt komplicerande sjukdomstillstånd. För patienter som inte är lämpade kan man använda gemcitabin/karboplatin, singel gemcitabin alternativt fördela dosen cisplatin på två dagar för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid första linjens cytostatikabehandling är Karnofsky index <80% och förekomst av visceral metastaser.

Som andra linjens behandling rekommenderas vinflunin. Rådet för nya terapier (NT-rådet) har nyligen gett ut en ny rekommendation om användning av PD1- hämmare (Keytruda eller Opdivo) vid urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. I första hand rekommenderas Keytruda och i andra hand Opdivo.

Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid andra linjens behandling är lågt blodvärde, Hb <100 g/l, ECOG PS>1 och levermetastasering.

Det finns i dag inget läkemedel som är evidensbaserat eller registrerat för tredje linjens behandling. Här förordas i första hand kliniska prövningar. Det finns ett pågående nordiskt samarbete för kliniska prövningar: Nordic urothelial cancer oncology group, NUCOG.

### 2.3.1 Jämförelsealternativ

Företaget anser att kombinationen gemcitabin/karboplatin eller singel gemcitabin är jämförelsealternativen till Keytruda för patienter i första linjen vilka inte är lämpade för behandling med cisplatin-baserad kemoterapi.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att kombinationsbehandlingen gemcitabin/karboplatin är det relevanta jämförelsealternativet till Keytruda för den aktuella patientpopulationen.

Enligt en klinik som TLV har varit i kontakt med så är gemcitabin/karboplatin den helt dominerande behandlingen.

### 2.3.2 Svårighetsgrad för tillståndet

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

#### Metod

Effekt och säkerhet av Keytruda (pembrolizumab) har utvärderats i en öppen, multicenter enarmad fas-II studie, Keynote-052 för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling.

Studien startade i februari 2015 och planeras avslutas i juni 2018. Data som presenteras i denna utvärdering kommer från en andra interimanalys utförd i mars 2017. Resultaten har presenterats vid läkemedelskongressen ASCO 2017.

I studierna deltog patienter som var 18 år eller äldre med histologiskt bekräftat avancerad urotelial cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa eller urinrör, med tillräckligt god organstatus, samt med ECOG status 0, 1 eller 2. Cellhistologin skulle vara av typen transitional cell eller mixed transitional/non-transitional cell. Tidigare behandling med kemoterapi för avancerad sjukdom var inte tillåten. Tidigare adjuvant eller neo-adjuvant behandling var tillåten om recidiv inträffat >12 månader sedan behandlingen avslutats.

Patienterna stratifierades efter PD-L1 uttryck i tumörvävnad: PD-L1 <1%, PD-L1 ≥1% till <10%, samt PD-L1 ≥10%.

Exklusionskriterier var bland annat autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde behandling med immunsuppressiva läkemedel.

Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling inkluderade: kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (50 %), ECOG Performance Status på 2 (32 %), ECOG Performance status på 2 och kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (9 %), samt övrigt (klass III hjärtsvikt, perifer neuropati av grad 2 eller mer, samt hörselnedsättning av grad 2 eller mer, 9 %).

**Tabell 1.** Bakgrundskaraktistika för patienter i Keynote-052

	Pembrolizumab n = 370
Ålder (genomsnitt)	73
<65 år	68 (18,4%)
≥65 år	302 (81,6%)
Män	286 (77,3%)
PDL-1 tumöruttryck	
PD-L1 ≥10%	110 (29,7%)
PD-L1 ≥1% och <10%	172 (46,5%)
PD-L1 <1%	79 (21,4%)
Lokalisation på tumör	
Övre delen	69 (18,6%)
Nedre delen	300 (81,1%)
Okänt	4 (1,1%)
Metastatisk sjukdom	
Levermetastaser	78 (21,1%)
Viscerala metastaser	315 (85,1%)
Endast lymfkörtlar	51 (13,8%)
ECOG PS	
0	80 (21,6%)
1	133 (35,9%)
2	156 (42,2%)
3	1 (0,3%)
Tidigare behandling:	
Ingen tidigare behandling	334 (90,3%)
Adjuvant/neoadjuvant systemisk behandling	36 (9,7%)
Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling:	



ECOG PS 2	120 (32,4%)
Nedsatt njurfunktion	182 (49,2%)
Nedsatt njurfunktion och ECOG PS 2	35 (9,5%)

Totalt 370 patienter i Keynote-052, erhöill pembrolizumab, 200 mg intravenöst var tredjevecka. Patienterna fick behandling tills sjukdomen progredierade, eller tills att behandlingsrelaterade oacceptabla biverkningar uppkom. Behandlingen med pembrolizumab kunde fortsätta vid sjukdomsprogress om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att det gav klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid 9 veckor efter den första dosen, därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

### Effektmått i Keynote-052 studien

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR). Objektiv responsfrekvens definieras som andelen patienter med bekräftad komplett respons (complete response, CR), samt partiell respons (partial response, PR). Objektiv responsfrekvens bedömdes av oberoende radiologer (independent radiology review) enligt RECIST-1.1 kriterierna. För patienter med respons utvärderades även tid till respons (time to response, TTR).

Sekundära effektmått var responsduration (duration of response, DOR), progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och total överlevnad (overall survival, OS). Responsduration definieras som responsens varaktighet från den första bekräftade kompletta eller partiella responsen till progression eller död. Progressionsfri överlevnad definieras som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression bedömt av oberoende radiologer enligt RECIST 1.1 kriterierna, eller död oberoende av orsak. Total överlevnad definieras som tiden från randomisering till död oberoende av orsak

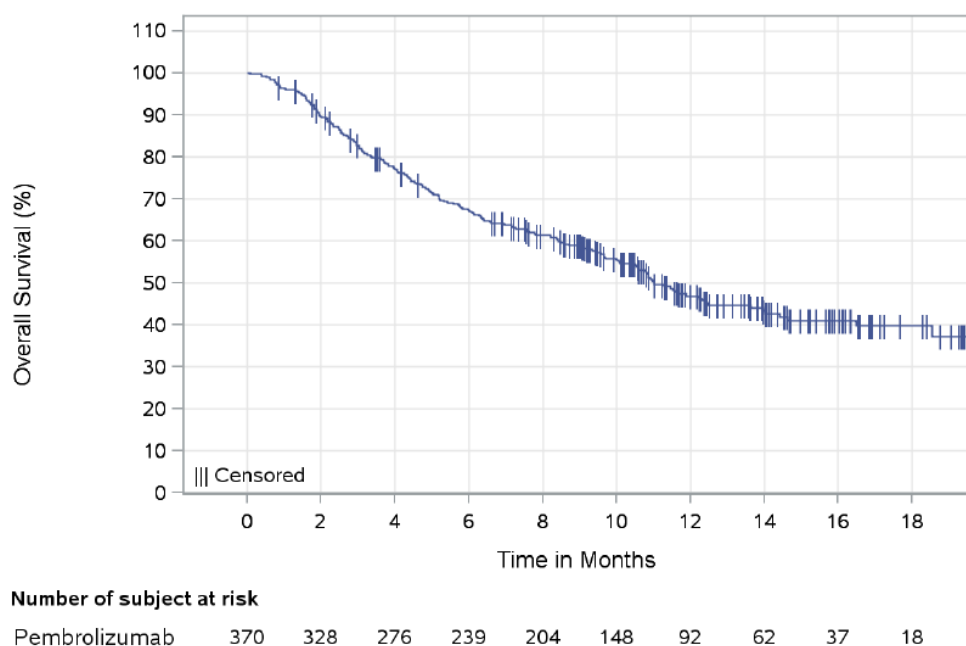
### Resultat

Resultat från studien Keynote-052 sammanfattas nedan i tabell 2. Resultaten som presenteras är baserade på en mediantid för uppföljning på 9,5 månader för alla patienter, 0,1-22,7 månader (data cut off mars 2017).

Tabell 2. Sammanfattning av studieresultat från Keynote-052

Keynote-052 Pembrolizumab			
Effektmått	Hela patientgruppen n=370	[-----] [-----]	PD-L1 uttryck ≥ 10% N=110
ORR (95 % KI)	108 (29,2%, 24,6, 34,1)	[-----]	52 (47,3%, 37,7, 57)
Komplett respons	27 (7,3%, 4,9, 10,4)	[-----]	18 (16,4%, 10,0, 24,6)
Partiell respons	81 (21,9%, 17,8, 26,5)	[-----]	34 (30,9%, 22,4, 40,4)
DOR			
Patienter med bekräftad respons	108	[-----]	[-----]
Median (95% KI)	Ej uppnått (1,4+ till 19,6+)	[-----] [-----]	[-----] [-----]
PFS			
Median (månader, 95% KI)	2,3 (2,1, 3,4)	[-----]	[-----]
Patienter med händelse	284 (76,8%)	[-----]	[-----]
OS			
Patienter med händelse	188 (50,8%)	[-----]	[-----]
Median (månader, 95% KI)	11,0 (10,0, 13,6)	[-----]	[-----]
Andel överlevande vid 1 år	46,8% (4,1, 52,3)	[-----]	[-----]

**Figur.1** Total överlevnad i Keynote-052 studien (data cut off mars 2017)



### Oönskade händelser i den kliniska studien

Säkerheten för pembrolizumab har utvärderats hos 3 830 patienter med avancerat malignt melanom, NSCLC, classical Hodgkin Lymphoma (cHL) eller urotelial cancer med avseende på fyra doser (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka) i kliniska studier. I denna patientgrupp var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) vid behandling med pembrolizumab trötthet (21 %), klåda (16 %), hudutslag (13 %), diarré (12 %) och illamående (10 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.

**TLV:s bedömning:** I en interimanalys i studien Keynote-052 (medianuppföljningstid för OS var 9,5 månader), resulterade behandling med Keytruda (pembrolizumab) i en totalöverlevnad på 11,0 månader i median, en progressionsfri överlevnad på 2,3 månader i median, och en objektiv responsfrekvens på 29,2% hos patienter med urotelial cancer.

Den relativa effekten har utvärderats genom kovariat-justerade naiva indirekta jämförelser av OS och PFS mellan data från Keynote-052 och historiska data med gemcitabin/karboplatin. Risken för bias utvärderades med ROBINS-1 tool där risken bedömdes som medelhög. Den statistiska metoden Simulated Treatment Comparison (STC) användes för jämförelsen, och följande prognostiska faktorer valdes ut för justering av Keytruda-armen: ECOG status ( $\geq 2$ ), renal failure (ml/min) samt förekomst av levermetastaser och visceral metastaser. Följande fyra publicerade fas-II studier har använts för de indirekta jämförelserna mot gemcitabin/karboplatin: Bamias et al 2007, Carles et al 2000, EORTC 30986, Linardou et al 2004.

Företagets slutsats är att pembrolizumab har en bättre klinisk effekt avseende OS i förhållande till gemcitabin/karboplatin.

TLV anser att finns stora osäkerheter kring hur resultaten står sig i förhållande till jämförelsealternativen då studien är enarmad.

Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad rapporterades för Keytruda i Keynote-052 jämfört med tidigare studier. Biverkningsprofilen kan anses vara fördelaktig jämfört med kemoterapi.

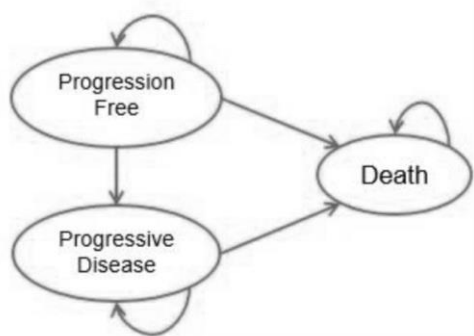
Företaget uppskattar att [-----] patienter per år är aktuella för behandling med Keytruda för den aktuella indikationen.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Keytruda i första linjen jämfört med kombinationsbehandling med gemcitabin och karboplatin samt jämfört med gemcitabin som monoterapi.

Företagets använder en partitioned-survival-modell<sup>1</sup> för att beräkna kostnadseffektiviteten för Keytruda i relation till jämförelsealternativen. Modellen har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienterna i modellen startar i det progressionsfria stadiet. En cykel i modellen motsvarar en vecka och under den här perioden kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett annat stadie.

Patientkaraktäristika utgår ifrån den kliniska fas II studien KEYNOTE-052, där patienterna har en genomsnittlig startålder på 73 år, och där majoriteten (77 procent) är män. Modellen har en tidshorisont på 15 år.



Figur 1. Modellstrukturen

Eftersom den kliniska datan för Keytruda i första linjen kommer från en enarmad studie har företaget utfört indirekta jämförelser mot jämförelsealternativen med hjälp av den statistiska metoden Simulated Treatment Comparison, STC. Företaget antar i sitt grundscenario en behandlingstid på maximalt 24 månader.

Vid jämförelsen mellan Keytruda och kombinationsbehandlingen gemcitabin/karboplatin är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagets grundscenario cirka 730 000 kronor. Enligt företagets beräkningar leder behandling med Keytruda till en behandlingsvinst på cirka 0,88 QALYs och innebär en vinst i förlängd genomsnittlig överlevnad på 1,33 år.

Vid jämförelsen mellan Keytruda och gemcitabin i monoterapi är kostnaden per QALY i företagets grundscenario cirka 760 000 kronor.

<sup>1</sup> modellerad för en teoretisk kohort baserad på överlevnadsdata (PFS och OS)

**Tabell 3.** Resultat av företagets grundscenario

Jämförelse	Inkrementell LY	Inkrementell QALY	Inkrementella kostnader per LY	Inkrementella kostnader per QALY
Keytruda jämfört med gemcitabin	1,33	0,88	499 627	759 203
Keytruda jämfört med gemcitabin + karboplatin	1,28	0,85	482 784	728 486

**TLV:s bedömning:** Det här underlaget är en begränsad utvärdering, vilket innebär att TLV inte har detaljgranskat företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak företagets huvudsakliga antaganden. Resultaten i företagets grundscenario är inte vägledande. Därmed presenterar TLV inte ett eget grundscenario.

TLV bedömer att kombinationsbehandlingen gemcitabin/karboplatin utgör det relevanta jämförelsealternativet, varför TLV fokuserar på denna jämförelse.

TLV bedömer att en tidshorisont på femton år är för lång för den aktuella patientgruppen då genomsnittsåldern i studien är 73 år. Företaget hänvisar till åldersspannet i studien, som var 34–94 år varav 20 procent var yngre än 65 år. Vid en kortare tidshorisont ökar kostnaden per QALY. Vid exempelvis en tidshorisont på tio år är kostnaden per QALY för Keytruda cirka 830 000 kronor och vid en femårig tidshorisont ligger kostnad per QALY på cirka 1,2 miljoner kronor.

TLV ser en osäkerhet gällande den relativa behandlingseffekten, då studien Keynote-052 som företaget använt i modellen för Keytruda är enarmad. Resultaten i modellen är känsliga för justeringar av behandlingseffekten i jämförelsearmen, och hur denna värderas har därför stor betydelse för kostnadseffektiviteten.

### 3.1 Effektmått

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen uppmättes direkt i den kliniska studien KEYNOTE-052 med EQ-5D-3L. Det insamlade svaret har i företagets grundscenario viktats samman med brittiska tariffer från Dolan et al, 1997 (5). Företaget applicerar en stoppregel på 35 behandlingscykler vilket motsvarar cirka 24 månader. Företaget antar en kvarvarande behandlingseffekt som avtar med tiden.

Företaget har estimerat parametriska överlevnadskurvor för OS och PFS där överlevnad extrapoleras över tid. Dessa har tagits fram med hjälp av data från inkluderade kliniska studier. Data för behandlingsarmen med Keytruda har hämtats från en interimanalys med cut off i mars 2017 i den enarmade kliniska studien KEYNOTE-052. Överlevnadsdata för jämförelsearmen har inkluderats från studierna Bamias et al 2007 (6), Carles et al 2000 (7), EORTC 30986 (8) och Linardou et al 2004 (9) (för jämförelse mot gemcitabin/karboplatin), samt från Culine, S. 2011 (10) (för jämförelse med gemcitabin i monoterapi).

De parametriska kurvorna har anpassats till Kaplan-Meier data (KM-data) med hjälp av olika sannolikhetsfördelningar. Val av sannolikhetsfördelning i respektive grundscenario baseras

huvudsakligen på utvärdering av passform mellan de parametriska kurvorna och KM-data, med måttet AIC (Akaike Information Criterion) och Bayesian information criterion (BIC).

### **Total överlevnad, OS**

För behandlingsarmen med Keytruda använder företaget KM-data i sitt grundscenario till och med vecka 32, varefter sannolikhetsfördelningen log-normal appliceras. Den totala överlevnaden har justerats för åldersrelaterad risk för död enligt livslängdstabeller från Statistiska Centralbyrån (SCB). OS-data för jämförelsearmen har modelleras genom att applicera en harsdkvot (HR) framtagen genom den indirekta jämförelsen. För OS ligger HR vid jämförelsen mellan Keytruda och gemcitabin/karboplatin på 0,54 (KI 0,43–0,68), och på 0,48 (KI 0,24–0,96) för jämförelsen mot gemcitabin i monoterapi.

### **Progressionsfri överlevnad, PFS**

För behandlingsarmen med Keytruda använder företaget KM-data till och med nionde veckan, och därefter extrapoleras PFS med Weibullfördelning. För PFS är HR för jämförelsen mellan Keytruda och gemcitabin/karboplatin 0,87 (KI 0,63–1,22). På grund av avsaknad av PFS-data för gemcitabin i monoterapi antas samma HR som för kombinationsbehandlingen.

**TLV:s bedömning:** Företaget har tillämpat naiva indirekta jämförelser i sin modell eftersom den kliniska studien som ligger till grund för effektmåtten för Keytruda är enarmad. Indirekta jämförelser medför en stor osäkerhet. Modellen baseras på en interimanalys med relativt kort uppföljningstid (en medianuppföljningstid för OS på 9,5 månader). Långtidsdata saknas.

TLV ser osäkerheter i företagets extrapolering av överlevnad (både OS och PFS) som kan ha stor påverkan på resultaten. Företagets modellering av OS och PFS innebär bland annat att det finns en kvarvarande behandlingseffekt som kvarstår över hela modellens tidshorisont (15 år). Detta är ett antagande som TLV ställer sig mycket frågande till då underlag för antagandet saknas. Företaget har som svar till TLV hänvisat till resultat från Keynote-001 studien där patienter med avancerat melanom behandlades med Keytruda och där överlevnadsdata upp till 36 månader finns att tillgå. Dessa studier avser en annan indikation än urotelial cancer i första linjen, som denna utvärdering avser. TLV anser att en kvarstående immunologisk antitumöreffekt inte är orimlig efter avslutad läkemedelsbehandling. I dagsläget saknas dock långtidsdata som styrker detta antagande.

## **3.2 Kostnader och resursutnyttjande**

I företagets modell inkluderas resursutnyttjande som baseras på bedömningar av företagets experter. Enhetskostnader som företaget inkluderar i modellen kommer från svenska prislister.

### **3.2.1 Kostnader för läkemedlet**

#### **Läkemedelskostnader för behandling med Keytruda**

En injektionsflaska Keytruda 50 mg kostar 16 580 kronor (AUP). Läkemedlet administreras intravenöst var tredje vecka med en fast dosering på 200 mg. Kostnaden per månad (4 veckor) och patient uppgår till cirka 99 500 kronor utgående ifrån en kroppsytta på 1,88m<sup>2</sup> och en 100 procentig dosintensitet. I företagets modell antas en 24 månaders behandlingstid i enlighet med behandling i KEYNOTE-052 studien där patienter behandlades till progression eller till uppkomst av oacceptabel toxicitet, eller som längst i 24 månader.

#### **Läkemedelskostnader för kombinationsbehandling med gemcitabin/karboplatin**

Kombinationsbehandling med gemcitabin/karboplatin ges i behandlingscykler om tre veckor (21 dagar), då gemcitabin doseras två gånger och karboplatin en gång. Den rekommenderade dosen för karboplatin är 512 mg per administrationstillfälle. Karboplatin finns tillgängligt på injektionsflaskor i olika storlekar från 150 - 600 mg. Utifrån den rekommenderade dosen bedömer företaget att en injektionsflaska med en storlek av 600 mg och ett pris om 1 425,83

kronor per injektionsflaska (AUP) är mest relevant att använda med hänsyn till pris och minimal kassation. Den rekommenderade dosen för gemcitabin i den här kombinationen är 1 000 mg/m<sup>2</sup> per administrationstillfälle med ett pris om 1 015 kronor (AUP) för en injektionsflaska på 1 000 mg. Företaget har antagit en genomsnittlig kroppsytta på 1,88 m<sup>2</sup> för att beräkna läkemedelskostnad för kombinationsbehandling med gemcitabin/karboplatin. Kostnaden per månad och patient är cirka 8 100 kronor.

### Läkemedelskostnader för monoterapi med gemcitabin

Gemcitabin som monoterapi ska administreras intravenöst tre gånger under en behandlingscykel på cirka fyra veckor. Injektion sker en gång varje vecka i tre veckor följt av en veckas uppehåll. Den rekommenderade dosen är 1 000 mg/m<sup>2</sup> per administrationstillfälle. Företaget utgår från att en injektionsflaska på 1 000 mg används till ett pris om 1 015 kronor (AUP). Utgående ifrån en kroppsytta på 1,88m<sup>2</sup> är kostnaden per månad och patient cirka 6 600 kronor.

Företaget antar i sitt grundscenario att ingen patient, varken i behandlingsarmen eller kontrollgruppen, får efterföljande behandling. Modellen inkluderar kostnader för hantering av biverkningar av grad tre eller högre enligt data från studien Keynote-052, samt från publicerade data för jämförelsealternativen. Biverkningar förekommer i högre utsträckning för patienter i kontrollgruppen jämfört med patienter som behandlats med Keytruda.

**Tabell 4.** Läkemedelskostnad för Keytruda och kombinationsbehandlingen gemcitabin och karboplatin vid olika prisnivåer, per månad. Beräkningarna är baserade på listpris för respektive läkemedel

Procent (%) av listpris	Keytruda	Gemcitabin och karboplatin
100 %	99 500 kr	8100 kr
90 %	89 500 kr	7 300 kr
80 %	79 500 kr	6 400 kr
70 %	69 600 kr	5 600 kr
60 %	59 700 kr	4 800 kr
50 %	49 700 kr	4 000 kr
40 %	39 800 kr	3 200 kr
30 %	29 800 kr	2 400 kr
20 %	19 900 kr	1 600 kr
10 %	9 900 kr	800 kr

**Tabell 5.** Läkemedelskostnad inklusive administrationskostnader för Keytruda och kombinationsbehandlingen gemcitabin och karboplatin vid olika prisnivåer, per månad. Beräkningarna är baserade på listpris för respektive läkemedel

Procent (%) av listpris	Keytruda + administrationskostnader	Gemcitabin och karboplatin + administrationskostnader
100 %	103 400 kr	19 700 kr
90 %	93 500 kr	18 900 kr
80 %	83 500 kr	18 100 kr
70 %	73 600 kr	17 300 kr
60 %	63 600 kr	16 500 kr
50 %	53 700 kr	15 700 kr
40 %	43 800 kr	14 900 kr
30 %	33 800 kr	14 100 kr
20 %	23 900 kr	13 300 kr
10 %	13 900 kr	12 500 kr

**TLV:s bedömning:** Företaget applicerar en stoppregel för behandling med Keytruda på 24 månader. Eftersom det saknas data från långtidsuppföljning av Keytruda som första linjes behandling av urotelial cancer finns en osäkerhet kring hur länge patienter kommer att behandlas i klinisk praxis.

### 3.2.2 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är hög. Det finns en stor osäkerhet kring den relativa effekten av PFS och OS mellan Keytruda och jämförelsealternativet. Då det saknas direkt jämförande studier har den relativa behandlingseffekten utvärderats genom naiva indirekta jämförelser mot historiska data av gemcitabin/karboplatin. Företaget har antagit en kvarvarande behandlingseffekt för OS som kvarstår över hela tidshorisonten, vilket innebär en osäkerhet. Därutöver finns det en osäkerhet kring hur länge patienter kommer att behandlas med Keytruda i klinisk praxis.

### 3.3 Samlad bedömning av resultaten

I företagets grundscenario med en stoppregel för behandling på 24 månader, hamnar kostnaden per QALY på cirka 730 000 kronor för Keytruda jämfört med gemcitabin/karboplatin. Jämfört med gemcitabin i monoterapi hamnar kostnaden per QALY på cirka 760 000 kronor.

Det finns inga direkt jämförande studier för Keytruda i första linjen vid urotelial cancer, varför den relativa behandlingseffekten som presenteras är osäker. TLV bedömer att kostnaden per QALY kan vara högre än företagets beräkningar till följd av de osäkerheter som finns, främst gällande den relativa behandlingseffekten mellan Keytruda och jämförelsealternativet.

## 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.

## 5 Referenser

---

1. Association of the Nordic Cancer Registries. The NORDCAN project 2016 [2017-11-24]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>.
2. RCC i samverkan. Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör. Augusti 2015.
3. Ullén A. Urinblåsecancer: Internmedicin; 2016. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2957>.
4. Cancerfonden. Urinblåsecancer 2016. Available from: <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/urinblasecancer>.
5. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care*. 1997;35(11):1095-108.
6. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*. 2007;73(5-6):290-7.
7. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*. 2000;59(1):24-7.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
9. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479-84.
10. Culine S, Flechon A, Guillot A, Le Moulec S, Pouessel D, Rolland F, et al. Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *European urology*. 2011;60(6):1251-7.