TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Keytruda (pembrolizumab)

Utvärderad indikation

Keytruda i kombination med radiokemoterapi (extern strålbehandling följt av brachyterapi) för behandling av lokalt avancerad cervixcancer hos vuxna i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 som inte fått definitiv behandling tidigare.

Dnr 880/2024
Underlaget är rättat enligt 36 §förvaltningslagen 2025-11-13

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	MSD
Produkt	Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, L01FF02
Utvärderad patient-grupp	Enligt godkänd indikation
Företagets prognostiserade försäljning	[----------] kronor per år för aktuell indikation.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-11-06

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (senior medicinsk utredare) och Stefan Odeberg (senior hälsoekonom).

Kliniska expert: Universitetssjukhusöverläkare Karin Bergmark, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att inget tillägg till radiokemoterapi (strålning i kombination med cisplatin), är relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab som tillägg till radiokemoterapi. TLV baserar valet av jämförelsealternativ på behandlingsrekommendationer i det nationella vårdprogrammet för patienter med lokalt avancerad cervixcancer (livmoderhalscancer) samt utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Relativ effekt och säkerhet	Effekt och säkerhet av pembrolizumab i kombination med radiokemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 har utvärderats i en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblindad, randomiserad fas III-studie, KEYNOTE-A18. TLV delar den europeiska läkemyndighetens bedömning om att behandling med tillägg av pembrolizumab resulterar i en statistiskt signifikant förlängning av både den progressionsfria överlevnaden (PFS) och totala överlevnaden (OS) jämfört med behandling med enbart radiokemoterapi. Eftersom median PFS och median OS i studien inte var uppnådd i någon av behandlingsarmarna anser TLV att det finns osäkerheter kring pembrolizumabs långsiktiga effekt. Bland de patienter som behandlades för återfall i KEYNOTE-A18 fick betydligt färre patienter i kontrollarmen efterföljande behandling med Keytruda jämfört med svensk klinisk praxis. TLV bedömer att osäkerheten avseende den relativa effekten är medelhög. Patienter med högrisk lokalt avancerad livmoderhalscancer upplever ofta betydande sjukdomsrelaterade symtom, och de behandlingar som används idag är förknippade med biverkningar som ytterligare påverkar välbefinnandet. I KEYNOTE-A18 uppmättes patientrapporterade utfallsmått som sekundära effektmått. Analyser visar att tillägg av pembrolizumab inte påverkar patientens livskvalitet. Säkerhetsprofilen för behandling med pembrolizumab i tillägg till radiokemoterapi är i stort sett i linje med de välkända säkerhetsprofilerna för cisplatinbaserad radiokemoterapi eller pembrolizumab som enskild behandling. Inga nya säkerhetsrisker identifierades i KEYNOTE-A18.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadseffektanalys i form av en Markov-modell som består av fyra hälsotillstånd: progressionsfri på första behandling (Keytruda+radiokemoterapi eller endast radiokemoterapi), progression på första behandling, progression på efterföljande behandling och död.
Modellering av klinisk effekt	Övergångarna mellan tillstånden modelleras med överlevnadskurvor, exempelvis från progressionsfri till progression på första behandling eller från progression på första behandling till progression på efterföljande behandling. Någon direkt modellering av total överlevnad görs inte, vilket annars är vanligt vid modellering av kostnadseffektivitet av cancerbehandlingar.
Hälsorelaterad livskvalitet	I KEYNOTE-A18 inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D-5L. Data inhämtades upp till behandlingsstopp men högst ett år. Företaget använder dessa livskvalitetsvikter för hälsostadierna progressionsfri [-------] och progression på första behandling [-----]. Ingen skillnad görs mellan behandlingsarmarna. För hälsostadiet progression på andra linjens behandling är livskvalitetsvikten estimerad med stöd från en studie med Keytruda gjord i senare linje [-----].
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaden för Keytruda är den dominerande kostnaden. I vilken utsträckning behandling med Keytruda ges i senare linje till dem som inte får Keytruda i första linjen är en viktig fråga.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Osäkerheten är hög kring skillnad i överlevnad mellan behandlingsalternativen.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV presenterar ett grundscenario för kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som är 1 250 000 kronor, som dock kan vara högre eftersom jämförelsearmen blev underbehandlade i den efterföljande behandlingen i KEYNOTE-A18. Kostnadseffektivitetsberäkningen baseras dock inte på det sekretessbelagda avtalsenliga priset för Keytruda utan ett högre pris. Ur den aspekten är i realiteten kostnadseffektiviteten mer fördelaktig för behandling med Keytruda vid utvärderad indikation.

Innehåll

1 Bakgrund....1
2 Cervixcancer (Livmoderhalscancer)....1
3 Läkemedlet....2
3.1 Indikation....2
3.2 Verkningsmekanism....2
3.3 Dosering/administrering....2
4 Aktuella behandlingsrekommendationer....2
5 Jämförelsealternativ....3
6 Relativ klinisk effekt och säkerhet....3
6.1 Klinisk studie....3
7 Hälsoekonomi....10
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys....10
7.2 Effektmått....10
7.3 Kostnader....14
8 Resultat av hälsoekonomisk analys....16
8.1 Företagets grundscenario....16
8.2 TLV:s grundscenario....17
8.3 Samlad bedömning av resultaten....18
9 Referenser....20
10 Bilagor....21
Bilaga 1. Baslinjekarakteristika för patienter med livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014. 21
Bilaga 2. Total överlevnad vid olika antaganden....23

1 Bakgrund

Denna hälsoekonomiska bedömning av Keytruda i tillägg till radiokemoterapi avser behandling av patienter med lokalt avancerad cervixcancer (FIGO stadium III-IVA) som inte fått definitiv behandling tidigare.

TLV har tidigare även utvärderat kostnadseffektiviteten för flera av Keytrudas indikationer, till exempel vid behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel skivepitelcancer i huvud och hals (dnr 3135/2019), behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi (dnr 2544/2017) och behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 1234/2015).

2 Cervixcancer (Livmoderhalscancer)

Cervixcancer, eller livmoderhalscancer, är en malign tumör som drabbar den nedre delen av livmodern, kallad livmoderhalsen (cervix). Sjukdomen är en av världens vanligaste cancersjukdomar bland kvinnor [1] och utgör den andra vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken. Antalet fall varierar stort i olika delar av världen. Mer än 85 procent av fallen drabbar kvinnor i låginkomstländer. Incidensen av livmoderhalscancer i Sverige har i det närmaste halverats de senaste 40 åren tack vare regelbundna gynekologiska cellprovskontroller. Livmoderhalscancer utgör ungefär 1,9 procent av all cancer för kvinnor i Sverige [2] och årligen insjuknar drygt 550 kvinnor i livmoderhalscancer i Sverige [3]. Majoriteten av de som insjuknar i livmoderhalscancer har inte deltagit i screeningprogrammet för livmoderhalscancer alls eller endast lämnat cellprov sporadiskt. Medianåldern vid insjuknade är knappt 50 år, med en spridning från 20 år till över 85 år [4].

Under år 2023 dog 119 kvinnor i sjukdomen i Sverige. 80 procent av kvinnorna som drabbas av livmoderhalscancer överlever sin cancer i minst fem år och 76 procent i minst tio år efter att de har blivit sjuka [5]. Stadium (se nedan) är den viktigaste faktorn för att kunna förutsäga överlevnad och speglar väl sjukdomens aggressivitet och utbredning. Femårsöverlevnaden minskar stadium för stadium från nästan 100 procent för den lägsta stadium (IA1) till knappt 10 procent för högsta stadium (IVB). Andra prognostiska faktorer som kan påverka överlevnaden utgörs av spridning till lymfkörtlar, tumörstorlek och invasionsdjup, vilken celltyp cancern är, närvaro av tumörceller i lymf- eller blodkärl samt kvinnans ålder vid diagnos [2].

Cervixcancer orsakas till 98 procent av persisterande infektion med humant papillomavirus (HPV). De HPV-typerna som vanligtvis har potential att orsaka cancer kallas för högrisk-HPV [4]. Utveckling till cancer på grund av en persisterande HPV-infektion kan sägas vara en sällsynt komplikation till infektionen [2]. De flesta infektionerna självläker men en persisterande HPV-infektion kan ge upphov till cellförändringar och i förlängningen cancer [6]. För att en persisterande infektion ska utvecklas och epitelet omvandlas till precancerösa förändringar krävs samverkan med andra s.k. co-faktorer vilka inte är fullständigt kända. Några av dem är rökning, immunosuppression samt ärftliga faktorer [2]. Utvecklingen till cellförändring kan ta ett till tre år och en vidare utveckling till invasiv cancer kan ta vanligen mer än tio år [4]. Ungefär 75 procent av cancerfallen utgörs av skivepitelcancer, medan cirka 25 procent utgörs av körtelcancer (adenocarcinom). Behandling och prognos vid olika typer av cervixcancer varierar beroende på celltyp, stadium och spridning [5]. Såväl cervixcancer som dess behandling kan leda till olika fysiska, psykologiska och sociala bekymmer: tarm- och blåspåverkan, sexuell dysfunktion, lymfödem, skelettsmärtor och infertilitet [4].

Livmoderhalscancer stadieindelas bland annat enligt FIGO-systemet (International Federation of Gynecology and Obstetrics) från 2018, som baseras på en sammanvägning av kliniska, radiologiska och histopatologiska fynd. Lokalt avancerad cervixcancer (LACC) beskriver de

stadier av livmoderhalscancer där tumören är begränsad till bäckenet men har inte spridit sig till avlägsna organ [2].

3 Läkemedlet

Keytruda innehåller den aktiva substansen pembrolizumab. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemyndigheten (EMA) första gången i juli 2015. Marknadsgodkännande för aktuellt användningsområde erhölls från den europeiska kommissionen i oktober 2024.

3.1 Indikation

Keytruda i kombination med radiokemoterapi (extern strålbehandling följt av brachyterapi) är indicerat för behandling av lokalt avancerad cervixcancer hos vuxna i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 som inte fått definitiv behandling tidigare.

3.2 Verkningsmekanism

Pembrolizumab 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 inaktiverar immuncellerna så att de inte kan angripa cancern. Genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Pembrolizumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

3.3 Dosering/administrering

För lokalt avancerad livmoderhalscancer ska patienter behandlas med Keytruda i kombination med radiokemoterapi, följt av Keytruda som monoterapi. Keytruda kan administreras som antingen 200 mg var 3:e vecka eller 400 mg var 6:e vecka, till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i upp till 24 månader [7].

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt det nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancer [2] och TLV:s kliniska expert erhåller de patienter som inte bedöms lämpliga för kirurgi utan är i stadium IB3 eller IIA2-IVA som regel kombinerad kurativt syftande radiokemoterapi. Behandlingen innebär att patienterna får extern strålbehandling vanligtvis 25–26 fraktioner, integrerad extrados mot lymfkörtelmetastaser, veckovis cisplatin 40 mg/m² i 6 cykler och 4 behandlingar med närbestrålning (brachyterapi). Vid nedsatt njurfunktion ges inte kemoterapi, men patienterna erhåller övrig behandling enligt ovan. Vid betydande samsjuklighet ges vanligtvis en förkortad strålbehandling i syfte att minska blödningar och smärtor, samt bromsa sjukdomen.

Vid återfall beror behandlingen mycket på tidigare behandling, var återfallet sitter och patientens allmäntillstånd. Strålbehandling alternativt individuellt anpassad kirurgi kan övervägas [2]. Då varken kirurgi eller strålbehandling är möjlig då patienten redan behandlats med dessa alternativ ges medicinsk onkologisk behandling. Cisplatin 50 mg/m² i kombination med paklitaxel 175 mg/m² med 3 veckors intervall är förstahandsvalet. Cisplatin 50 mg/m² dag 1 i kombination med topotekan 0,75 mg/m² dag 1–3 i tre veckors intervall är andrahandsvalet. För patienter med PDL1≥1 kan pembrolizumab 200 mg i kombinationen med bevacizumab (Avastin) i upp till 35 cykler övervägas som tillägg till platinuminnehållande cytostatikabehandling. Cisplatin 50 mg/m² alternativt karboplatin i tre veckors intervall ges vid nedsatt allmäntillstånd. Vid allergi mot cisplatin eller vid påtagligt nedsatt njurfunktion ges topotekan 0,75 mg/m² dag ett till tre i kombination med paklitaxel 175 mg/m² i tre veckors intervall. Vid platinumresistens kan paklitaxel 80 mg/m² ges.

5 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ är radiokemoterapi ensamt. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att behandlingen utgör standardbehandling för lokalt avancerad livmoderhalscancer samt att det var den standardbehandling som utvärderats i den kliniska fas III-studien KEYNOTE-A18.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att inget tillägg till radiokemoterapi (strålning i kombination med cisplatin), är relevant jämförelsealternativ till Keytruda som tillägg till radiokemoterapi. TLV baserar valet av jämförelsealternativ på behandlingsrekommendationer i det nationella vårdprogrammet för patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer samt utlåtande från TLV:s kliniska expert.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet från Europeiska kommissionen för Keytruda i kombination med radiokemoterapi för behandling av lokalt avancerad livmoderhalscancer baseras på resultat från den kliniska studien KEYNOTE-A18. KEYNOTE-A18, som genomförs i samarbete med den europeiska forskningsgruppen ENGOT (European Network för Gynaecological Oncology Trial) är en pågående, multicenter, placebokontrollerad, dubbelblindad, randomiserad fas III-studie. Studien undersöker effekten av radiokemoterapi (CRT; chemo radio therapy) med eller utan pembrolizumab hos patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer som inte har fått tidigare definitiv behandling. Patienterna som inkluderas i studien har stadium IB2-IIB, med lymfkörtelspridning och stadium III-IVA, med eller utan lymfkörtelspridning. Patienter från Sverige deltog i studien. Det europeiska marknadsgodkännandet för Keytruda baserat på KEYNOTE-A18 gäller för patienter med tidigare obehandlad, lokalt avancerad livmoderhalscancer med stadium III-IVA enligt FIGO 2014. I underlaget redovisas därför endast resultat för denna undergrupp av patienter.

6.1 Klinisk studie

En kort sammanfattning av KEYNOTE-A18 för patienter med livmoderhalscancer med stadium III-IVA enligt FIGO 2014 redovisas i tabell 1 nedan.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
KEYNOTE-A18	Randomiserad, dubbelblindad, multicenter, fas III-studie	Radiokemoterapi + placebo	Patienter med lokalt avancerad cervixcancer som inte tidigare fått definitiv kirurgi, strålning eller systemisk behandling för cervixcancer, n=1060 Subgruppen patienter med stadium III-IVA n=601 CRT+P n=296 CRT+placebo n=305	PFS_{CRT}: NR $PFS_{CRT+placebo}$: NR HR_{PFS}: 0,57 (95% KI: 0,43; 0,76) OS_{CRT+P}:NR $OS_{CRT+placebo}$: NR HR_{OS}: 0,57 (95% KI: 0,43; 0,76)

Förkortning: n: antal; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; KI: konfidensintervall; HR: hasardkvot: mån: månad; CRT: radiokemoterapi; P: pembrolizumab; NR: ej uppnådd.

Metod

Patienter (≥18 år) med lokalt avancerad livmoderhalscancer som inte tidigare fått definitiv kirurgi, strålning eller systemisk behandling för livmoderhalscancer rekryterades till studien. Totalt rekryterades 1060 patienter. 601 patienter hade FIGO 2014 stadium III-IVA (tumörutbredning i vaginans nedre del med eller utan tumörutbredning i bäckenväggen eller hydronefros/tyst njure eller har spridits till intilliggande bäckenorgan) med antingen positiva eller

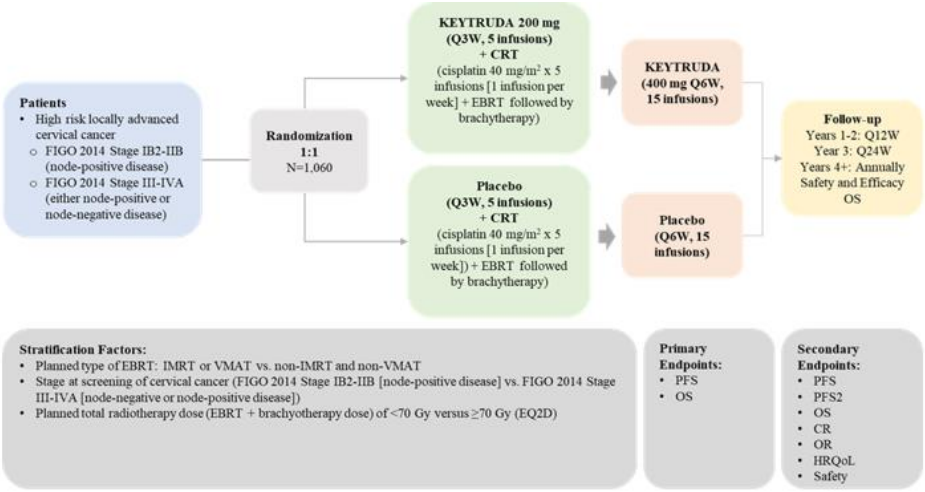
negativa lymfkörtlar och 459 patienter hade FIGO 2014 stadium IB2-IIB (tumörlesioner>4 cm eller kliniskt synbara lesioner som spridits utanför uterus men inte har nått bäckenväggen eller vaginans nedre tredjedel) med positiva lymfkörtlar. Ytterligare inklusionskriterier för patienter i studien är prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), radiologiskt mätbar sjukdom samt adekvat organfunktion. Patienter med autoimmun sjukdom som krävde systemisk behandling inom två år från behandling eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression ansågs inte lämpliga för studien.

Randomiseringen stratifierades efter planerad typ av EBRT (intensitetsmodulerad strålbehandling [IMRT] eller Volumetric modulated arc therapy [VMAT] jämfört med icke-IMRT och icke-VMAT), stadium vid screening för cervixcancer (FIGO 2014 stadium IB2-IIB jämfört med stadium III-IVA) och planerad total stråldos ([EBRT + brachyterapidos] <70 Gy jämfört med ≥ 70 Gy enligt ekvivalent dos [EQD2]). Patienterna randomiserades (1:1) till en av de två behandlingsgrupperna:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka (5 cykler) i kombination med cisplatin 40 mg/m² intravenöst veckovis (5 cykler, en valbar 6:e infusion kunde administreras enligt lokal praxis) och strålbehandling (EBRT följt av brachyterapi, följt av pembrolizumab 400 mg intravenöst var 6:e vecka (15 cykler).
- placebo intravenöst var 3:e vecka (5 cykler) i kombination med cisplatin 40 mg/m² intravenöst veckovis (5 cykler, en valbar 6:e infusion kunde administreras enligt lokal praxis) och strålbehandling (EBRT följt av brachyterapi), följt av placebo intravenöst var 6:e vecka (15 cykler).

Behandling fortsatte fram till patienten hade fått 20 cykler med pembrolizumab eller placebo (i upp till 24 månader) eller till RECIST v1.1[1]-definierad sjukdomsprogression bedömt av prövaren eller oacceptabel toxicitet. Bedömning av tumörstatus gjordes var tolfte vecka de första två åren, var 24:e vecka under det tredje året, och därefter årligen. Schematisk översikt av studiedesignen redovisas i figur 1.

Figur 1. Schematisk översikt av KEYNOTE-A18.



Notering: För cisplatin kan en valfri, sjätte infusion ges enligt lokal praxis. Patienter måste få fem infusioner av pembrolizumab 200 mg eller placebo var tredje vecka (Q3W) innan de går vidare till dosering med pembrolizumab 400 mg eller placebo var sjätte vecka (Q6W).
Förkortning: CRT: kemoradioterapi; EBRT: extern strålbehandling; FIGO: International Federation of Gynecologists and Obstetricians; IMRT: Intensitetsmodulerad strålbehandling; OS: total överlevnad; PFS: progressionsfri överlevnad; Q3W: var 3e vecka; Q6W: vara 6e vecka; Q12W: var 12e vecka; Q24W: var 24e vecka; VMAT: Volymmodulerad bågstrålbehandling.

[1] RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors = ett standardiserat sätt att mäta tumörstorlek på radiologiska bilder med vilket man kan bedöma hur väl en cancerpatient svarar på behandling

Effektmått
De primära effektmåtten i studien var progressionsfri överlevnad (PFS; bedömt av prövaren enligt RECIST v1.1 eller bekräftat genom histopatologisk bedömning) och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var bland annat hälsorelaterad livskvalitet, objektiv responsfrekvens (ORR), PFS per blindad oberoende granskningskommitte (BICR[2]), OS vid tre år samt säkerhet. Analys genomfördes på samtliga patienter som genomgått randomisering (intention to treat, ITT). Säkerheten utvärderades på patienterna enligt den behandling de fått, vilket inkluderade alla patienter som randomiserats och som fått minst en dos av studieläkemedlet.

Resultat
Tabell 2 sammanfattar resultaten för PFS och OS i KEYNOTE-A18 för subgruppen patienter med stadium III-IVA vid databrytpunkten 8 januari 2024. Medianuppföljningstid var vid den aktuella databrytpunkten 26,6 månader (spann 0,9–41,7 månader).

Tabell 2: Översikt av resultaten för subgruppen patienter med stadium III-IVA i KEYNOTE-A18.

Resultat effektmått	Pembrolizumab + kemoradioterapi (n=296)	Placebo + kemo-radioterapi (n=305)
Primärt effektmått		
Progressionsfri överlevnad (PFS) per prövare		
Antal händelser, n (%)	79 (26,7)	125 (41,0)
Median, månader (95% KI)	NR (NR, NR)	NR (26,3, NR)
Andel progressionsfria vid		
24 månader, % (95% KI)	72,9 (67,1, 77,9)	56,9 (50,7, 62,6)
36 månader, % (95% KI)	64,2 (54,6, 72,3)	NR (NR, NR)
PFS hasardkvot (95% KI) och p-värde (nominalt)	0,57* (0,43, 0,76); <0,0001	
Total överlevnad, OS		
Antal händelser, n (%)	43 (14,5)	73 (23,9)
Median, månader (95% KI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Andel progressionsfria vid		
24 månader, % (95% KI)	86,8 (82,2, 90,4)	78,0 (72,5, 82,5)
36 månader, % (95% KI)	82,2 (76,2, 86,8)	70,7 (64,3, 76,3)
OS hasardkvot (95% KI) och p-värde (nominalt)	0,57* (0,39, 0,83); 0,0016	
Sekundärt effektmått		
ORR (CR+PR), % (95% KI)	86 (81,4, 89,7)	81 (76,1, 85,3)
CR, % (95% KI)	64 (58,2, 69,5)	54,7 (48,8, 60,4)
PR, % (95% KI)	21,9 (17,3, 27,1)	26,3 (21,4, 31,7)

* Baserat på icke stratifierad Cox proportional hasardmodell. Förkortningar: KI: konfidensintervall; n: antal; NR: ej uppnådd; ORR: objektiv responsfrekvens; CR: komplett respons. Källa:[7, 8].

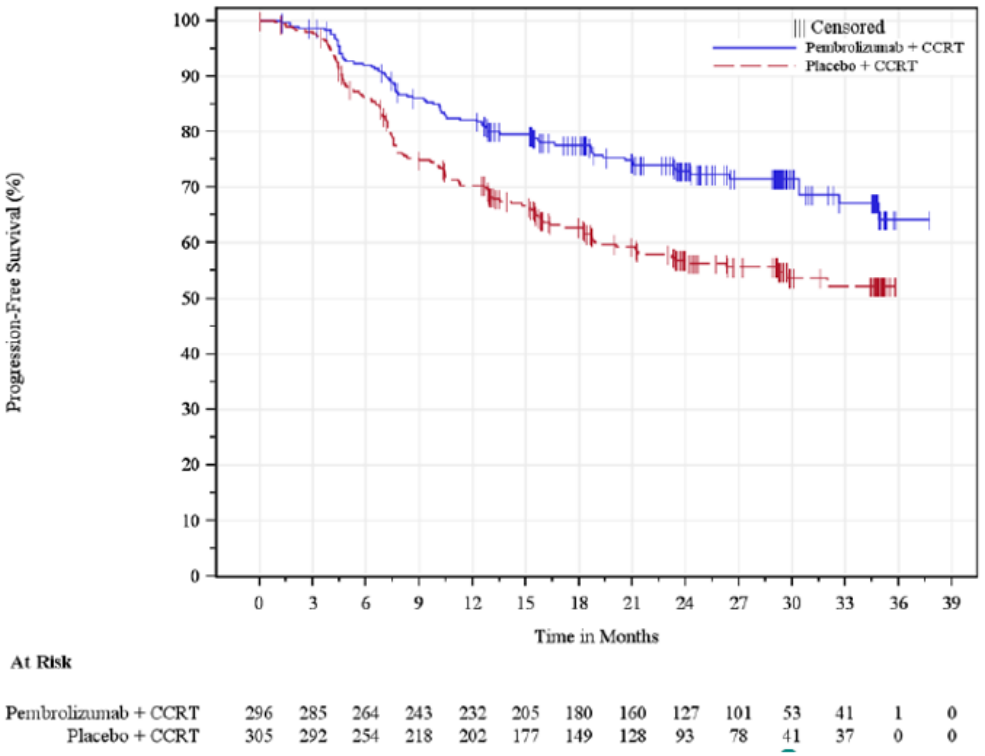
Baslinjekarakteristika
Baslinjekarakteristika för patienter med livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 redovisas i bilaga 1. Bland de patienter med livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 som deltog i KEYNOTE-A18 var medianålder 51 år (intervall: 22 till 87), 16 procent ≥ 65 år, 36 procent vita, 1 procent svarta, 34 procent asiater och 38 procent latinamerikaner, 68 procent hade ett ECOG Performance Status på 0 och 32 procent hade ett ECOG Performance Status på 1, 93 procent hade CPS ≥ 1, 71 procent hade positiva lymfkörtlar i bäcken och/eller positiva paraaortala lymfkörtlar, 29 procent hade varken positiva lymfkörtlar i bäcken och/eller positiva paraaortala lymfkörtlar, 86 procent IMRT eller VMAT EBRT, 90 procent ≥ 70 Gy (EQD2). Åttiofyra procent hade skivepitelcancer och 16 procent hade icke-skivepitel histologi [7].

Progressionsfri överlevnad (PFS)
Progressionsfri överlevnad definierades som tiden från randomisering fram till dokumentation av sjukdomsprogression eller död, oavsett orsak. Vid databrytpunkten 8 januari 2024 var median PFS inte uppnådd i någon av behandlingsgrupperna. Hasardkvot (HR), sannolikheten

[2] BICR: blinded independent central review

för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,57 ([95% KI 0,43, 0,76], p <0,0001, figur 2] till förmån för behandling med radiokemoterapi i tillägg till pembrolizumab.

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor för PFS över tid (månader) för subgruppen patienter med stadium III-IVA i KEYNOTE-A18.

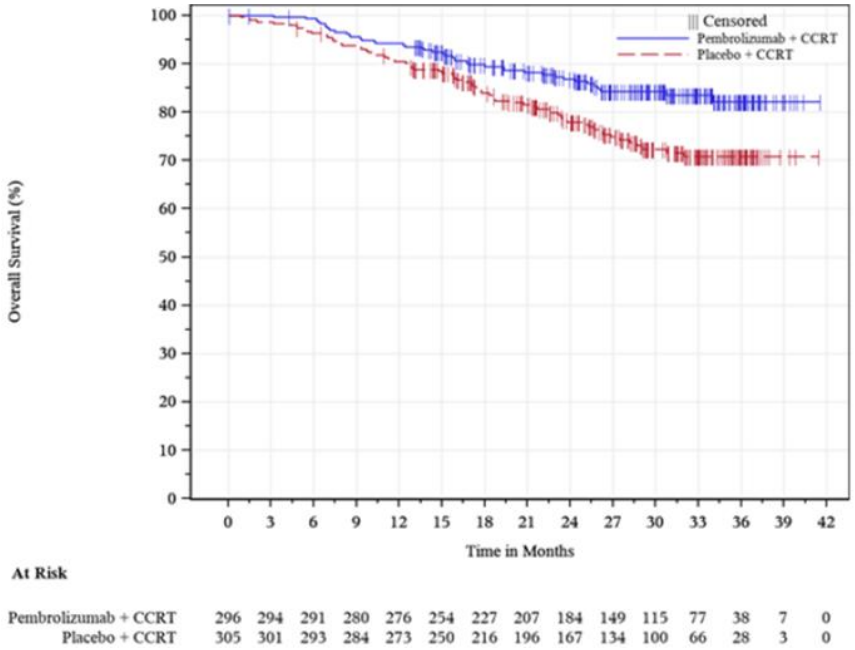


Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Förkortningar: CCRT: Samtidig radiokemoterapi. Databrytpunkt 8 januari 2024.

Total överlevnad (OS)

Total överlevnad definierades som tidpunkten för randomisering fram till död, oavsett orsak. Vid databrytpunkten 8 januari 2024, var median OS inte uppnådd i någon av behandlingsgrupperna. Hasardkvoten var 0,57 ([95% KI 0,39, 0,83]; p<0,0016: figur 3) till förmån för behandling med radiokemoterapi i tillägg till pembrolizumab. Resultaten baseras på 43 händelser (14,5%) i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen och 73 händelser (23,9%) i placebo och radiokemoterapi-gruppen.

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för OS över tid (månader) för subgruppen patienter med stadium III-IVA i KEYNOTE-A18.



Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Förkortningar: CCRT: Samtidig radiokemoterapi. Databrytpunkt 8 januari 2024.

Hälsorelaterad livskvalitet i KEYNOTE-A18

Förändring från baslinjevärdet i global livskvalitet (QoL) och fysisk funktion enligt EORTC QLQ-C30[3]:s skala för allmänt hälsotillstånd/livskvalitet samt delskalan för fysisk funktion var ett sekundärt utfallsmått i KEYNOTE-A18. Andelen patienter som fyllt i enkäten var likvärdig i båda behandlingsgrupperna vid studiens start. Vid vecka 36 var andelen patienter som svarat på enkäten fortfarande lika mellan behandlingsgrupperna. Analysen av EQ-5D-5L[4] visade inga kliniskt betydelsefulla skillnader i livskvalitet mellan de som fick pembrolizumab i tillägg till radiokemterapi och de som fick placebo i tillägg till radiokemoterapi. Förändringar i självskattade hälsopoäng (VAS-skalan[5]) från start till vecka 36 var också likartade mellan grupperna (6,47 respektive 7,02) [9].

Biverkningar

Biverkningar i KEYNOTE-A18

Vid första interimanalysen med databrytpunkt 9 januari 2023, i KEYNOTE-A18 var säkerhetsprofilen för behandling med pembrolizumab i tillägg till radiokemoterapi i stort sett i linje med de välkända säkerhetsprofilerna för cisplatinbaserad radiokemoterapi eller pembrolizumab som enskild behandling. Inga nya säkerhetsrisker identifierades. Förekomsten av biverkningar (99,4% i pembrolizumab + radiokemoterapi-gruppen jämfört med 99,2% i placebogruppen) och behandlingsrelaterade biverkningar (96,0% i båda grupperna) var likartade. Andelen biverkningar som ledde till dödsfall (0,4% i båda grupperna) och behandlingsrelaterade biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts (15,3% i pembrolizumab och radiokemoterapigruppen jämfört med 12,6% i placebogruppen) var också liknande.

Vid den andra interimanalysen med databrytpunkten 8 januari 2024 fortsatte säkerhetsprofilen för behandling med pembrolizumab i tillägg till radiokemoterapi att vara i linje med

[3] EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0
[4] EQ-5D-5L är ett standardiserat hälsoformulär som används för att mäta en persons hälsorelaterade livskvalitet, oavsett sjukdom eller diagnos.
[5] VAS-skalan, eller Visuell Analog Skala, är ett enkelt och kraftfullt verktyg för att mäta subjektiva upplevelser – särskilt smärta, hälsa, välbefinnande eller andra känslomässiga tillstånd.

observationerna från första interimanalysen, trots cirka 12 månaders ytterligare uppföljning (tabell 3). Inga nya biverkningar av särskilt intresse (AEOSI) som är specifika för indikationen identifierades när pembrolizumab gavs samtidigt med radiokemoterapi. Typen och svårighetsgraden av observerade AEOSI i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen var i stort sett förenliga med den välkända säkerhetsprofilen för pembrolizumab som monoterapi. Som förväntat var den totala förekomsten av AEOSI högre (≥5 procentenheters skillnad) i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen jämfört med placebo och radiokemoterapi-gruppen (32,6% respektive 11,7%). De vanligaste rapporterade AEOSI-kategorierna var hypotyreos (19,1%) och hypertyreos (11,4%) i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen och hypotyreos i placebo och radiokemoterapi-gruppen. De flesta biverkningar av särskilt intresse (AEOSI) i båda grupperna var lindriga till måttliga (grad 1–2), icke-allvarliga och ledde inte till att studiedrogen behövde avslutas. Typen och svårighetsgraden av AEOSI i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen stämde överens med den välkända säkerhetsprofilen för pembrolizumab som monoterapi. Vid tidpunkten för databrytpunkten hade majoriteten av AEOSI i pembrolizumab och radiokemoterapi-gruppen antingen gått över (39,5%), gått över med kvarstående besvär (1,2%) eller var på väg att gå över (22,1%). Inga dödsfall inträffade till följd av AEOSI.

Tabell 3. Sammanfattning av biverkningar för alla patienter i KEYNOTE-A18

	Pembrolizumab + radiokemoterapi (n=528)	**Placebo + radiokemoterapi (n=530)**
Patienter i populationen, n (%)		
med ≥1 AE	528 (100)	526 (99,2)
med inga AE	0 (0,0)	4 (0,8)
med Grad 3–5 AE	413 (78,2)	371 (70,0)
med TRAE	512 (97,0)	513 (96,8)
med Grad 3–5 TRAE	365 (69,1)	325 (61,3)
med SAE	172 (32,6)	151 (28,5)
med allvarliga TRAE	102 (19,3)	71 (13,4)
som avled till följd av TRAE	2 (0,4)	2 (0,4)
som avbröt till följd av TRAE	99 (18,8)	69 (13,0)

Förkortningar: AE: biverkningar: SAE: allvarliga biverkningar: TRAE: behandlingsrelaterade biverkningar. Databrytpunkt 8 januari 2024.

Biverkningar enligt FASS

Säkerheten för pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller radiokemoterapi har utvärderats i kliniska studier omfattande 6 334 patienter med olika tumörtyper som fick 200 mg, 2 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt av pembrolizumab var tredje vecka. I denna patientpopulation var de mest frekvent förekommande biverkningarna illamående (52%), anemi (51%), trötthet (36%), diarré (35%), förstoppning (32%), kräkningar (28%), sänkt antal neutrofiler (27%) och nedsatt aptit (27%). För patienter med cervixcancer var incidensen 77 procent för kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller utan bevacizumab, eller i kombination med radiokemoterapi) och 71 procent för kemoterapi med eller utan bevacizumab eller enbart radiokemoterapi [7].

TLV:s diskussion

Marknadsgodkännandet för pembrolizumab som tillägg till radiokemoterapi för patienter med högrisk lokalt avancerad livmoderhalscancer baseras på en dubbelblindad, placebokontrollerad internationell, multicenter, fas III-studie, KEYNOTE-A18. Studien inkluderade 1060 patienter med lokalt avancerad cervixcancer med stadium IB2-IIB och III-IVA enligt FIGO 2014 som inte tidigare fått definitiv kirurgi, strålning eller systemisk behandling för sin sjukdom. EMA:s vetenskapliga kommitté (CHMP[6]) konstaterade att patienter med cervixcancer i stadium III–IVA enligt FIGO 2014 uppvisade den mest uttalade, robusta och kliniskt betydelsefulla behandlingsnyttan i KEYNOTE-A18-studien. Mot bakgrund av detta begränsades den godkända indikationen till just denna patientgrupp i EMA:s beslut [8].

[6] CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; EMA:s vetenskapliga kommitté

Idag stadieindelas livmoderhalscancer enligt FIGO-systemet från 2018. Även om FIGO 2018:s stadieindelning redan fanns tillgänglig vid studiestart, motiverades användningen av den tidigare versionen av FIGO 2014 med att en jämförelse av resultat baserat på sjukdomsutbredning och tumörstorlek hos patienter med lymfkörtelmetastaser inte hade varit möjlig enligt FIGO 2018. Trots vissa justeringar i klassifikationen, bedömde EMA att resultaten som redovisas i KEYNOTE-A18 är överförbara till dagens kliniska praxis [8].

Livmoderhalscancer har kopplats till överuttryck av PD-L1 [10, 11] och enligt TLV:s kliniska expert är det väldigt få patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer som inte uttrycker PD-L1. Enligt TLV:s kliniska expert utförs inga rutinmässiga testningar för PD-L1-status initialt på patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer. I KEYNOTE-A18 inkluderades patienter oavsett PD-L1-status. PD-L1-positiva patienter utgjorde 94,3 procent av alla patienter som ingick i studien. Vid den andra interimanalysen var HR för OS 0,66 (95% KI 0,49, 0,89) för PD-L1-positiva patienter och 1,06 (95% KI 0,26, 4,29) för PD-L1-negativa patienter. Eftersom antalet PD-L1-negativa patienter är litet kunde CHMP inte dra säkra slutsatser om behandlingens effekt för den gruppen. Därför ansågs det inte rimligt att begränsa användningen av läkemedlet baserat på PD-L1-status. Eftersom PD-L1-negativa tumörer är ovanliga vid denna sjukdom, bedöms det ha låg klinisk nytta att behandla patienter utifrån PD-L1-uttryck. Dessutom menar TLV:s kliniska expert att det inte är praktiskt att vänta på biomarkörsanalys, eftersom behandlingen måste starta inom strikta tidsramar enligt det standardiserade vårdförloppet för livmoderhalscancer.

Patienter med högrisk lokalt avancerad livmoderhalscancer upplever ofta betydande sjukdomsrelaterade symtom, och de behandlingar som används idag är förknippade med biverkningar som ytterligare påverkar välbefinnandet [12, 13]. I KEYNOTE-A18 uppmättes patientrapporterade utfallsmått som sekundära effektmått. Analyser av patientrapporterade utfallsmått visade att tilläggsbehandling med pembrolizumab inte har någon negativ påverkan på patienternas livskvalitet.

I KEYNOTE-A18 var PFS och OS statistiskt signifikant längre för patienter med livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014 som erhöll behandling med tillägg av pembrolizumab jämfört med patienter som behandlades utan tillägg av pembrolizumab. Dock var varken median PFS eller median OS uppnådd för dessa patienter vid tidpunkten för analysen, vilket innebär att mer än hälften av patienterna fortfarande är i livet och är progressionsfria i båda behandlingsgrupperna. Att median PFS och OS inte är uppnådda men ändå statistiskt signifikanta tyder på att behandlingen med tillägg av pembrolizumab har en tidig och fördelaktig effekt jämfört med behandling utan tillägg av pembrolizumab. Dock behövs en längre uppföljning för att fullt förstå pembrolizumabs långsiktiga nytta. Bland de som behandlades för återfall i KEYNOTE-A18 fick betydligt färre patienter i kontrollarmen efterföljande behandling med Keytruda jämfört med svensk klinisk praxis. För patienter som inte tidigare behandlats med Keytruda är det standardbehandling att få Keytruda vid återfall eller metastaser. Ifall en högre andel patienter erhåller Keytruda vid progression kan det innebära att den faktiska skillnaden i överlevnad mellan Keytruda i tillägg till radiokemoterapi och inget tillägg till radiokemoterapi är mindre än vad som uppmätts i KEYNOTE-A18.

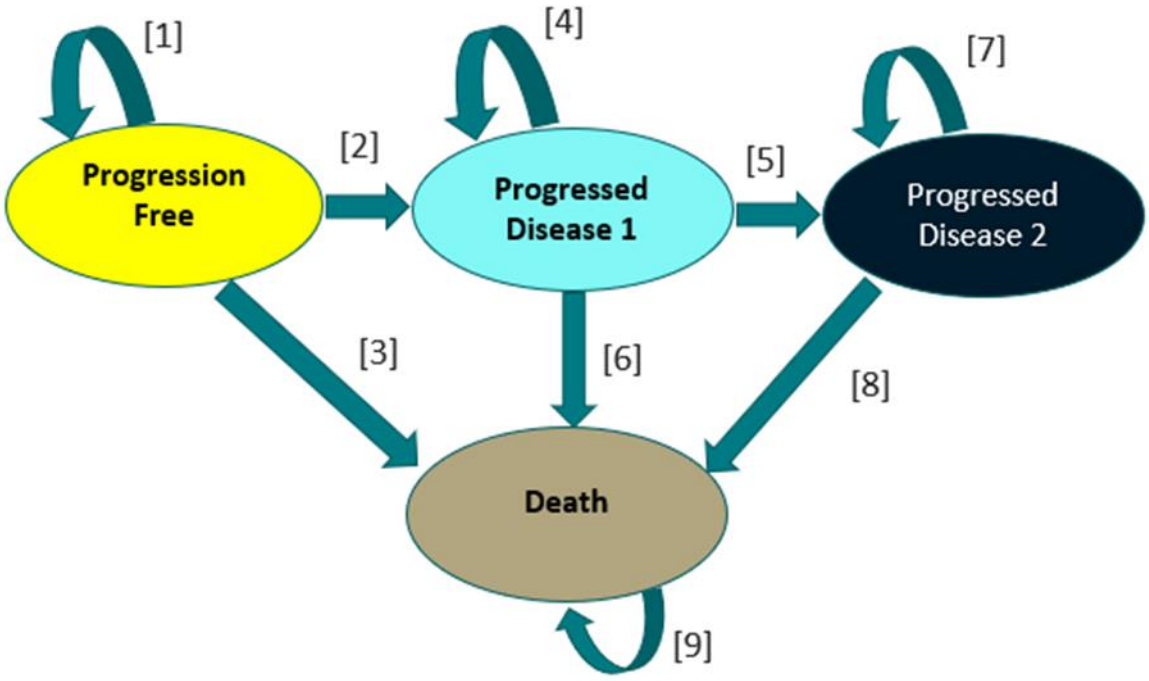
TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på EMA:s utvärdering, att pembrolizumab i tillägg till radiokemoterapi har en effektfördel jämfört med inget tillägg till radiokemoterapi hos patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014. TLV bedömer att osäkerheten avseende den relativa effekten är medelhög. TLV anser att det föreligger osäkerheter avseende storleken på den relativa effekten samt Keytrudas långsiktiga effekt.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har analyserat indikationens kostnadseffektivitet med en modell som består av fyra hälsotillstånd: progressionsfri på första behandling (Keytruda+radiokemoterapi eller endast radiokemoterapi), progression på första behandling, progression på efterföljande behandling och död (figur 4). Övergångarna mellan tillstånden modelleras med överlevnadskurvor, exempelvis från progressionsfri till progression på första behandling eller från progression på första behandling till progression på efterföljande behandling. Någon direkt modellering av total överlevnad görs inte, vilket annars är vanligt vid modellering av kostnadseffektivitet av cancerbehandlingar. Modellerad total överlevnad erhålls genom att summera [3], [6] och [8].

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell.



Patientens ålder vid behandlingsstart är i modellen 50 år, vilket motsvarar medelvärdet från KEYNOTE-A18.

Analysen omfattar patientens livstid.

TLV:s bedömning: Varken modellens hälsotillstånd eller patientens ålder möter några invändningar från TLV. Att total överlevnad inte modelleras direkt med överlevnadskurvan från KEYNOTE-A18 gör att validering av modellens resultat mot denna är viktig (se avsnitt 7.2.1).

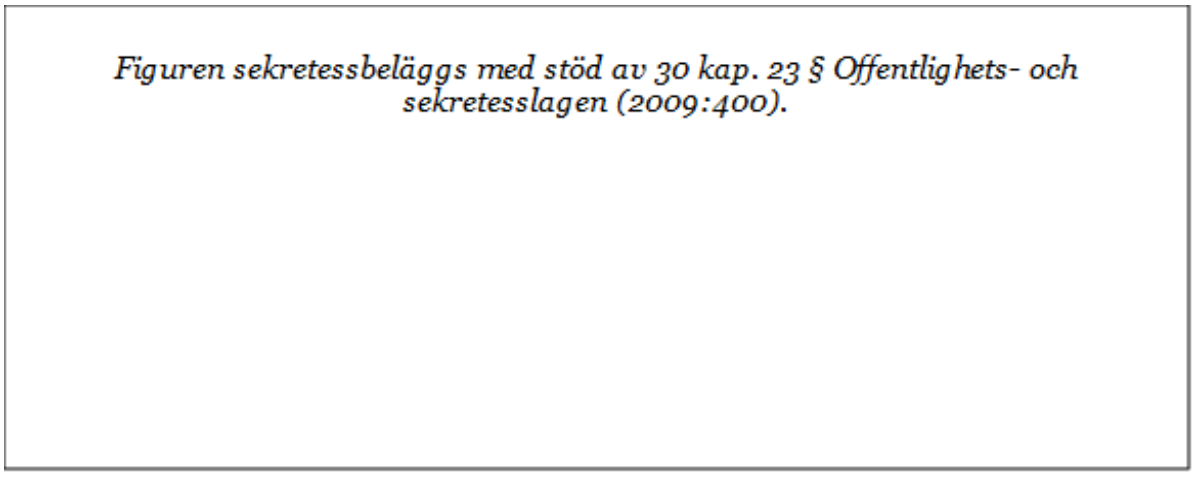
7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Data över tid till progression, vilket är liktydigt med progressionsfri överlevnad där data är censurerade vid dödsfall, används för att modellera övergång från progressionsfri till progression på första behandling ([2] i figur 4 ovan). Data är hämtade från KEYNOTE-A18. Övergångssannolikheten varierar från tidpunkt till tidpunkt och styrs av den modellerade tid-till-progressionskurvan som extrapoleras parametriskt. Progressionsfri överlevnad modelleras från KEYNOTE-A18 och extrapoleras parametriskt. Tid till progression minus tid till

progressionsfri överlevnad motsvarar vid varje tidpunkt andelen som dör när de är progressionsfria ([3] i figur 4).

Figur 5. Kaplan-Meierestimat från KEYNOTE-A18 och företagets modellering av progressionsfri överlevnad.



Övergång från progression på första behandling till progression på efterföljande behandling (PD1 till PD2, [5] i figur 4) modellerar företaget med data från en annan studie, KEYNOTE-826, som godkännandet av Keytrudas andra cervixindikation baserades på [10]. Anledningen till det tillvägagångssättet är att det i jämförelsearmen i KEYNOTE-A18 är betydligt färre som får efterföljande behandling med Keytruda jämfört med svensk klinisk praxis. Indikationen i studie KEYNOTE-826 avser Keytruda i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab för behandling av kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 1 enligt metoden CPS[7], det vill säga en senare linje än den som nu är föremål för utvärdering. Data över progressionsfri överlevnad för Keytrudaarmen och jämförelsearmen (kemoterapi) i den studien används i den utsträckning patienterna i nuvarande hälsoekonomiska utvärdering antas få Keytruda efter progression. Andelen som antas få Keytruda som efterföljande behandling baseras på uttalande från kliniska experter som företaget varit i kontakt med och stöds av TLV:s kliniska expert. Andelarna är [-] procent för de i jämförelsearmen och [-] procent för de i Keytrudaarmen. Förenklat kan modelleringen beskrivas som att för [-] procent i kontrollarmen baseras modelleringen på data från Keytruda-armen i KEYNOTE-826 och för [-] procent i kontrollarmen baseras modelleringen på data från kontrollarmen i KEYNOTE-826.

Vid modellering av PD1 till död ([6] i figur 4) används progressionsfri överlevnad från KEYNOTE-826 som extrapoleras parametriskt och subtraheras från tid till progression från samma studie. På samma sätt som ovan baseras effekten på andelen som antas få Keytruda som efterföljande behandling.

Från PD2 till död antas att överlevnaden i båda armarna följer standardbehandling i KEYNOTE-826 vad avser överlevnad efter progression.

Nästan alla ovan beskrivna modelleringar äger det gemensamt att de extrapoleras med [----------] fördelning. [----------] är den fördelning som i nästan samtliga fall har bäst statistisk passform under Kaplan-Meierperioden. Den är dock inte kliniskt rimlig på grund av för lång överlevnad och företaget väljer i de flesta fall den extrapoleringsfördelning som har näst bäst statistisk passform, det vill säga [----------].

[7] CPS: combined positive score; ett mått som används för att kvantifiera uttrycket av PD-L1.

TLV:s diskussion

Modellering av progressionsfri överlevnad
Företaget antar att effekten av tillägg av Keytruda på progressionsfri överlevnad är i princip lika stor efter behandlingstiden som under behandling, under hela modellens tidshorisont. Detta ifrågasätter TLV med tanke på att behandling med Keytruda vid denna indikation är begränsad till högst två år. Det finns på grund av begränsade studiedata inget i underlaget som tyder på en efterföljande effekt. TLV gör en analys där skillnaden i sannolikhet för att få en progressionshändelse börjar avta vid år två och sannolikheten för att progrediera är lika stor vid år tre. Känslighetsanalys görs också med motsvarande antagande från år tre till år fyra.

Modellering av tid till död
Det finns ingen direkt modellering av tid från behandlingsstart till död i modellen. Däremot finns implicita OS-kurvor genom modellering av tid till död från flera olika tillstånd (se figur 6 nedan), vilket är beskrivet ovan. De implicita OS-kurvorna är dock som framgår nedan inte i linje med Kaplan-Meierkurvorna från KEYNOTE-A18.

Figur 6. Företagets modellering av total överlevnad.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Jämförelsearmens lägre Kaplan-Meier-estimat i förhållande till modellen skulle kunna förklaras med att andelen av de progredierade som i KEYNOTE-A18 fick efterföljande behandling med Keytruda var 11 procent i Keytrudaarmen och 16 procent i placeboarmen. Andelen i svensk klinisk praxis som kan förväntas få behandling med Keytruda är betydligt högre för patienter som inte har fått Keytruda i första linjen. Det är standardbehandling att få Keytruda vid återfall eller metastaser. Att den modellerade kurvan för Keytruda-armen är något ovanför KM-estimaten kan däremot inte förklaras av skillnader i efterföljande behandling mellan KEYNOTE-A18 och svensk klinisk praxis.

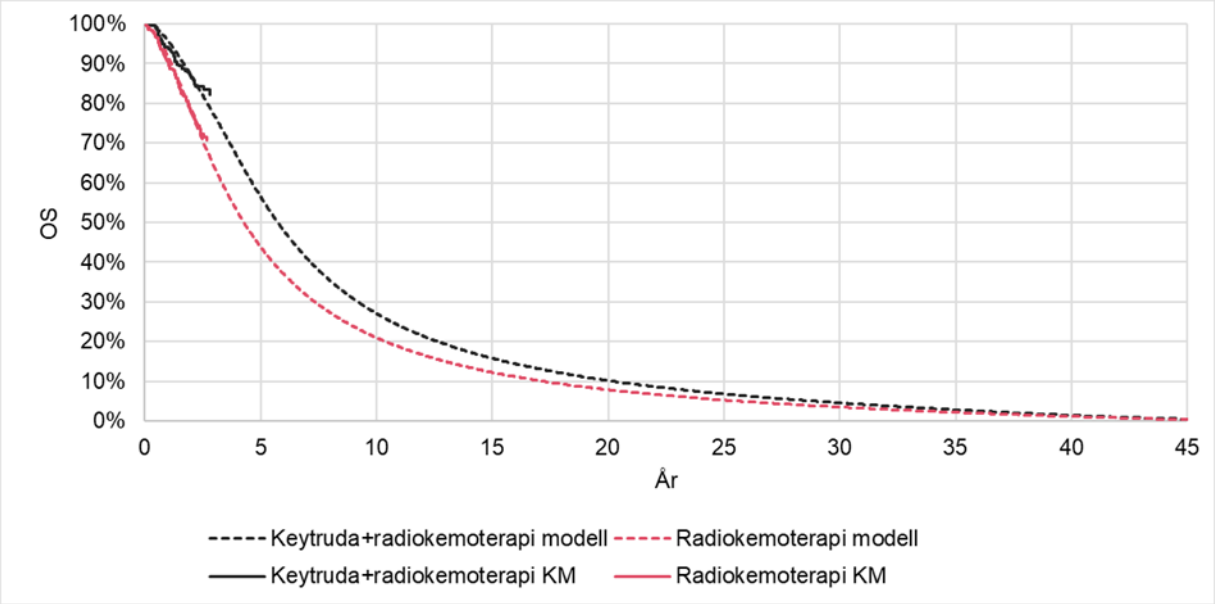
Att effektfördelen för Keytruda-armen bör minska över tid faller sig rimligt då patienter som inte får Keytruda i första linjen, i stor utsträckning erhåller en livsförlängande behandling med Keytruda som efterföljande behandling. Så är dock inte fallet i företagets modellerade resultat förrän efter över 15 år.

I företagets grundscenario är modellerad överlevnad vid år fem [--] procent i jämförelsearmen. Enligt en abstract (artikelsammanfattning) som företaget har försett TLV med är femårsöverlevnaden ungefär 40 procent för patienter med livmoderhalscancer i FIGO stadium III och 20

procent för de patienter med stadium IV [14]. Samma resultat presenteras i Vårdprogrammet [2]. Utifrån detta förefaller modellerad överlevnad vara hög.

TLV väljer att justera den hälsoekonomiska modellen så att modellerad total överlevnad är i nivå med Kaplan-Meier-estimaten från KEYNOTE-A18, till skillnad från företagets grundscenario i figur 6. Detta görs genom att använda KEYNOTE-A18 vid modellering av effekt av efterföljande behandling och inte KEYNOTE-826. Baksidan av det är att i klinisk verklighet och i modellens kostnadssida är andelen i jämförelsearmen som får efterföljande behandling med Keytruda mycket högre än i KEYNOTE-A18. Jämförelsearmen är därför sannolikt underskattad i TLV:s grundscenario. Dessutom innebär ovanstående justering att patienter i Keytrudaarmen får en längre överlevnad efter progression än patienter i kontrollarmen. Studiedata i KEYNOTE-A18 visade dock ingen skillnad i levnadsår efter progression. Detta kombinerat med att betydligt färre patienter i jämförelsearmen i KEYNOTE-A18 fick Keytruda i senare linje jämfört med svensk klinisk praxis talar för att överlevnaden efter progression borde vara längre i jämförelsearmen. För att modelleringen ska avspegla detta ändrar TLV extrapoleringen av överlevnad efter progression i Keytrudaarmen till Weibullfördelning, vilket ger kortare överlevnad efter progression. Total överlevnad blir därmed enligt figur 7. Femårsöverlevnad för jämförelsearmen är med detta mer i nivå med den som presenteras i Vårdprogrammet och i det abstract som företaget har skickat till TLV.

Figur 7. Total överlevnad med TLV:s antaganden.



TLV:s bedömning: Med tanke på de ovan beskrivna problemen med företagets hälsoekonomiska modell gör TLV ett antal alternativa antaganden som beskrivs ovan och listas i 8.2.1.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I KEYNOTE-A18 inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D-5L. Data inhämtades upp till behandlingsstopp men högst ett år. Företaget använder dessa nyttovikter för progressionsfri [----] och progression på första behandling [----]. Ingen skillnad görs mellan behandlingsarmarna.

Inga uppgifter finns på hälsorelaterad livskvalitet efter andra progression från KEYNOTE-A18. I stället använder företaget försämringen i hälsorelaterad livskvalitet efter progression i studien KEYNOTE-826, eftersom patienter vid randomisering i den studien hade fått tidigare behandling. Det motsvarar en nyttovikt om [---].

Avdrag i hälsorelaterad livskvalitet görs för biverkningar och korrigering för att patienterna blir äldre. Båda dessa faktorer har relativt liten inverkan på kostnadseffektivitetsanalysen.

TLV:s diskussion
Enligt TLV:s kliniska expert är den hälsorelaterade livskvaliteten i allmänhet mycket god vid första linjens behandling. Vidare menar experten att det är rimligt med stor skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan progressionsfritt och progredierat tillstånd.

TLV:s bedömning: De relativt stora skillnaderna i hälsorelaterad livskvalitet beroende på om patienten är i progressionsfritt eller progredierat hälsotillstånd är motiverade. TLV använder samma livskvalitetsvikter som i företagets analys.

7.3 Kostnader

7.3.1 Läkemedelskostnader

Kostnaden för en injektionsflaska av Keytruda, 100 mg (25 mg/ml, 4 ml) i denna utvärdering är 33 520 kr. Med en administrering om antingen två flaskor var tredje vecka (fem första cyklerna) eller fyra flaskor var sjätte vecka (ytterligare femton cykler) innebär det en kostnad per månad om 97 000 kronor. Det finns ett nationellt sekretessbelagt avtal om Keytruda som reducerar kostnaden, vilket innebär att läkemedelskostnaden för Keytruda överdrivs och följaktligen överdrivs även kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

Kemoterapi i form av cisplatin har en mycket liten läkemedelskostnad.

Behandlingslängden i KEYNOTE-A18 och företagets modellering av Keytrudas behandlingslängd framgår av figuren nedan.

Figur 8. Företagets modellering av behandlingslängd.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Kostnader för efterföljande behandling utgår i företagets modell från en omfattning som är bedömd av en av företaget tillfrågad klinisk expert. I analysen antas att [-] procent av de som inledde behandling med kemoradioterapi får Keytruda efter progression medan [-] procent av de som fick Keytruda tillsammans med kemoradioterapi i första linjen även får Keytruda i andra linjen. I KEYNOTE- A18 var det dock relativt få som fick Keytruda efter progression.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnadsposterna under denna rubrik har företaget hämtat från Södra sjukvårdsregionens prislista för år 2024. TLV har uppdaterat till 2025.

Administreringskostnaden är 7 287 kronor per administrering. Det är samma för Keytruda och cisplatin.

För extern strålbehandling används kostnaden 70 738 kronor och för brachyterapi 19 287 kronor.

Företaget har, med stöd av klinisk expert, estimerat omfattning av olika vårdinsatser för patienter med livmoderhalscancer. Varken för omfattning eller skillnad i val av vårdinsatser görs någon skillnad om patienten behandlas med Keytruda eller bara med radiokemoterapi.

Tabell 4. Omfattning och kostnader för vårdinsatser enligt företagets uppskattningar, kr

	Progressionsfri		Progression på första behandling		Progression på efterföljande behandling		Kostnad per gång, kr
	Andel patienter	Antal per vecka	Andel patienter	Antal per vecka	Andel patienter	Antal per vecka	
Datortomografi, buk och bäcken	0%	na	100%	0,25	100%	0,25	2 784
PET/datortomografi	100%	0,5	0%	na	0%	na	16 362
Datortomografi, thorax	100%	0,5	0%	na	0%	na	2 113
Magnetkamera, buk och bäcken	100%	0,5	0%	na	0%	na	5 386
Smärtstillande läkemedel	100%	0,5	0%	na	0%	na	14
Onkologbesök	100%	0,5	100%	0,25	100%	0,25	3 171
Gynekologbesök	90%	1	0%	na	0%	na	1 957
Rehab	80%	1	0%	na	0%	na	1 957

na=non applicable

TLV:s bedömning: Företagets modellering av behandlingslängd för Keytruda framstår som märklig. Något behov av modellering av behandlingslängd utöver Kaplan-Meierestimat torde inte finnas, eftersom behandlingslängden är kortare än uppföljningstiden. Modelleringen avviker kraftigt från Kaplan-Meierestimaten (se figur 8). Om modelleringen innebär en över- eller underskattning av behandlingskostnaden för Keytruda är dock svårt att säga.

Kostnaderna för vårdinsatserna utöver läkemedel har mycket liten betydelse för kostnadseffektivitetsanalysen.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Ålder vid behandlingsstart är 50 år.
- Effektskillnad i första linjen enligt data från KEYNOTE-A18.
- Effektskillnad i senare linjer enligt data från KEYNOTE-826.
- Tid till progression och progressionsfri överlevnad modelleras från Kaplan-Meierestimat och extrapoleras över tid.
- Död är modellerat som skillnaden mellan tid till progression och progressionsfri överlevnad.
- Data över hälsorelaterad livskvalitet är från KEYNOTE-A18, förutom för andra progression där data är från KEYNOTE-826.
- [--] procent av de som inledde behandling med radiokemoterapi får Keytruda efter progression medan [--] procent av de som fick Keytruda tillsammans med radiokemoterapi i första linjen även får Keytruda i andra linjen.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Keytruda+radiokemoterapi	**Radiokemoterapi**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande behandling	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande administreringskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	2 412 277	1 212 515	1 199 762
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	10,85	5,68	5,17
Levnadsår (odiskonterade)	12,68	8,54	4,14
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,44	5,36	**2,08**
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**575 683**

Läkemedelskostnaden för Keytruda är den största kostnaden både i Keytrudaarmen och i radiokemoterapiarmen. Att vunna progressionsfria levnadsår med Keytruda är fler än vunna totala levnadsår betyder att tiden efter progression är längre för de som inte behandlas med Keytruda i första linjen. Det är en rimlig slutsats eftersom det är klinisk praxis idag att ge Keytruda i andra linjens behandling. Data från KEYNOTE-A18 visar att överlevnaden efter progression i den studien var lika mellan de två behandlingsarmarna. I klinisk praxis är det betydligt fler som får den livsförlängande medicinen Keytruda om man inte har fått den i första linjen. Det leder till slutsatsen att överlevnaden efter progression är längre i den behandlingsarm som endast får radiokemoterapi i första linjen, vilket stämmer med företagets modellering.

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Skillnaden mellan behandlingsarmarna vad gäller sannolikhet för att få en progressionshändelse börjar avta vid år två. Vid år tre är sannolikheten att progrediera lika stor.
- Effektskillnad i senare linje enligt KEYNOTE-A18.
- Extrapolering av tid till progression på efterföljande behandling och progressionsfri överlevnad på efterföljande behandling enligt Weibullfördelning för Keytruda+radiokemoterapiarmen och enligt log-logistisk fördelning för Radiokemoterapiarmen.

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Keytruda+radiokemoterapi	**Radiokemoterapi**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande behandling	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande administreringskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	2 342 296	1 116 649	1 225 647
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	7,30	5,68	1,61
Levnadsår (odiskonterade)	8,74	7,22	1,52
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,69	4,71	**0,98**
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**1 245 966**

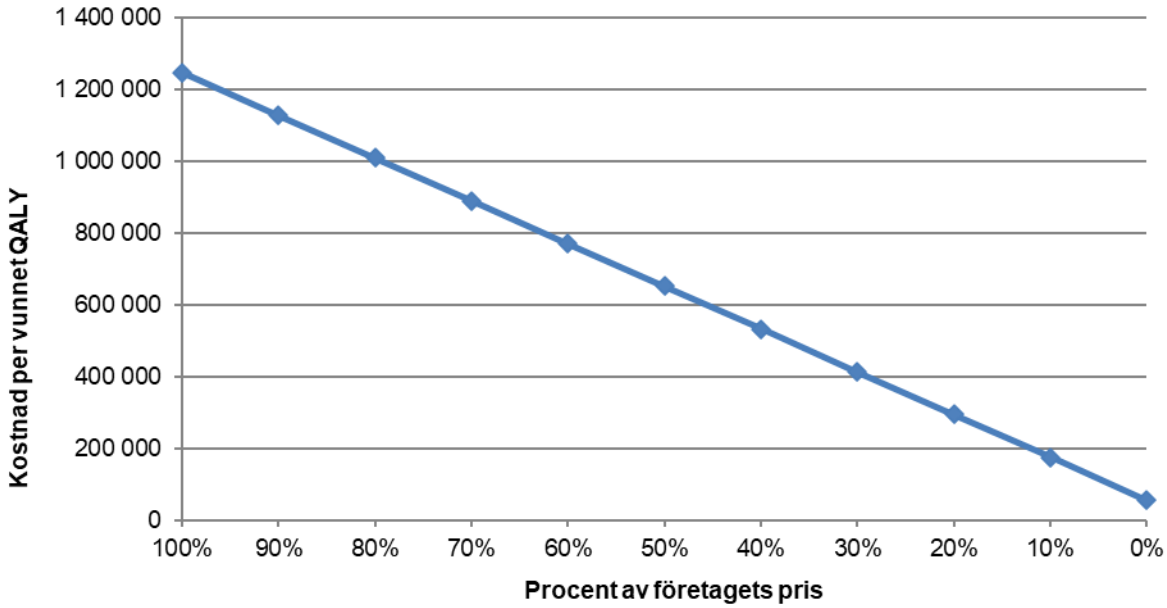
8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 7. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**	**OS i bilaga B2**
Grundscenario		1 342 396	0,98	1 225 647	1
Effektduration för tid till progression och progressionsfri överlevnad (Effekt startar att avta vid år 2. Lika effekt vid år 3.)	Effekt startar att avta vid år 3. Lika effekt vid år 4.	1 223 405	1,23	996 391	2
Modellering av tid till nästa progression och överlevnad efter progression (Enligt KEYNOTE-A18)	Enligt KEYNOTE-826	1 226 035	0,64	1 912 211	3
	Enligt KEYNOTE-826 och effekt startar att avta vid år 3. Lika effekt vid år 4.	1 222 677	0,88	1 392 327	4

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 9. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	*Hög*	Efterföljande behandling med Keytruda för patienter som inledningsvis endast fick radiokemoterapi är mycket lägre i den kliniska studien än i svensk klinisk praxis.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Relativ effekt	*Hög*	På grund av det som nämnts under förra punkten är komparatorarmen underskattad under den tid som det finns Kaplan-Meier-estimat. I vilken utsträckning är svårt att veta.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	*Hög*	

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Behandling med tillägg av Keytruda resulterar i KEYNOTE-A18 i en statistiskt signifikant förlängning av både den progressionsfria överlevnaden och totala överlevnaden jämfört med behandling med enbart radiokemoterapi för patienter som inte fått definitiv behandling tidigare. TLV har med dessa resultat och antaganden om effekt efter att det inte finns data från KEYNOTE-A18 modellerat en kostnad per vunnet QALY om 1 250 000 kronor.

Den beräknade kostnaden per vunnet QALY kan dock vara underskattad på grund av att i jämförelsearmen gavs efterföljande behandling med Keytruda i betydligt mindre utsträckning än vad som är svensk klinisk praxis.

Kostnaden per vunnet QALY är beräknad utifrån offentliga priser. Keytruda har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Med anledning av detta har TLV utfört analyser vid olika prisnivåer.

9 Referenser

[1] Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Livmoderhalscancerprevention 2025-06-03 Version: 5.0," 2025. Accessed: 2025-06-14. [Online]. Available: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/vardprogram/nationellt-vardprogram-cervixcancerprevention.pdf

[2] Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Livmoderhals- och vaginalcancer," Accessed: 2025-06-14. [Online]. Available: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhals-och-vaginalcancer/vardprogram/

[3] Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention_Analys. Accessed: 2025-06-14. [Online]. Available: https://nkcx.se/index.htm.

[4] R. K. Sturk. "Cervixcancer, vaginalcancer." Accessed: 2025-06-14. [Online https://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/cervixcancer-livmoderhalscancer-vaginalcancer/

[5] Cancerfonden. "Livmoderhalscancer (cervixcancer)." Accessed: 2025-06-14. [Online]. Available: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/livmoderhalscancer

[6] Lindahl G. "Cervixcancer." https://www.internetmedicin.se/obstetrik-och-gynekologi/cervixcancer

[7] FASS. "Produktresumé - Keytruda."

[8] EMA, "Assessment report - Keytruda," 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[9] L. Randall *et al.*, "Patient-reported outcomes from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study of pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy in participants with high-risk locally advanced cervical cancer," *Gynecol Oncol,* vol. 199, pp. 88-95, Aug 2025, doi: 10.1016/j.ygyno.2025.06.003.

[10] N. Colombo *et al.*, "Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer," *N Engl J Med,* vol. 385, no. 20, pp. 1856-1867, Nov 11 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2112435.

[11] E. K. Enwere *et al.*, "Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer," *Mod Pathol,* vol. 30, no. 4, pp. 577-586, Apr 2017, doi: 10.1038/modpathol.2016.221.

[12] N. Thapa *et al.*, "Impact of cervical cancer on quality of life of women in Hubei, China," *Sci Rep,* vol. 8, no. 1, p. 11993, Aug 10 2018, doi: 10.1038/s41598-018-30506-6.

[13] N. Dahiya *et al.*, "Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemoradiotherapy," *Asian Pac J Cancer Prev,* vol. 17, no. 7, pp. 3095-9, 2016. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509935.

[14] A. J. Huang and K. E. Huang, "Overall survival trends for cervical cancer in the modern era: A U.S.A. population based analysis.," presented at the Journal of Clinical Oncology, May 16, 2019, 2019, 15 suppl. [Online]. Available: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17024.

10 Bilagor

Bilaga 1. Baslinjekarakteristika för patienter med livmoderhalscancer i stadium III-IVA enligt FIGO 2014.

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Geographic Region 2						
North America	14	(4.7)	17	(5.6)	31	(5.2)
Western Europe	52	(17.6)	55	(18.0)	107	(17.8)
Rest of the World	230	(77.7)	233	(76.4)	463	(77.0)
Age Group (Years)						
< 65	254	(85.8)	248	(81.3)	502	(83.5)
65 - 74	37	(12.5)	54	(17.7)	91	(15.1)
75 - 84	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
85+	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline ECOG						
0	194	(65.5)	212	(69.5)	406	(67.6)
1	102	(34.5)	93	(30.5)	195	(32.4)
FIGO 2014 Stage at Screening						
III to IVA	296	(100.0)	305	(100.0)	601	(100.0)
Presence of Lymph Node						
Positive Pelvic and/or Para-Aortic	213	(72.0)	212	(69.5)	425	(70.7)
No Positive Pelvic nor Para-Aortic	83	(28.0)	93	(30.5)	176	(29.3)
Histology Subtype						
Non-squamous	52	(17.6)	47	(15.4)	99	(16.5)
Squamous	244	(82.4)	258	(84.6)	502	(83.5)
Planned Type of EBRT						
IMRT or VMAT	255	(86.1)	264	(86.6)	519	(86.4)
non-IMRT and non-VMAT	41	(13.9)	41	(13.4)	82	(13.6)
Planned Total Radiationtherapy Dose per (EQ2D)						
< 70 Gy	32	(10.8)	29	(9.5)	61	(10.1)
>= 70 Gy	264	(89.2)	276	(90.5)	540	(89.9)
PD-L1 Status						
CPS<1	14	(4.7)	20	(6.6)	34	(5.7)
CPS>=1	278	(93.9)	281	(92.1)	559	(93.0)
Missing	4	(1.4)	4	(1.3)	8	(1.3)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight (kg)						
Participants with data	296		305		601	
Mean	62.9		63.3		63.1	
SD	14.9		15.5		15.2	
SE	0.9		0.9		0.6	
Median	60.2		60.0		60.0	
Range	36.0 to 126.0		39.3 to 139.0		36.0 to 139.0	
Body Surface Area (m^2)						
Participants with data	296		305		601	
Mean	1.6		1.7		1.7	
SD	0.2		0.2		0.2	
SE	0.0		0.0		0.0	
Median	1.6		1.6		1.6	
Range	1.2 to 2.4		1.2 to 2.6		1.2 to 2.6	
Duration of Current Disease Stage (Days)[a]						
Participants with data	296		305		601	
Mean	60.9		61.4		61.2	
SE	3.3		2.9		2.2	
Median	44.0		48.0		47.0	
Range	5.0 to 532.0		2.0 to 470.0		2.0 to 532.0	

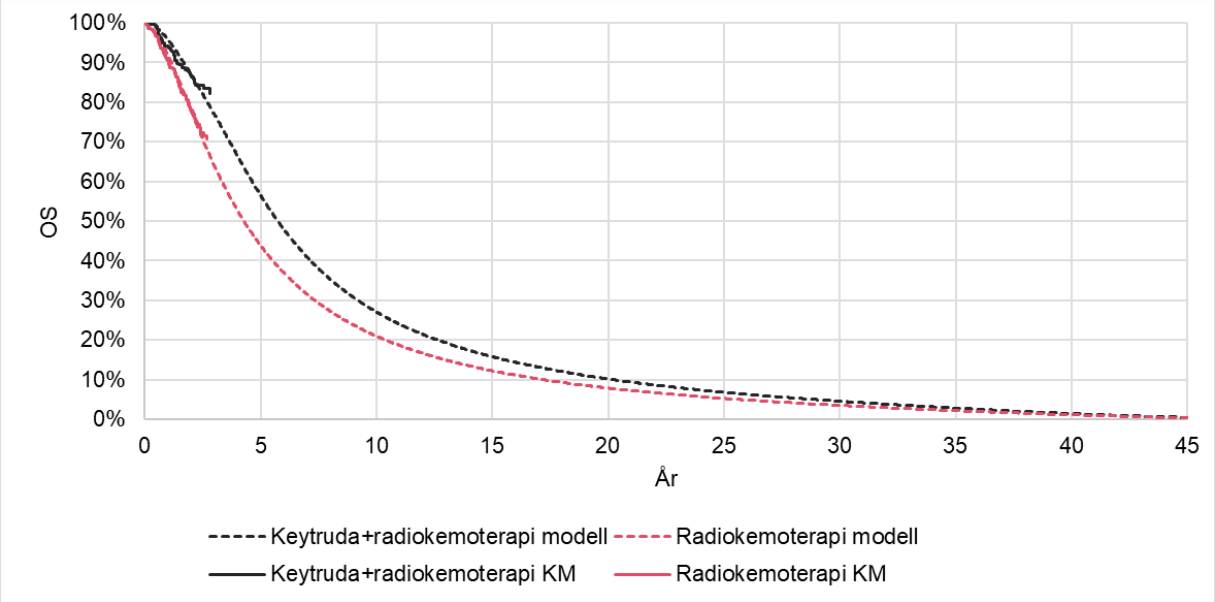
SD=Standard deviation; SE=Standard error.

a: Defined as the number of days between the date of diagnosis of the current disease stage and the date of randomization. Diagnosis of current disease stage is defined as the stage of disease at the time of trial enrollment.

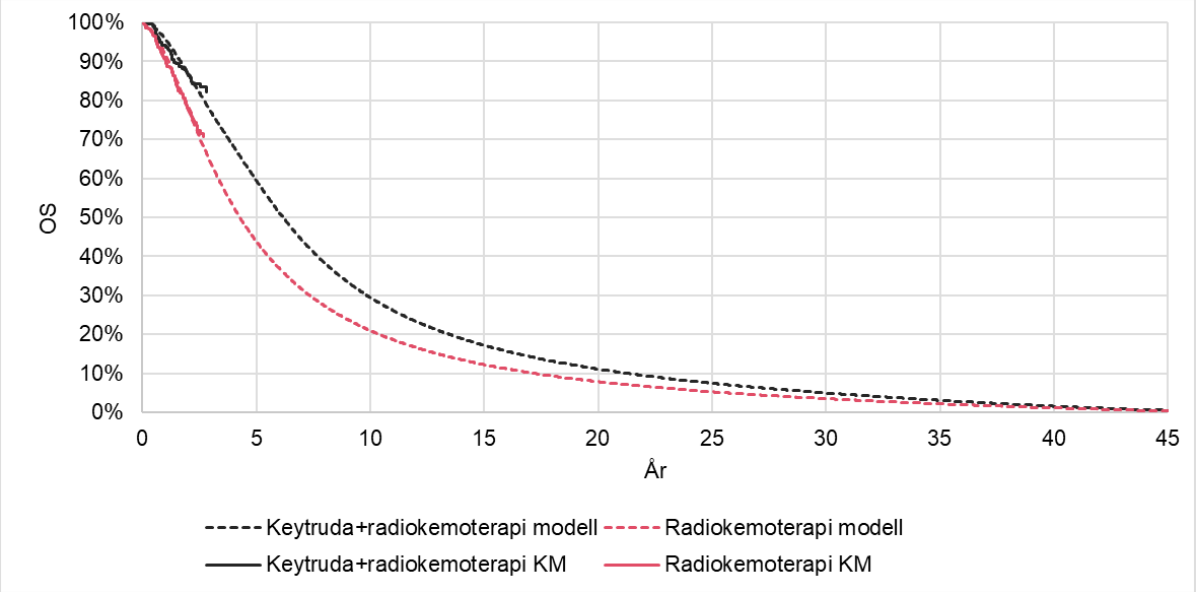
Database Cutoff Date: 08JAN2024

Bilaga 2. Total överlevnad vid olika antaganden

Figur B2:1 OS-modellering med TLV:s grundscenario



Figur B2:2 OS-modellering med TLV:s grundscenario men i stället för avtagande effekt mellan år 2 och 3 så avtar effekten för tid till progression och progressionsfri överlevnad mellan år 3 och 4.



B2:3 OS-modellering där tid till andra progression och överlevnad efter progression baseras på KEYNOTE-826 samt att avtagande effekt för tid till progression och progressionsfri överlevnad sker mellan år 2 och 3.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur B2:4 OS-modellering där tid till andra progression och överlevnad efter progression baseras på KEYNOTE-826 samt att avtagande effekt för tid till progression och progressionsfri överlevnad sker mellan år 3 och 4.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).