

Underlag för beslut i landstingen

Keytruda (pembrolizumab)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, 50 mg

Begränsad utvärdering

Utvärderad indikation

Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi

Datum för expediering av underlag: 2017-09-04

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: Olof Mogard (hälsoekonom), Konstantin Macheridis (hälsoekonom) och Hanna Zirath (medicinsk utredare)

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Diarienummer: 395/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
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 tidigare behandlats med platinabaserad kemo-terapi.
- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög.
- Pembrolizumab är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celledöd-1” (PD-1) och ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancer-celler.
- TLV bedömer att vinflunin är jämförelsealternativet till Keytruda.
- Effekt och säkerhet av Keytruda har utvärderats i en randomiserad öppen fas 3-studie, Keynote-045, i jämförelse mot prövarens val av kemoterapi med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin.
- I studien visade Keytruda en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med kemoterapi, 10,3 månader i median mot 7,4 månader i median, med hazardkvoten 0,70
- Ingen signifikant skillnad i median PFS gavs av Keytruda jämfört med kemoterapi.
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med Keytruda vid andra indikationer.
- Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 540 000 kronor. TLV har gjort bedömningen att det finns osäkerheter kring överlevnad och behandlingslängd.
- TLV har inte granskat företagets modell i detalj i denna begränsade utvärdering.

TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten för Keytruda för tre andra cancerindikationer. NT-rådet (nya terapier) har därför beställt en begränsad utvärdering för den aktuella indikationen urotelcellscancer. 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

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Bakgrund..... | 1 |
| 2 | Medicinskt underlag Keytruda | 1 |
| 2.1 | Urinblåsecancer | 1 |
| 2.2 | Läkemedlet..... | 2 |
| 2.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 3 |
| 2.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 4 |
| 3 | Hälsoekonomi Keytruda..... | 12 |
| 3.1 | Effektmått | 12 |
| 3.2 | Kostnader | 13 |
| 3.3 | Samlad bedömning av de hälsoekonomiska resultaten | 15 |
| 4 | Den etiska plattformen..... | 15 |

1 Bakgrund

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

- Avancerat melanom, icke-resektabelt eller metastaserande, hos vuxna. Dnr: 2100/2014
- Andra linjens behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1¹-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 ≥ 50 % som inte är positiva för mutationer i EGFR² eller ALK³. Dnr: 3331/2016

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 symptom⁴⁻⁵.

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.⁶⁻⁷

¹ Programmed death-ligand 1

² Epidermal growth factor receptor

³ Anaplastic lymphoma kinase

⁴ <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>

⁵ RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

⁶ <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2957>

⁷ <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/urinblasecancer>

Medianöverlevnaden vid metastaserad urinblåsecancer var 6 månader före introduktionen av behandlingsregimer med cytostatika. Med dagens terapi har den förbättrats till cirka 15 månader⁸.

2.2 Läkemedlet

Keytruda, som innehåller substansen pembrolizumab, godkändes av EMA för indikationen avancerat malignt melanom den 17 juli 2015.

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.

Denna utvärdering avser Keytruda som monoterapi för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Ansökan för denna indikation godkändes av Europakommissionen den 24 augusti 2017.

2.2.1 Verkningsmekanism

Keytruda är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celldöd-1” (PD-1). Härigenom blockeras dess interaktion med 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 celldelning och utsöndring av cytokiner, och genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Pembrolizumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

2.2.2 Dosering/administrering

Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare 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.

⁸ RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av urotelcellscancer från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

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 cisplatin-baserad kombinationscytostatikabehandling med antingen gemcitabin/cisplatin (GC), metotrexan/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-carboplatin, singel gemcitabin alternativt fördela dosen cisplatin på två dagar för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Som andra linjens behandling rekommenderas vinflunin. Vinflunin är det enda läkemedel som är registrerat för andra linjens behandling i Europa i dag. Registreringsstudien där man jämförde vinflunin och bästa möjliga omvårdnad med enbart bästa möjliga omvårdnad visade en överlevnadsvinst på 2,3 månader till fördel för vinflunin. 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.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att vinflunin är ett relevant jämförelsealternativ för patienter i andra linjen.

Företaget har i den kliniska studien Keynote-045 jämfört behandling med Keytruda mot prövarens val av kemoterapi bestående av paclitaxel, docetaxel eller vinflunin.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att vinflunin är jämförelsealternativet till Keytruda.

Enligt en klinik som TLV har varit i kontakt med används endast vinflunin för andra linjens behandling av blåscancer och inget annat.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁹ då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet och lindra symptom.

⁹ På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod

Effekt och säkerhet av pembrolizumab, Keytruda, utvärderades i en randomiserad multicenter öppen fas-3 studie, Keynote-045, där patienter med avancerad urotelial cancer som tidigare behandlats med platinumbaserad kemoterapi fick antingen Keytruda eller forskrivarens val av kemoterapi bestående av paclitaxel, docetaxel eller vinflunin.

I studien deltog patienter som var 18 år eller äldre med histologiskt bekräftat avancerad urotelial cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa eller urinrör. Patientens sjukdom hade progredierat efter att tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi för avancerad sjukdom, ≤ två tidigare linjer. Alternativt hade sjukdomen progredierat inom 12 månader efter senast erhållen dos neoadjuvant eller adjuvant terapi för lokaliserad muskelinvasiv sjukdom. Vidare skulle patienterna ha minst en mätbar lesion i enlighet med RECIST¹⁰ version 1.1 och histologiskt skulle tumören främst vara av typen transitional cell. Endast de patienter för vilka man kunde bestämma PD-L1 status i tumörprovet inkluderades i studien. PD-L1 status bestämdes utifrån den procentuella andelen PD-L1 positiva tumör- och infiltrativa immunceller av det totala antalet celler i provet. Ytterligare kriterier var att patienterna skulle ha ECOG status 0, 1 eller 2 där de som hade status 2 inte fick uppfylla en eller fler av de specifika högriskkriterier som gäller vid andra linjens terapi. Patienterna fick inte ha erhållit tidigare behandling riktad mot PD1, PD-L1 eller CTLA-4.

Tabell 1. Bakgrundskaraktistika för ITT populationen i Keynote 045 studien

| | Keynote 045 n = 542 | |
|---|--------------------------|------------------------|
| | Pembrolizumab n = 270 | Kontrollarm n = 272 |
| Ålder (median) | 67,0 | 65,0 |
| <65 år (%) | 38,9 | 46,0 |
| ≥ 65 år | 61,1 | 54,0 |
| Män (%) | 74,1 | 74,3 |
| ECOG PS 0 (%) | 44,1 | 39,0 |
| ECOG PS 1 (%) | 53,0 | 58,1 |
| *En patient hade ECOG PS 3 | 0,7 | 1,5 |
| Hemoglobin (g/l) | | |
| <100 (%) | 16,2 | 15,9 |
| ≥100 (%) | 82,0 | 81,1 |
| Tidigare neoadjuvant behandling (%) | 7,0 | 8,1 |
| Tidigare adjuvant behandling (%) | 4,4 | 11,4 |
| 1 tidigare systemisk behandling (%) | 67,8 | 57,7 |
| ≥2 tidigare systemiska behandlingar (%) | 20,7 | 22,8 |
| Lokalisation: | | |
| Njurbäcken eller urinledare (%) | 13,6 | 14,1 |
| Urinblåsa eller urinrör (%) | 86,0 | 85,9 |
| Levermetastaser (%) | 33,7 | 34,9 |
| Viscerala metastaser (%) | 88,9 | 85,7 |
| Endast lymfkörtlar (%) | 10,7 | 14,0 |
| PD-L1 tumöruttryck (%) | | |
| PD-L1 < 1% | 55,9 | 54,0 |
| PD-L1 ≥ 1% | 40,7 | 44,1 |

¹⁰ Response evaluation criteria in solid tumors

Grupperna stratifierades utifrån förekomst av levermetastaser, hemoglobinkoncentration: < eller > 10 g/dl, tid sedan senast erhållen behandling: <3 månader mot ≥3 månader, samt utifrån ECOG-funktionsstatus: 0 eller 1, mot 2.

Totalt 542 patienter randomiserades 1:1 till att få:

1. Pembrolizumab, 200 mg, via intravenös infusion var tredje vecka i upp till 35 cykler, motsvarande två år. Antal patienter: 270, varav 266 erhöll studiebehandling.
2. Eller förskrivarens val av någon av följande kemoterapiregimer via intravenös infusion var tredje vecka. Antal patienter: 272, varav 255 erhöll studiebehandling.
 - Docetaxel 75 mg/ m². Antal patienter: 84
 - Paclitaxel 175 mg/ m². Antal patienter: 84
 - Vinflunin 320 mg/ m². Antal patienter: 87

Behandlingarna fortsatte enligt det bestämda antalet cykler som nämns ovan, eller tills dess att patientens sjukdom progredierade. Andra anledningar till behandlingsavbrott kunde vara behandlingsrelaterade oacceptabla biverkningar, att patienten återkallade sitt samtycke, eller att den behandlande läkaren valde att avsluta behandlingen.

Radiologisk utvärdering av tumörer enligt RECIST, påbörjades vecka nio och fortsatte sen var sjätte vecka under det första året, och därefter var tolfte vecka. Uppföljning av OS utfördes var tolfte vecka.

Patienter vars sjukdom progredierade kunde fortsätta sin behandling efter prövarens val, förutsatt att de hade ett tillräckligt bra kliniskt allmäntillstånd. Patienter i pembrolizumabgruppen som fick en komplett respons kunde välja att avsluta behandlingen, förutsatt att de erhållit pembrolizumab i åtminstone 24 veckor samt att de fått minst två doser sedan den första bekräftade kompletta responsen.

Patienter i kemoterapigruppen vars sjukdom progredierade kunde korsa över till att få Keytruda om de uppfyllde säkerhetskriterierna. Det fanns dock inga förplanerade crossovers från Keytrudagruppen till kemoterapigruppen.

Primära effektmått var:

- Total överlevnad, overall survival, OS.
Total överlevnad definieras som tiden från randomisering till död oberoende av orsak.
- Progressionsfri överlevnad, progression free survival, PFS.
Progressionsfri överlevnad definieras som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression bedömt enligt RECIST 1.1 kriterierna av oberoende blindade radiologer (blinded independent radiologists, BIRC), eller död oberoende av orsak.

Både OS och PFS utvärderades i hela intention to treat (ITT) populationen, samt i populationen med PD-L1 status ≥10%.

De viktigaste sekundära effektmått var:

- Objektiv responsfrekvens, objective response rate, ORR.

Objektiv responsfrekvens definieras som andelen patienter med bekräftad komplett respons (complete response, CR), samt partiellt respons (partial response, PR). Objektiv responsfrekvens bedöms av BIRC enligt RECIST-1.1 kriterierna.

- Responsduration (duration of response, DOR) för patienter med ORR.

Responsduration definieras som responsens varaktighet från den första bekräftade kompletta eller partiella responsen till progression eller död.

Objektiv responsfrekvens och responsduration utvärderades i hela ITT- populationen, samt i populationen med PD-L1 status $\geq 10\%$

- Säkerhet och tolererbarhet för populationen som erhöll studiebehandling.

Uppföljning

Studien avbröts i samband med den andra interim-analysen eftersom pembrolizumab då uppfyllde den förutbestämda nivån för överlägsenhet, med avseende på OS, jämfört med kontrollgruppen. Studien hade då följts upp i 14,1 månader i median: intervall 9,9-22,1 månader. Totalt 49 patienter, 18,4%, i pembrolizumabgruppen och 3, 1,2%, i kemoterapigruppen fick fortfarande studiebehandling då studien avbröts.

Efterföljande behandling

I pembrolizumabgruppen erhöll 68 patienter i ITT-populationen, 25,2%, efterföljande behandling varav 2 patienter, 0,8%, fick anti-PD-L1 immunterapi. I kemoterapigruppen var motsvarande siffra för efterföljande terapi 91 patienter, 33,5%, varav 33 patienter, 12,9%, fick efterföljande anti-PD-L1 immunterapi (cross-over).

Resultat

Resultat som beskrivs i detta underlag kommer från publicerad data med cut-off 7 september 2016. Uppdaterad data (opublicerad) från cut-off 18 januari 2017 presenteras dessutom för OS, PFS samt DOR.

Total överlevnad, OS

Pembrolizumab visade en statistiskt signifikant ökad totalöverlevnad, OS, jämfört med kemoterapi. Medianöverlevnaden var 10,3 månader för pembrolizumab (95% KI 8,0-11,8) jämfört med 7,4 månader (95% KI 6,1-8,3) för kemoterapigruppen, HR = 0,73; 95% KI 0,59-0,91, p=0,002. Uppdaterad data från cut-off 18 januari 2017 visade HR=0,70, 95% KI 0,57-0,86, p=0,0004 (figur 1).

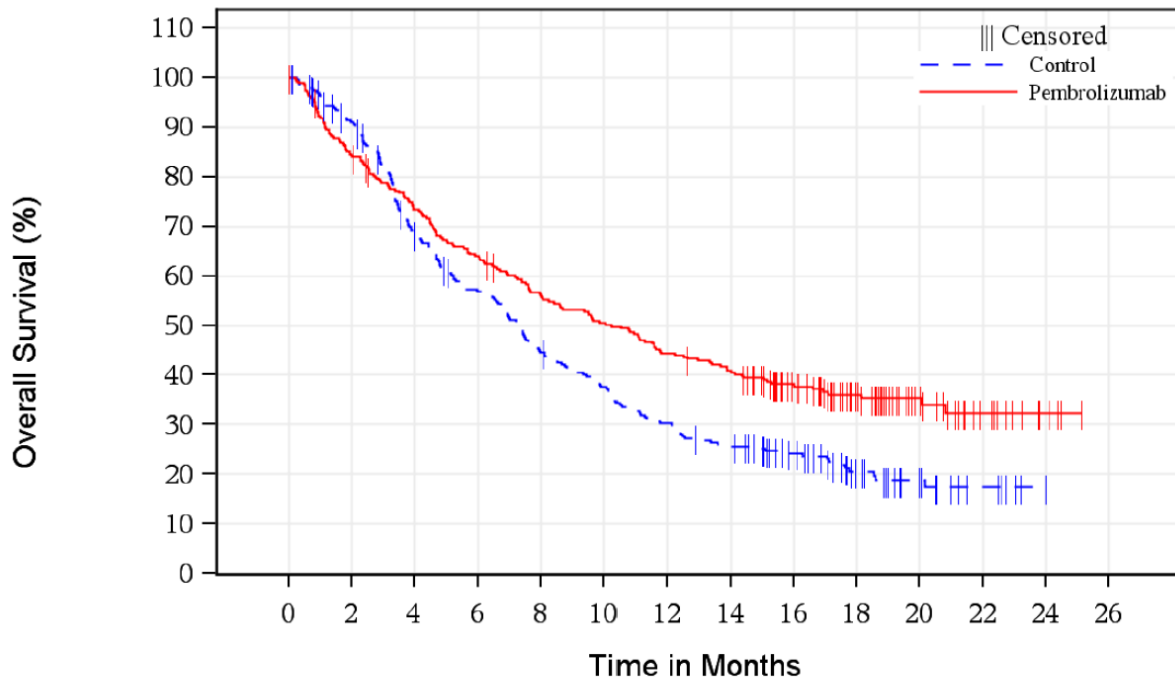
Överlevnadsfördelen som gavs av pembrolizumab var oberoende av vilken typ av kemoterapi som användes som kontroll; paclitaxel: HR = 0,76, 95% KI 0,55-1,04, docetaxel: HR = 0,76, 95% KI 0,55-1,05, och vinflunin: HR = 0,69, 95% KI 0,51-0,94. Uppdaterad data från cut-off 18 januari 2017 visade: paclitaxel: HR=0,77, 95% KI 0,57-1,04, docetaxel: HR=0,74, 95% KI 0,54-1,00, vinflunin: HR=0,63, 95% KI 0,47-0,85.

Andelen patienter som levde vid 12 månader var 44,4% för pembrolizumabgruppen jämfört med 30,2% för kemoterapigruppen (cut-off 18 januari 2017).

För de patienter som hade PD-L1 status $\geq 10\%$ sågs en signifikant ökad totalöverlevnad för pembrolizumabgruppen jämfört med kemoterapigruppen. Medianöverlevnaden var 8,0 månader för pembrolizumab jämfört med 5,2 månader för kemoterapigruppen, HR = 0,57, 95% KI, 0,37-0,88, p=0,005 (data cut off 7 september 2016).

I Figur 1 nedan visas total överlevnad för pembrolizumab jämfört med kemoterapi i Keynote-045-studien, data cut-off 18 januari 2017.

Figur 1. Total överlevnad i ITT- populationen

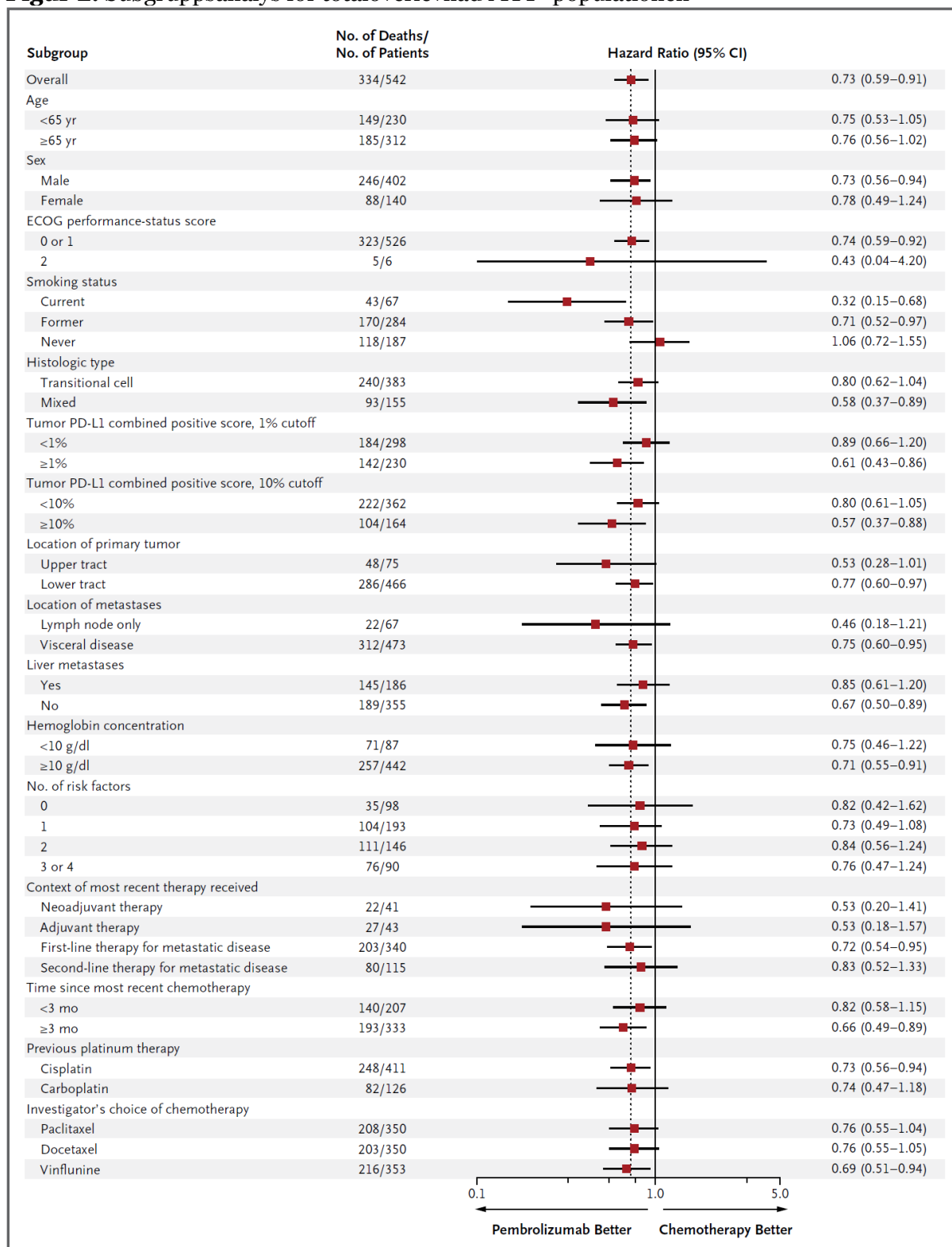


Number of subject at risk

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Control | 272 | 231 | 171 | 139 | 109 | 91 | 73 | 61 | 46 | 26 | 15 | 6 | 1 | 0 |
| Pembrolizumab | 270 | 226 | 194 | 169 | 147 | 132 | 116 | 106 | 79 | 52 | 27 | 12 | 4 | 0 |

I figur 2 nedan presenteras totalöverlevnaden för fördefinierade subgrupper i studien, data cut-off 7 september 2016.

Figur 2. Subgruppsanalys för totalöverlevnad i ITT- populationen



Progressionsfri överlevnad, PFS

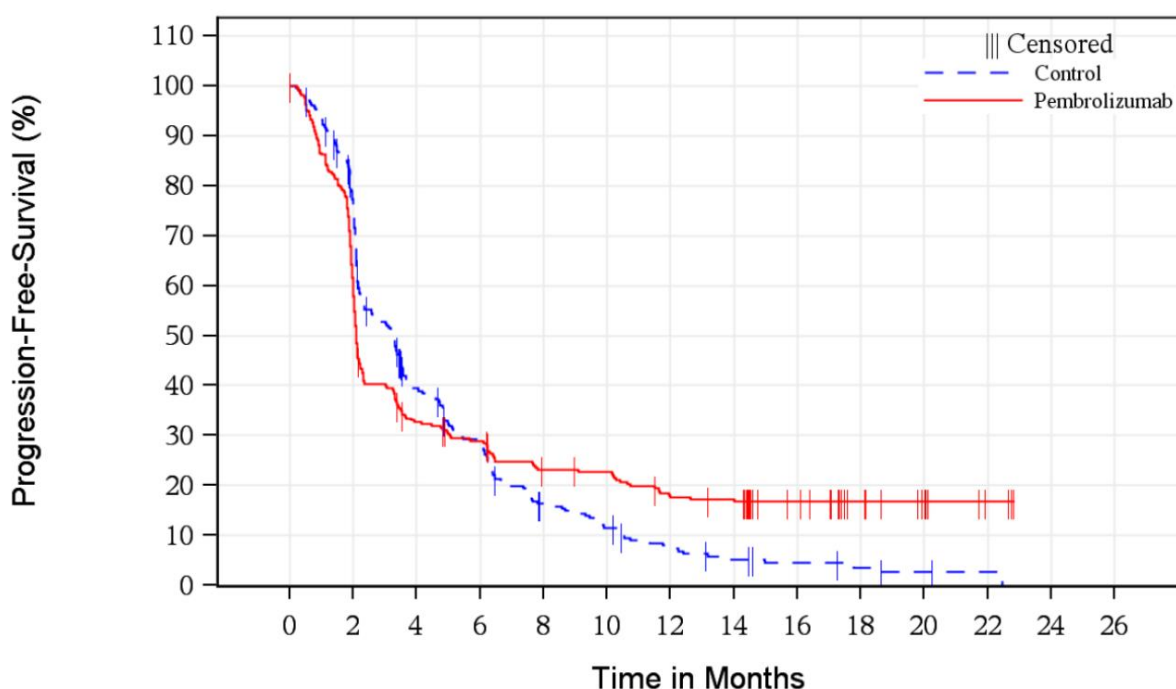
Ingen signifikant skillnad i median PFS gavs av pembrolizumab jämfört med kemoterapi, 2,1 månader, 95% KI 2,0-2,2, mot 3,3 månader i median, 95% KI 2,3-3,5, data cut off januari 2017, HR = 0,96, 95% KI 0,79-1,16, p=0,32 (figur 3).

Andelen patienter som levde och var progressionsfria vid 12 månader var 17,6% för pembrolizumabgruppen jämfört med 7,9% för kemoterapigruppen. Vid 18 månader var 16,8% jämfört med 3,5% progressionsfria (data cut-off 18 januari 2017).

För de patienter som hade PD-L1 status $\geq 10\%$ sågs ingen signifikant skillnad i PFS mellan pembrolizumab och kemoterapi: HR: 0,89, 95% KI, 0,61-1,28, p=0,24.

I Figur 3 nedan visas progressionsfri överlevnad i median för pembrolizumab jämfört med kemoterapi i Keynote 045-studien, data cut-off 18 januari 2017.

Figur 3. Progressionsfri överlevnad i ITT populationen



Number of subject at risk

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Control | 272 | 190 | 91 | 64 | 34 | 24 | 15 | 9 | 6 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Pembrolizumab | 270 | 165 | 85 | 73 | 56 | 54 | 41 | 39 | 24 | 13 | 8 | 3 | 0 | 0 |

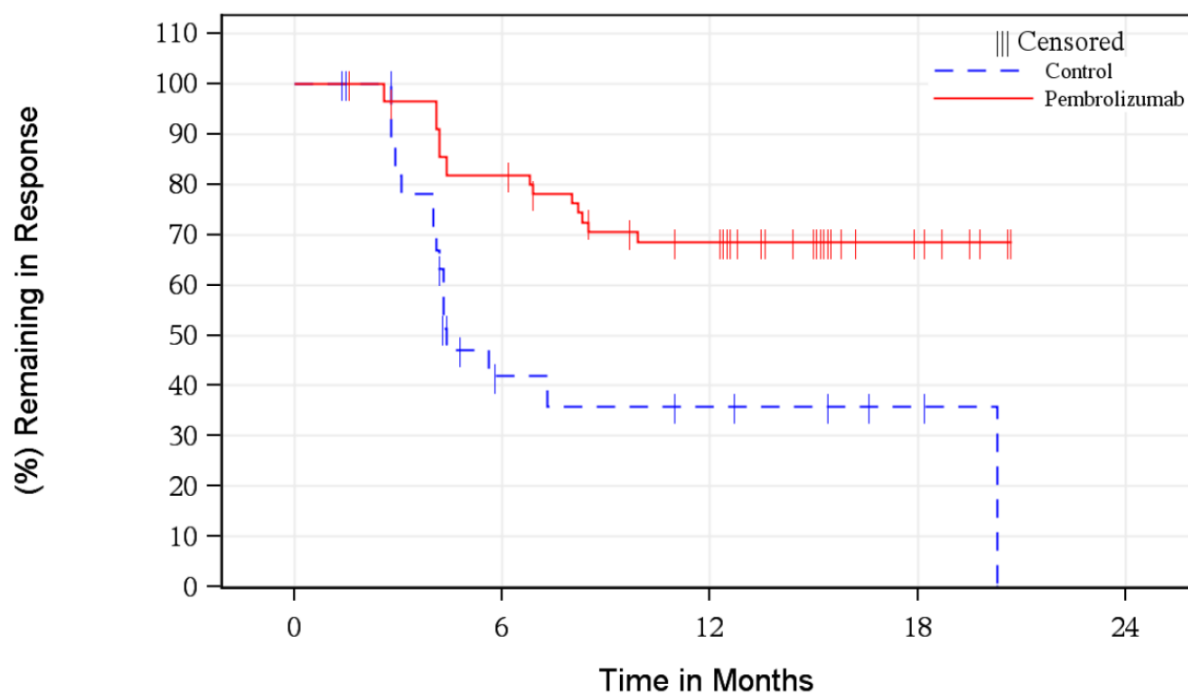
Objektiv responsfrekvens, tid till respons samt responsduration

En signifikant bättre prävarbedömd objektiv responsfrekvens, uppmätt av oberoende prövare, sågs hos patienter som erhöll pembrolizumab, 21,1 %, 95% KI, 16,4-26,5, jämfört med kemoterapigruppen, 11,4 %, 95% KI, 7,9-15,8, p = 0,001.

Tiden till behandlingssvar var 2,1 månader i median för båda grupper. Behandlingssvarets responsduration hade inte uppnåtts i pembrolizumabgruppen vid studiens uppföljning, data cut-off 18 januari 2017: intervall 1,6+ till 20,7+ månader (figur 4). För kemoterapiarmen låg responsduration på 4,3 månader i median: intervall 1,4+ till 20,3+ månader. Plustecknet indikerar ett pågående behandlingssvar vid tiden för studiens uppföljning. Resultaten var likartade för gruppen patienter med PD-L1 status $\geq 10\%$.

I figur 4 nedan presenteras responsduration för de patienter som hade en bekräftad respons i Keynote 045-studien, data cut-off 18 januari 2017.

Figur 4. Responsduration för patienter med bekräftad respons i Keynote 045-studien.



Number of subject at risk

| | | | | | |
|---------------|----|----|----|---|---|
| Control | 30 | 7 | 5 | 2 | 0 |
| Pembrolizumab | 57 | 45 | 33 | 7 | 0 |

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerheten för pembrolizumab jämfört med kemoterapi har utvärderats hos 521 patienter med avancerat urotelialcancer som ingick i Keynote-045 studien.

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna i pembrolizumabgruppen var klåda, 19,5%, trötthet, 13,9% samt illamående, 10,9%. I kemoterapigruppen var de vanligaste rapporterade biverkningarna håravfall, 37,6%, illamående, 27,8%, och blodbrist 24,7%.

Keytruda gav totalt sett färre behandlingsrelaterade biverkningar, 60,9%, jämfört med kemoterapi, 90,2%. Behandling med Keytruda innebar även en lägre risk för allvarliga biverkningar av svårighetsgrad ≥ 3 jämfört med kemoterapi, 15% mot 49,4%, samt en lägre risk för studieavbrott till följd av biverkningar, 5,6% mot 11,0%.

Fyra behandlingsrelaterade dödsfall inträffade i både Keytrudagruppen och kemoterapigruppen.

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade studien Keynote-045 att Keytruda gav en statistiskt signifikant längre överlevnad i ITT- populationen jämfört med kemoterapi: 10,3 månader i median mot 7,4 månader i median, med hazardkvoten 0,70, $p=0,0004$ (data cut-off januari 2017).

Ingen skillnad i PFS uppvisades med behandling med Keytruda jämfört med kemoterapi. Keytruda gav dock en högre objektiv responsfrekvens, 21,1% mot 11,4%, samt en längre responsduration hos de patienter med respons.

Kontrollarmen i studien är baserad på poolad data från de tre olika kemoterapiregimerna som användes i Keynote-045 studien, enligt prövarens val. Hazardkvoterna för OS är jämförbara för alla tre kemoterapibehandlingar var för sig jämfört med Keytruda.

Patient- och sjukdomskaraktistika var välbalanserad mellan de två behandlingsarmarna.

Eftersom patienterna kände till vilken behandling de fick finns en osäkerhet i rapporterad livskvalitet.

Företaget uppskattar att ungefär [----] personer per år är aktuella för användning av Keytruda i andra linjens behandling av avancerat urotelial cancer.

Biverkningarna är i linje med tidigare studier med Keytruda vid andra indikationer.

3 Hälsoekonomi Keytruda

Företaget har inkommit med en partitioned-survival-modell¹¹ för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Keytruda med Javlor (vinflunin).

Företagets modell 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. Patienterna har en genomsnittlig startålder på 65,5 år och modellen har en tidshorisont på 15 år.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagets grundscenario hamnar på 535 714 kronor. Företaget antar i sitt grundscenario behandling i maximalt 24 månader. Enligt företagets beräkningar leder behandling med Keytruda till en behandlingsvinst på cirka 1,2 QALYs och innebär en förlängd genomsnittlig överlevnad på 1,7 år.

Vid ett antagande om 22,5 månaders behandling med Keytruda hamnar kostnaden per QALY på cirka 530 000 kronor i företagets grundscenario. Om ingen maximal behandlingstid antas, vilket innebär behandling i enlighet med tillgängliga kurvor som följer patienters behandlingstid¹², hamnar kostnaden per QALY på ungefär 640 000 kronor.

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 antaganden. Resultaten i företagets grundscenario är inte vägledande. TLV presenterar inte ett eget grundscenario.

3.1 Effektmått

De viktigaste effektmåtten i den hälsoekonomiska modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen uppmättes direkt i den kliniska studien KEYNOTE-045 med EQ-5D som mäter livskvalitet i fem dimensioner. Svaren i EQ-5D har i företagets grundscenario viktats samman med brittiska tariffer från Dolan et al (1997)¹³.

Total överlevnad

Företaget använder i sitt grundscenario Kaplan-Meier data (KM-data) fram till vecka 32, där efter används extrapolerad OS-data med en log-logistisk sannolikhetsfördelning för Keytrudarmen och exponentiell fördelning för jämförelsearmen. I KEYNOTE-045 tilläts cross-over och därför har den extrapolerade OS-kurvan för jämförelsearmen justerats för patienter som avbröt behandling med vinflunin¹⁴.

Progressionsfri överlevnad

Företaget använder i sitt grundscenario KM-data för PFS fram till vecka 15 och därefter används extrapolerad PFS-data med Gompertz sannolikhetsfördelning för behandlingsarmen och exponentiell fördelning för jämförelsearmen.

¹¹ Påminner om en Markovmodell, men använder överlevnadsdata (PFS och OS) direkt i modellen.

¹² Time on treatment

¹³ Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. Medical Care 1997; 35(11): 1095-1108.

¹⁴ Den statistiska metoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) användes för att justera för patienter som avbrutit behandling med vinflunin.

TLV:s bedömning:

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. Företaget har som svar till TLV hänvisat till resultat från studierna Keynote-006 och Keynote-001 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 urotelialcancer som denna utvärdering avser. TLV anser dock att en kvarstående immunologisk antitumöreffekt inte är orimlig efter avslutad läkemedelsbehandling, men att det i dagsläget saknas långtidsdata som styrker detta antagande.

Utöver detta medför den metod som företaget använder sig av för att extrapolera den progressionsfria överlevnaden att extrapolerade PFS- och OS-kurvorna korsar varandra (för Keytrudaarmen). Att PFS-kurvan skär OS-kurvan är ett omöjligt scenario som inte går att replikera i den kliniska vardagen. Företaget har därför gjort justeringar där PFS-kurvan hamnar på samma nivå som OS-kurvan där kurvorna korsar varandra (efter cirka 6 år). Mot slutet av modellens tidshorisont (efter 15 år) antas 7 procent överlevande i Keytrudaarmen och samtliga av dessa patienter antas då vara progressionsfria. TLV anser att företagets modellering innebär en osäkerhet och att det är rimligare att använda en modellering där OS och PFS kurvorna inte korsar varandra.

3.2 Kostnader

I företagets modell inkluderas resursutnyttjande som baseras på bedömningar av företagets experter. Enhetskostnader som företaget inkluderar i modellen kommer från svenska prislister¹⁵. Företaget har även inkluderat kostnad för hantering av biverkningar i enlighet med data från studien Keynote-045.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet¹⁶

En injektionsflaska 50 mg Keytruda 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 88 400 kronor. I företagets modell antas 24 månaders behandlingslängd i enlighet med behandling i studien Keynote-045 där patienter behandlades till progression eller till uppkomst av oacceptabel toxicitet, eller som längst i 24 månader.

En injektionsflaska 50 mg Javlor kostar 2 521 kronor (AUP) och en injektionsflaska 250 mg Javlor kostar 12 297 kronor (AUP). Läkemedlet administreras intravenöst var tredje vecka och rekommenderad dos är 320 mg/m². Företaget har antagit en genomsnittlig kroppsytta på 1,85 m² för att beräkna läkemedelskostnad för Javlor. Genomsnittlig läkemedelskostnad för Javlor uppgår till cirka 42 500 kronor per månad enligt företaget. Företaget har antagit att patienter behandlas med Javlor i maximalt 18 veckor, vilket enligt företaget speglar hur patienter inom svensk vård behandlas¹⁷.

Företaget antar i sitt grundscenario att [----] av patienterna som behandlas med Javlor får efterföljande behandling, vilket motsvarar en kombination av gemcitabine och carboplatin. För patienter i Keytrudaarmen [-----].

¹⁵ Södra regionsvårdsnämnden, Regionala priser ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2016, 2017.

¹⁶ Läkemedelspriser från Apoteket AB 2017, URL: www.apoteket.se

¹⁷ Expertbedömning

Tabellen nedan visar läkemedelskostnad och behandlingskostnad (läkemedelskostnad och administrationskostnad) per månad (4 veckor) för Keytruda och Javlor vid olika prisnivåer.

Tabell 1: Läkemedelskostnad för Keytruda och Javlor (vinflunin) vid olika prisnivåer, per månad (4 veckor). Beräkningarna är baserade på listpris för Keytruda och vinflunin.¹⁸

| Procent (%) av listpris | Keytruda | Vinflunin |
|-------------------------|-----------|-----------|
| 100 % | 88 427 kr | 40 312 kr |
| 90 % | 79 584 kr | 36 281 kr |
| 80 % | 70 742 kr | 32 250 kr |
| 70 % | 61 899 kr | 28 218 kr |
| 60 % | 53 056 kr | 24 187 kr |
| 50 % | 44 214 kr | 20 156 kr |
| 40 % | 35 371 kr | 16 125 kr |
| 30% | 26 528 kr | 12 094 kr |
| 20% | 17 685 kr | 8 062 kr |
| 10% | 8 843 kr | 4 031 kr |

Tabell 2: Behandlingskostnad (administrationskostnad + läkemedelskostnad) för Keytruda och Vinflunin vid olika prisnivåer för Keytruda och Javlor, per månad (4 veckor). Beräkningarna är baserade på listpris för Keytruda och vinflunin¹⁸

| Procent (%) av listpris | Keytruda + adm. | Vinflunin + adm. |
|-------------------------|-----------------|------------------|
| 100% | 92 121 kr | 44 006 kr |
| 90% | 83 278 kr | 39 975 kr |
| 80% | 74 436 kr | 35 944 kr |
| 70% | 65 593 kr | 31 912 kr |
| 60% | 56 750 kr | 27 881 kr |
| 50% | 47 908 kr | 23 850 kr |
| 40% | 39 065 kr | 19 819 kr |
| 30% | 30 222 kr | 15 788 kr |
| 20% | 21 379 kr | 11 756 kr |
| 10% | 12 537 kr | 7 725 kr |

TLV:s bedömning:

Enligt den aktuella indikationen för urotelcellscancer kan behandling med Keytruda fortgå fram till progression. I den hälsoekonomiska modellen har man antagit en stoppregel på 2 år baserat på upplägget av den kliniska studien Keynote-045. Eftersom det saknas data från långtidsuppföljning av Keytruda vid urotelcellscancer finns en osäkerhet kring hur länge patienter kommer behandlas med Keytruda 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 progressionsfri överlevnad och total överlevnad. 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.

¹⁸ Keytruda ingår i en nationell upphandling av PD-1 hämmare och eventuella rabatter kopplade till denna har inte tagits i beaktande.

3.3 Samlad bedömning av de hälsoekonomiska resultaten

I företagets grundscenario med en stoppregel för behandling på 24 månader, hamnar kostnaden per QALY på cirka 540 000 kronor. En klinisk studie för Keytruda, Keynote-045, har visat på en behandlingseffekt för Keytruda jämfört med Javlor (vinflunin) vid urotelcellscancer (se avsnitt: 2.5.1 Kliniska studier). TLV bedömer att kostnaden per QALY kan komma att överstiga den som företaget estimerat. Detta beror främst på osäkerheter kring företagets extrapolering av OS och PFS.

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.
