

Underlag för beslut i landstingen

Keytruda (pembrolizumab)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Keytruda som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget 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.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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: Sara Emrooz (medicinsk utredare), Katarina Gerefalk (hälsoekonom)

Kliniska experter: Bengt Bergman, docent och överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg och Anders Vikström, överläkare vid universitetssjukhuset i Linköping, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Merck Sharp & Dohme Ltd. MSD

Diarienummer: 3331/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Utvärderad indikation: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

Utvärderad beredningsform: Detta underlag har baserats på beredningsformen Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, 50 mg. En ny beredning, koncentrat till infusionsvätska, lösning, 25 mg/ml, har godkänts i samband med den nya indikationen. Enligt företaget kommer de båda beredningsformerna ha samma pris per dos. Givet detta är resultaten i nedan analyser applicerbara på båda beredningsformerna för Keytruda.

- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög.
- TLV bedömer att platinumbaserad kemoterapi är relevanta jämförelsealternativ.
- Behandling med Keytruda har i den kliniska studien KEYNOTE-024 jämförts mot behandling med platinabaserad kemoterapibehandling (platinadublett) som ges i första linjen till patienter med NSCLC. I studien gav Keytruda en progressionsfri överlevnad på 10,3 månader i median jämfört med 6,0 månader för jämförelsearmen (platinumbaserad kemoterapi) med en statistiskt signifikant hasardkvot på 0,50. Vid sex månader var den totala överlevnaden för Keytrudagruppen 80,2 % jämfört med 72,4 % för jämförelsealternativet (hasardkvoten 0,60).
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med Keytruda.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten (för utvärderad patientpopulation):
 - Om patienterna behandlas med Keytruda till progression eller om behandlingen sätts ut tidigare.
 - Hur stor effekten är gällande långtidsöverlevnad.
- Priset för Keytruda som används i den hälsoekonomiska modellen är 16 580 kronor per injektionsflaska à 50 mg. Läkemedlet ges i fast dos om 200 mg var tredje vecka och kostnaden per dos blir därmed 66 320 kronor per dos oavsett patientens vikt. Motsvarande viktad kostnad för en behandling kemoterapi är 16 074 kronor, baserat på de platinadubletter som observerats i KEYNOTE-024.
- Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Keytruda jämfört med platinumbaserad kemoterapi vid första linjens behandling av NSCLC bedöms vara ungefär 750 000 kronor om en stoppregel på 24 månader tillämpas. Behandlas istället patienter fram till progression blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,07 miljoner kronor.
- Osäkerheten bedöms vara hög och ligger främst i huruvida patienter behandlas till progression eller om behandlingen avslutas innan progression vid en viss förutbestämd tidpunkt (stoppregel). Det finns även en hög osäkerhet kring effekten av Keytruda bortom de kliniska studierna, samt vilken behandling som ges i andra linjen. Dessa faktorer har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Icke småcellig lungcancer (NSCLC).....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	21
4.1	Företagets grundscenario.....	21
4.2	TLV:s grundscenario	22
4.3	Budgetpåverkan.....	26
4.4	Samlad bedömning av resultaten	26
5	Den etiska plattformen.....	27
6	Referenser.....	28

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort en utvärdering av kostnadseffektiviteten av Keytruda för indikationen avancerat melanom hos vuxna (dnr: 2100/2014) samt för andra linjens behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1¹-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna (dnr: 1166/2016).

Denna utvärdering gäller Keytruda som första linjens behandling av vuxna patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med ett PD-L1 uttryck $\geq 50\%$ som inte är positiva för mutationer i EGFR² eller ALK³.

2 Medicinskt underlag

2.1 Icke småcellig lungcancer (NSCLC)

Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantagna, såväl i Sverige som i större delen av övriga världsliden [1].

Lungcancer delas in i olika undergrupper såsom småcellig lungcancer (small cell lung cancer, SCLC) och icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer NSCLC). NSCLC utgör 80 procent av all lungcancer. NSCLC kan delas upp i subtyperna skivepitelcancer och adenocarcinom [2].

Under 2015 rapporterades 3900 nya fall av lungcancer till det svenska cancerregistret [3]. Lungcancer är den fjärde vanligaste cancerformen och förekommer i ungefär lika stor andel hos kvinnor som hos män. Medianåldern vid insjuknande är kring 69 år. De vanligaste orsakerna till lungcancer är tobaksrökning ensamt eller i kombination med andra faktorer i minst 80 procent av alla fall. Övriga faktorer är bland annat yrkesrelaterade faktorer och allmänna luftföroreningar. De vanligaste symtomen vid diagnos är hosta, blodiga upphostningar, andnöd, trötthet och thoraxsmärta [1].

Prognosen beror på flera kliniska och tumörrelaterade faktorer varav två av de viktigaste är tumörstadium och patientens funktionsstatus. Andra faktorer som påverkar prognosen är kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper[1].

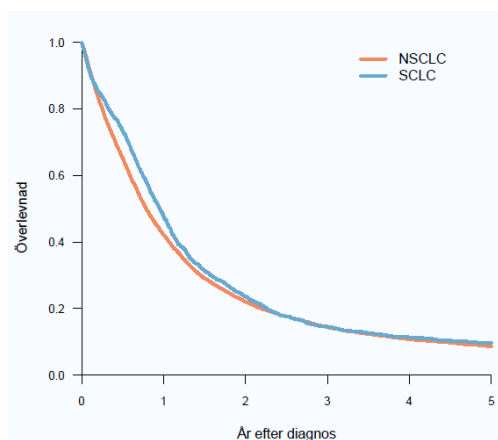
Prognosen för patientgruppen med NSCLC som inte har svarat på första linjens behandling är dålig och behandlingsalternativen är få. Femårsöverlevnaden i gruppen med lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer är mycket låg. Figurerna nedan visar överlevnadsresultat i Sverige från 2002-2014 för patienter med stadium IIIA-IIIIB (inoperabel/lokalt avancerad sjukdom) samt stadium IV (metastaserad sjukdom)[1]:

¹ Programmed death-ligand 1

² Epidermal growth factor receptor

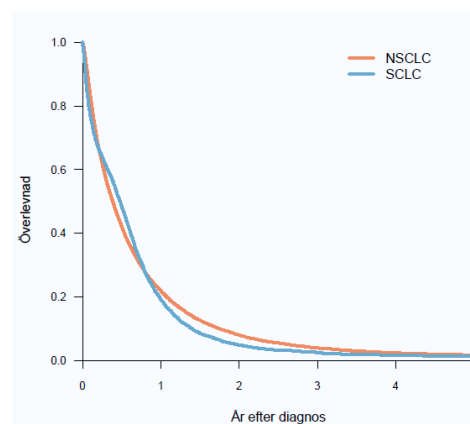
³ Anaplastic lymphoma kinase

Figur 1. Överlevnad för patienter med stadium IIIA-IIIIB, per typ av lungcancer 2002-2014[3]



Antal med risk:					
NSCLC	8063	3400	1732	1009	
	672	470			
SCLC	1638	781	378	215	
	152	117			

Figur 2. Överlevnad för patienter med stadium IV, per typ av lungcancer 2002-2014[3]



Antal med risk:					
NSCLC	14896	3257	1140	497	241
	138				
SCLC	3404	649	160	77	44
	31				

Företaget uppskattar att upp till [-----] patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling med Keytruda vid den aktuella indikationen. TLV:s förståelse, utifrån information från experter, är att cirka 200 patienter kan vara aktuella för behandling med Keytruda vid denna indikation.

2.2 Läkemedlet

Keytruda, som innehåller substansen pembrolizumab, godkändes av EMA i den centrala proceduren den 29 juli 2016 för indikationen lokalt avancerad eller metastaserad PD-L1 positiv icke-småcellig lungcancer, för användning som andra linjens behandling.

Den 17 juli 2015 erhöles EMA-godkännande för indikationen maligt melanom.

Denna utvärdering avser Keytruda som 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. Ansökan för denna indikation skickades till EMA den 26 juli 2016 och fick en positiv opinion den 15 december 2016. EMA godkände Keytruda för denna indikation den 27 januari 2017.

2.2.1 Indikation

Keytruda som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

2.2.2 Verkningsmekanism

Keytruda är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till programmerad celledöd-1 (PD 1)-receptorn och blockerar dess interaktion med liganderna PD L1 och PD L2. PD 1-receptorn är en negativ regulator av T-cellsaktivering som behövs vid kontroll av T-cellsmedierat immunsvaret. Keytruda förstärker T-cellssvaret, inklusive antitumoralt svar, genom att blockera PD 1 från att binda till PD L1 och PD L2, vilka uttrycks på antigenpresenterande celler och kan

uttryckas av tumörceller eller andra celler i tumörens mikromiljö. Därmed ökar immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

2.2.3 Dosering/administrering

Behandling ska initieras och övervakas av specialisläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Behandling av patienter med NSCLC skall baseras på tumörens uttryck av PD L1, påvisat med en validerad metod.

Doering:

Rekommenderad dos av Keytruda är 200 mg fast dos vid NSCLC för patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi. 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 (dvs. en initial, temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initialt tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling till dess att sjukdomsprogress har bekräftats.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsarsenalen vid NSCLC har under senare år utökats med så kallade riktade terapier mot mutationer av receptorgen för epidermal tillväxtfaktor (EGFR) eller translokation av anaplastiskt lymfomkinas ALK [1]. Dessa förändringar ses dock endast hos en mindre andel av patienterna [4]. I övriga fall är kirurgisk resektion, radioterapi och cytostatikabehandling första linjens behandling [1].

Det finns nationella riktlinjer för lungcancervård, utgivna av Socialstyrelsen 2011. Då behandlingen inom cancerområdet snabbt förändras och det finns ett mer nyutgivet nationellt vårdprogram för lungcancer (mars 2015) från Regionalt cancercentrum (RCC) presenteras här endast det senare [1]. Eftersom detta underlag avser Keytruda som första linjens behandling beskrivs nedan endast rekommendationer vid första linjens behandling.

Första linjens behandling av NSCLC

Enligt svenska behandlingsriktlinjer för lungcancer (Nationellt vårdprogram för lungcancer, från mars 2015 (avsnitt 15) [1]) rekommenderas för patienter med metastaserad NSCLC, stadium IV och PS 0-2 som ej kan behandlas med kurativ intention, kemoterapi som etablerad behandlingsprincip och som standardbehandling enligt följande i första linjen:

Platinumbaserad kombinationsbehandling med cis- eller karboplatin tillsammans med tredje generationens cytostatika (vinorelbin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin eller pemetrexed⁴) i fyra cykler i frånvaro av tumörprogression och oacceptabel toxicitet. Hos patienter i PS 0-1 och tolerans för cisplatin bör detta väljas före karboplatin om överlevnadstiden skall optimeras.

Bevacizumab i tillägg till cytostatika kan övervägas hos patienter med adenocarcinom (icke-skivepitelcancer) och PS 0-1. Bevacizumab ges då även som underhållsbehandling till tumörprogression [1].

⁴ endast vid icke skivepitel cancer

Tabell 1. Terapirekommendationer – Icke-småcellig lungcancer [5] [1]

Stadium I-II	Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin
Stadium III- PS 0-2	Radioterapi + konkomitant cisplatinbaserad cytostatikabehandling
Stadium IV – WHO PS 0-1, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: cisplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Ej skivepitelcancer	Tillägg av bevacizumab kan övervägas
WHO PS 2, Ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
PS 0-3, aktiverande EGFR-mutation	Målinriktad terapi, 1:a linjen: erlotinib, gefitinib eller afatinib
ALK positiv	crizotinib
Stadium V, recidiv/progression – PS 0-2	Cytostatikabehandling, 2:a linjen: docetaxel, pemetrexed* eller erlotinib
PS 3-4	Palliativ vård

*Pemetrexed rekommenderas ej vid NSCLC av skivepiteltyp [1].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har i den kliniska studien KEYNOTE-024 jämfört behandling med Keytruda mot platinabaserad kemoterapibehandling (platinadubblätt) som ges till patienter med NSCLC i första linjens behandling. Företaget hänvisar till det nationella vårdprogrammets riktlinjer för behandling av NSCLC [1]. I KEYNOTE-024 har företaget använt sig av en s.k. ”korgbehandling” med flera alternativa kombinationer. De läkemedel som ingår i ”korgen” utgör komparator i det grundscenario som företaget presenterar i sin hälsoekonomiska modell. Företaget motiverar detta tillvägagångssätt med att det saknas nationell konsensus i svensk sjukvård kring vilken kombination som är att föredra samt av det faktum att preparaten i de nationella riktlinjerna är att betrakta som effektmässigt likvärdiga.

Komparatorn i företagets hälsoekonomiska modell består av en korg av platinadubblätter som utgörs av fem kemoterapidubblätter. Företaget presenterar även en känslighetsanalys med ett scenario baserat på en svensk ”korg” med sex dubblätter efter input från företagets kliniska expert. Både fördelningarna presenteras i tabellen nedan.

Tabell 2. Fördelning av platinadubblätter i KEYNOTE-024 respektive Sverige enligt företaget.

Platinabas	3:e generationens cytostatika	KEYNOTE-024	(Företagets) Svensk expert
Karboplatin	Pemetrexed	44,4%	[-----]
Cisplatin	Pemetrexed	23,8%	[-----]
Karboplatin	Gemcitabin	13,2%	[-----]
Cisplatin	Gemcitabin	7,3%	[-----]
Karboplatin	Paklitaxel	11,3%	[-----]
Karboplatin	Vinorelbin	-	[-----]
Cisplatin	Vinorelbin	-	[-----]

Företaget menar att eftersom den begränsade studiepopulationen inte tillåter subgruppsanalyser av effekten mellan olika platinakombinationer, samt det faktum att det inte finns några solida data som stödjer denna skillnad, antar företaget att effekten av platinadubblätter från

KEYNOTE-024 studien reflekterar effekten av platinadubletter i det svenska scenariot, men kostnaderna reflekterar den svenska definierade korgen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att platinabaserade kemoterapi-behandlingar (platinadubletter) är jämförelsealternativet till Keytruda.

Det förekommer regionala olikheter i användningen av olika platinadubletter. TLV bedömer därför att data från KEYNOTE-024 är rimligt representativa gällande användningsfrekvensen av platinadubletter och använder därmed samma fördelning av platinadubletter i sitt grundscenario som i KEYNOTE -024.

Val av platinapreparat:

I KEYNOTE-024 studien har man använt en korg av platinadubletter där karboplatin utgjorde det dominerande platinumpreparatet i kontrollarmen. Enligt rapporten från nationella kvalitetsregistret [3] samt information från experterna är karboplatin även i Sverige det dominerande platinumpreparatet för första linjens behandling av NSCLC patienter. Det nationella vårdprogrammet [1] rekommenderar cisplatin före karboplatin för de patienter som tål det. Emellertid används cisplatin, enligt experterna och det nationella lungcancerregistret, i liten utsträckning i den kliniska verkligheten vilket enligt experten bland annat beror på cisplatinens toxicitet och karboplatis enklare administrering (cisplatin kräver förbehandling av patienterna med vätskedropp för att skydda njurar och urinblåsa).

Det är framför allt för patienter som har ett performance status 0-1 som cisplatin blir aktuellt att använda. Kontraindikationer mot cisplatin, som har mer neurotoxicitet, ototoxicitet och nefrotoxicitet gör att patienter med reducerad hörsel, njurfunktion eller polyneuropatibesvär inte får cisplatin, vilket är en förklaring till den mindre användningen av cisplatin jämfört med karboplatin.

Vidare menar en expert att de subjektiva biverkningar som illamående är större med cisplatin vilket gör att man ofta får växla från cisplatin till karboplatin även i de fall man startat behandling med cisplatin.

Val av tredje generations cytostatika:

Enligt det nationella vårdprogrammet för lungcancer [1] finns det sannolikt inga avgörande skillnader i effekt mellan tredje generationens cytostatika (gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel, docetaxel och pemetrexed) som används i kemoterapi för NSCLC patienter i första linjen på grupp-nivå. Att skillnaden i effekt mellan dessa regimer är marginell, bekräftas även av TLV:s experter. Experterna menar att det är en fördel att man i KEYNOTE-024 använde olika regimer vilket gör att huvudresultatet av studien (pembrolizumab bättre än cytostatika) är mer generaliserbart än om man skulle ha använt en enda regim.

Begränsningar i överförbarheten till svenska förhållanden:

Den vanligaste regimen i Sverige (karboplatin + vinorelbin) har inte använts i studien, vilket enligt en expert möjligen kan medföra en svårighet att översätta resultaten till svenska förhållanden. Samma expert menar att den regimen å andra sidan i jämförande studier har haft likvärdig effekt med till exempel karboplatin + gemcitabin som var en av kontrollregimerna i studien.

Två av företagens ”svenska” platinadubletter (cisplatin/gemcitabin samt cisplatin/vinorelbin) används enligt expert och nationella kvalitetsregistret [3] inte alls eller i mycket liten utsträckning i Sverige.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁵ då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod

Effekt och säkerhet av Keytruda (pembrolizumab) utvärderas i en randomiserad multicenter öppen fas 3 studie (KEYNOTE-024) där patienter med tidigare obehandlad avancerad NSCLC med PD-L1 uttryck i minst 50 % av tumörceller och ingen EGFR-mutation eller ALK-translokation, fick antingen Keytruda (en fast dos på 200 mg var tredje vecka) eller forskrivarens val av platinumbaserad kemoterapi. Byte från kemoterapi till Keytruda (crossover) var tillåtet vid fall med sjukdomsprogression. Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad som utvärderas med BICR⁶. Det sekundära effektmåttet var total överlevnad, objektiv respons rate och säkerhet. De explorativa effektmåtten var responsduration, tid till respons samt patientrapporterad livskvalitet [6].

Patienterna var 18 år eller äldre och var lämpliga som kandidater om de hade histologiskt eller cytologiskt bekräftade stadium IV NSCLC och saknade EGFR-mutationer eller ALK-translokationer, inte fått tidigare systemisk terapi för metastatisk sjukdom, och hade en ECOG⁷ performance status (PS) score 0-1 (på en 5 poängskala där 0 indikerade inga symptom alls och de högre skalorna indikerade ökade funktionsnedsättningar). Vidare skulle patienterna ha minst en mätbar lesion i enlighet med RECIST⁸ version 1.1, en förväntad livslängd på minst 3 månader och ett PD-L1 TPS på $\geq 50\%$ [6].

Patienter exkluderades från studien om de hade fått systemiskt glukokortikoid (exklusive daglig glukokortikoid-ersättningsterapi för behandling av tillstånd såsom binjure- eller hypofysinsufficiens) eller annan immunosuppressiv behandling eller om de hade aktiv hjärnmetastas, aktiv autoimmun sjukdom för vilket de hade fått systemisk behandling under de senaste 2 åren, aktiv interstitiell lungsjukdom eller historia av pneumoni för vilket de hade fått glukokortikoider [6].

Totalt 305 patienter randomiserades (1:1) till att via intravenös infusion antingen få Keytruda, 200 mg fast dos var tredje vecka i 35 cykler (upp till två år) eller forskrivarens val av något av följande 5 platinumbaserad kemoterapi regimer i 4-6 cykler;

Karboplatin + pemetrexed, cisplatin + pemetrexed, karboplatin + gemcitabin, cisplatin + gemcitabin samt karboplatin + paklitaxel.

⁵ På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

⁶ Blinded, independent, central radiologic review.

⁷ Eastern cooperative oncology group

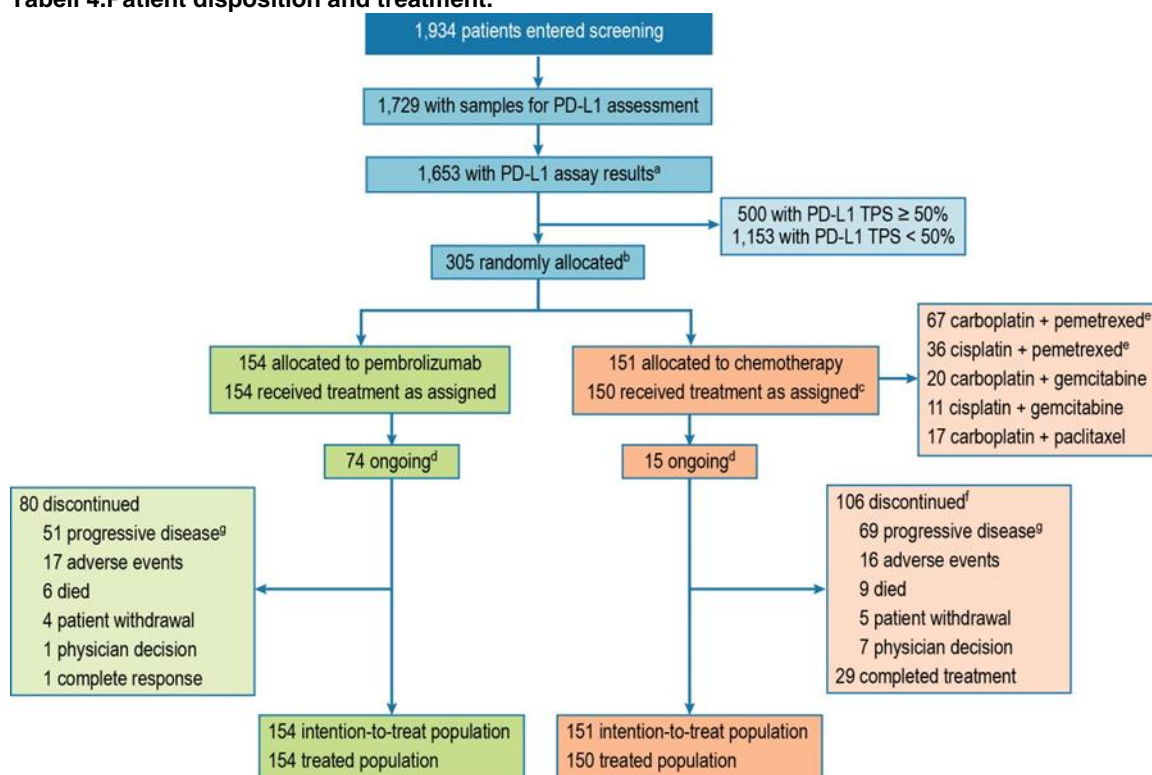
⁸ Response evaluation criteria in solid tumors

Tabell 3. investigator's choice chemotherapy options

Regimen	Therapies	Dose	Frequency	Duration	N (%)
1	Carboplatin	AUC 5 to 6	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	67 (44.4%)
	Pemetrexed	500 mg/m ²	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	
2	Cisplatin	75 mg/m ²	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	36 (23.8%)
	Pemetrexed	500 mg/m ²	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	
3	Carboplatin	AUC 5 to 6	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	20 (13.2%)
	Gemcitabine	1,250 mg/m ²	Days 1 and 8 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	
4	Cisplatin	75 mg/m ²	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	11 (7.3%)
	Gemcitabine	1,250 mg/m ²	Days 1 and 8 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	
5	Carboplatin	AUC 5 to 6	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	17 (11.3%)
	Paclitaxel	200 mg/m ²	Day 1 of every 3-week cycle	4 to 6 cycles	

Kemoterapiregimer som inkluderade pemetrexed var tillåtna bara för patienter som hade icke-skivepitelcancer. Dessa patienter kunde fortsätta att få pemetrexed som underhållsbehandling efter det att kemoterapiregimen var färdig. Den avsedda kemoterapiregimen inklusive användning av pemetrexed underhållsbehandling valdes före patientens randomisering.

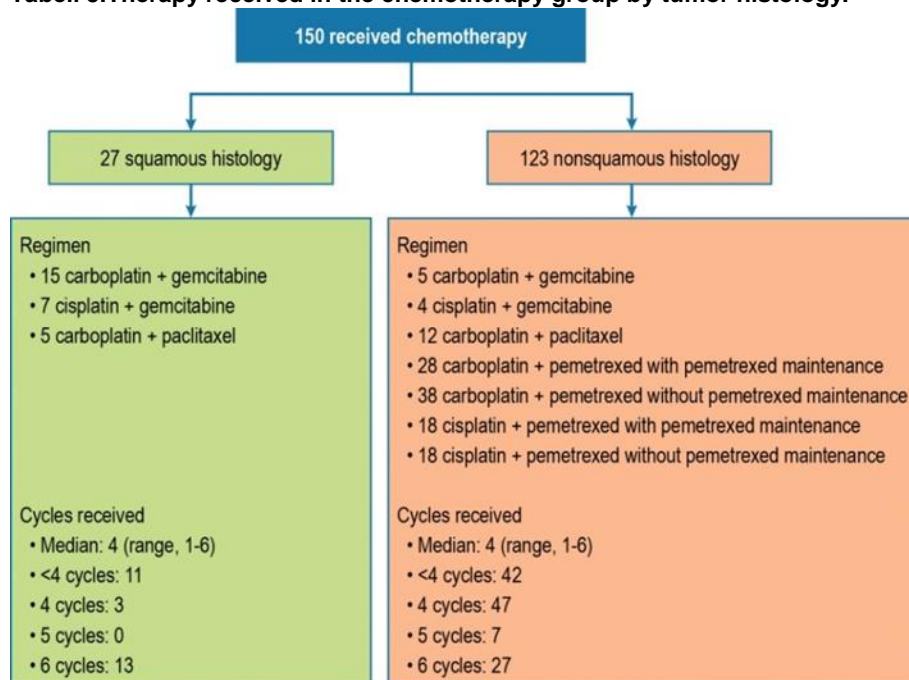
Tabell 4. Patient disposition and treatment.



Behandlingarna fortsatte enligt det bestämda antalet cykler som nämns ovan, eller till dess att patienten progredierade (definierad enligt RECIST version 1.1), fick behandlingsrelaterad oacceptabelt allvarlig biverkan eller återkallade sitt samtycke eller när den behandlande läkaren valde att avsluta behandlingen. Patienter inom kemoterapigruppen som fick sjukdomsprogression (verifierad av BICR) kunde byta (crossover) till Keytruda om de uppfyllde säkerhets-kriterierna. Det fanns dock inga förplanerade crossovers från Keytrudagruppen till kemoterapigruppen och inga riktlinjer för terapi efter sjukdomsprogression för patienter i Key-

trudagruppen. Tabellen nedan visar olika terapier inom kemoterapigruppen. Patienter stratifierades enligt ECOG performance status (0 vs. 1), histologi (Skivepitelcancer vs. Icke-skivepitelcancer) och region (Ostasien vs. icke-Ostasien).

Tabell 5. Therapy received in the chemotherapy group by tumor histology.



Radiologisk utvärdering av tumörer gjordes var 9:e vecka och responsen till den aktuella behandlingen bedömdes enligt RECIST av BICR.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad definierad som tiden från randomisering till sjukdomsprogression eller död oberoende av orsak. Sekundära effektmått inkluderade total överlevnad som var definierade som tiden från randomisering till död oberoende av orsak, objektiv respons rate som definierades som andelen patienter med bekräftad komplett eller partiell respons samt säkerhet. Responsduration, tid till respons och patientrapporterad livskvalitet var explorativa utfallsmått.

Resultat

Tabell 6. KEYNOTE-024: Efficacy Results

Efficacy Parameter	Pembrolizumab N = 154	Standard of Care N = 151	P Value, Pembrolizumab vs. Standard of Care
Overall survival			
OS HR (95% CI)	0.60 (0.41-0.89)		<i>P</i> = 0.005
Median OS, months (95% CI)	Not reached (NA-NA)	Not reached (9.4-NA)	
6-month OS, % (95% CI)	80.2 (72.9-85.7)	72.4 (64.5-78.9)	
Progression-free survival			
PFS HR (95% CI)	0.50 (0.37-0.68)		One-sided <i>P</i> < 0.001
Median PFS, months (95% CI)	10.3 (6.7-NA)	6.0 (4.2-6.2)	
6-month PFS rates, % (95% CI)	62.1 (53.8-69.4)	50.3 (41.9-58.2)	
12-month PFS rates, %	47.7%	15.0%	
Response			
ORR, % (95% CI)	44.8 (36.8-53.0)	27.8 (20.8-35.7)	<i>P</i> = 0.0011
Median time to response (range)	2.2 (1.4-8.2)	2.2 (1.8-12.2)	

Efficacy Parameter	Pembrolizumab N = 154	Standard of Care N = 151	P Value, Pembrolizumab vs. Standard of Care
Median duration of response, months (range)	Not reached (1.9+ to 14.5+)	6.3 months (2.1+ to 12.6+)	

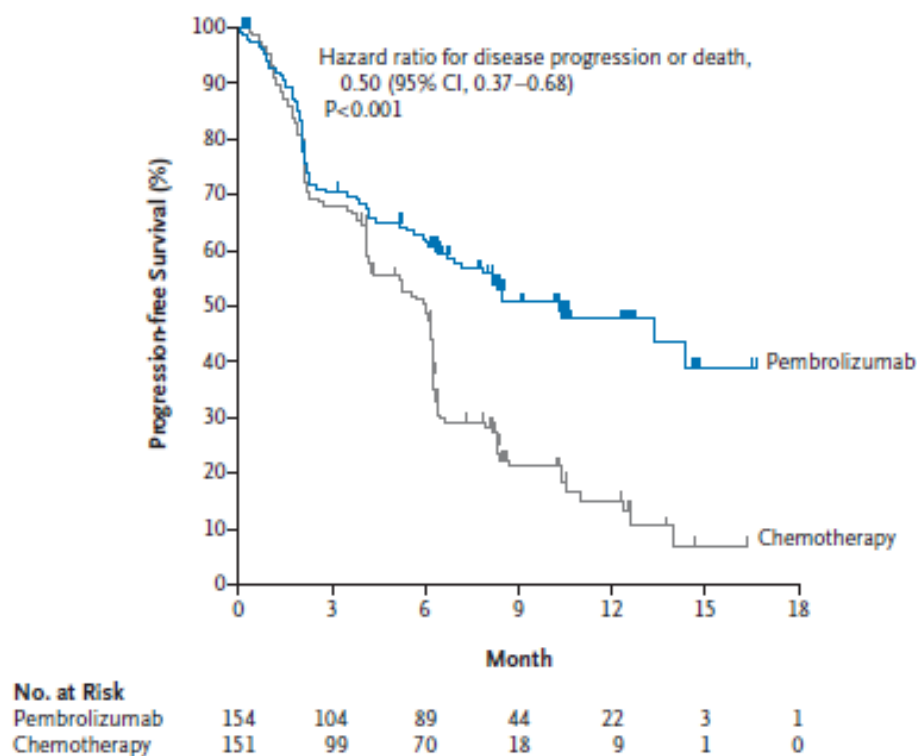
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NA = not available; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

For ORR (complete response + partial response), responses are based on blinded independent central review assessments per RECIST 1.1 with confirmation. Time to response was defined as the time from randomization to the first assessment of a complete or partial response. Response duration was defined as the time from the first complete or partial response to documented progressive disease [6].

Progressionsfri överlevnad (PFS)

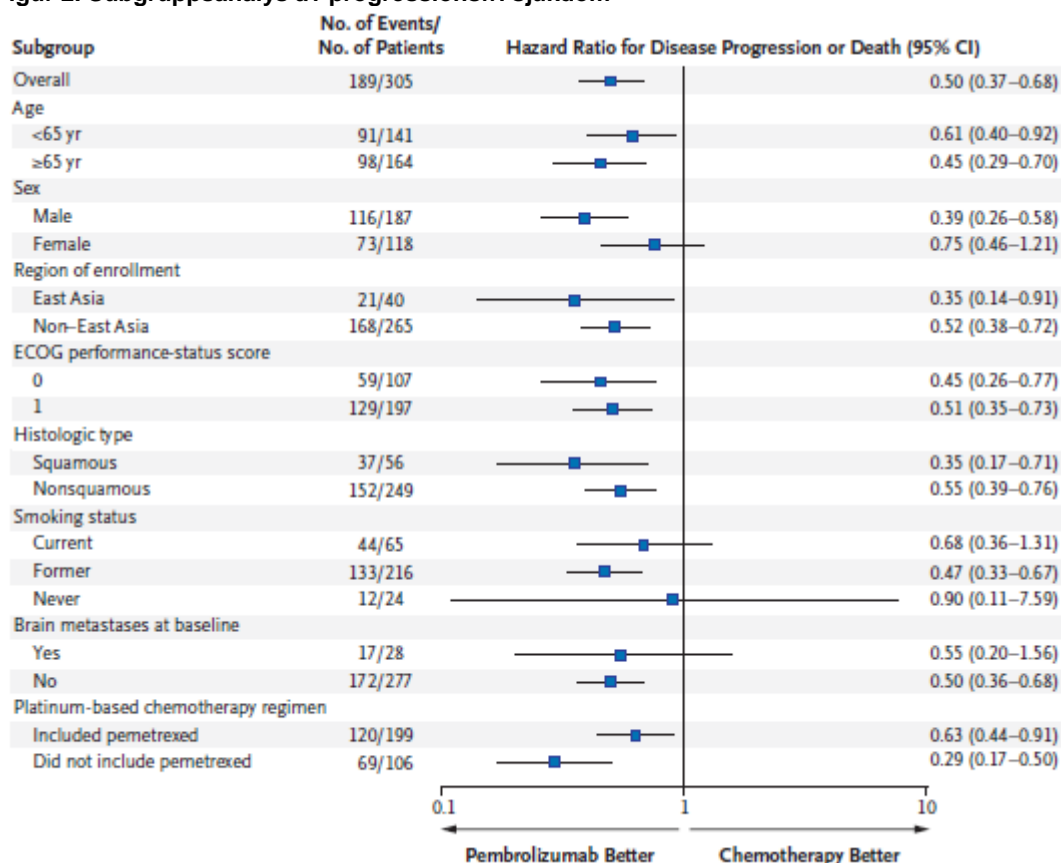
PFS är identifierat som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression (per RECIST 1.1) eller död oberoende av orsak. Intention-to-treat populationen (med en utgångspunkt av 189 totala företeelser av progression och död), hade en median PFS på 10,3 månader (95 % konfidensintervall [CI], 6,7 till inte uppnådd) i Keytrudagruppen och 6,0 månader (95 % CI, 4,2 till 6,2) i kemoterapigruppen (se Figur 1).

Figur 1. Progressionsfri överlevnad i intention-to-treat populationen



Den beräknade andelen patienter som levde och var progressionsfria vid 6 månader var 62,1 % (95 % CI, 53,8 till 69,4) i Keytrudagruppen och 50,3 % (95 % CI, 41,9 till 58,2) i kemoterapigruppen. Progressionsfri överlevnad var signifikant längre i Keytrudagruppen än i kemoterapigruppen (hasardkvoten för sjukdomsprogression eller död, 0,50; 95% CI, 0,37 till 0,68; P<0,001). Keytrudas fördel vid progressionsfri överlevnad kunde även visas i subgruppenanalyser (Figur 2).

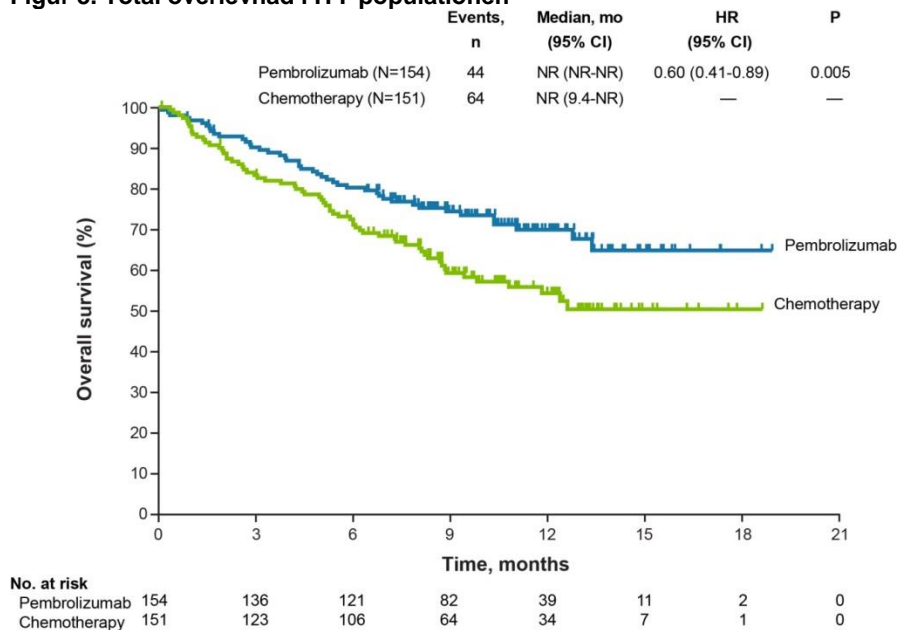
Figur 2. Subgruppsanalys av progressionsfri sjukdom



Total överlevnad (OS)

Total överlevnad identifierad som tiden från randomisering till död oberoende av orsak. Median total överlevnad uppnåddes inte i någon av grupperna. Den beräknade andelen patienter som levde vid 6 månader var 80.2% (95% CI, 72,9 till 85,7) i Keytrudagruppen och 72.4% (95% CI, 64,5 till 78,9) i kemoterapigruppen (Figur 3). Total överlevnad i Keytrudagruppen var signifikant längre än i kemoterapigruppen (hasardkvoten för död, 0,60; 95% CI, 0,41 till 0,89; P = 0,005).

Figur 3. Total överlevnad i ITT-populationen



Objective Response Rate

Objective response rate uttryckt som andel patienter med bekräftat komplett (CR) eller partiellt behandlingssvar (PR) bedömt enligt RECIST var 44,8% (95% CI, 36,8 till 53,0) i Keytrudagruppen och 27,8% (95% CI, 20,8 till 35,7) i kemoterapigruppen.

Median tid till respons (tid från randomisering till CR eller PR) i båda grupperna var 2,2 månader (explorativt utfallsmått). Median duration av respons (tid från CR eller PR till progression, explorativt utfallsmått) uppnåddes inte (1.9+ to 14.5+ månader) i Keytrudagruppen och var 6,3 månader (2.1+ to 12.6+) i kemoterapigruppen.

Oönskade händelser i den kliniska studien [6]

I KEYNOTE-024 studien noterades ett behandlingsrelaterat dödsfall hos en patient som behandlades med Keytruda (plötslig död andra behandlingsdagen) och hos tre patienter i kemoterapigruppen på grund av pulmonell sepsis (n=1), pulmonell alveolar blödning (n=1) och av oklar anledning (n=1). Vid behandling med Keytruda var risken för allvarliga biverkningar (SAE) och för studieavbrott på grund av biverkningar i samma storleksordning som vid behandling med kemoterapi. I Keytrudagruppen noterades dock såväl färre behandlingsrelaterade biverkningar som färre biverkningar av svårighetsgrad 3, 4 eller 5 än i kemoterapigruppen. Däremot var immunmedierade biverkningar vanligare i Keytrudagruppen. De immunmedierade biverkningarna med svårighetsgrad grad 3, 4 eller 5 utgjordes av pneumonit (n=4), allvarliga hudreaktioner (n=6), kolit (n=2), hypofysit (n=1), nefrit (n=1), pankreatit (n=1) och diabetes typ 1 (n=1). Endast i ett fall (pneumoni) noterades immunmedierade biverkningar av grad 3, 4 eller 5 i kemoterapigruppen.

Tabell 7. Biverkningar i KN024

	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=150)
Behandlingsrelaterade dödsfall	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Allvarliga biverkningar (SAE)	33 (21,4 %)	31 (20,7 %)
Studieavbrott pga. biverkningar	11 (7,1 %)	16 (10,7 %)
Biverkningar	113 (73,4 %)	135 (90,0 %)
Biverkningar grad 3, 4 eller 5	41 (26,6 %)	80 (53,3 %)
Immunmedierade biverkningar	45 (29,2 %)	7 (4,7 %)
varav grad 3, 4 eller 5	15 (9,7 %)	1 (0,7 %)

Biverkningar enligt produktresumén

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pembrolizumab förknippas oftast med immunrelaterade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga biverkningar, gick i regress efter initiering av lämplig medicinsk behandling eller utsättande av pembrolizumab.

Säkerheten för pembrolizumab har utvärderats hos 2 953 patienter med avancerat malignt melanom eller NSCLC med avseende på fyra doser (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka) i kliniska studier. I denna patientgrupp var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) vid behandling med pembrolizumab trötthet (24 %), hudutslag (19 %), klåda (17 %), diarré (12 %), illamående (11 %) och artralgi (10 %).

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade studien KEYNOTE-024 att patienter med $\geq 50\%$ PD-L1 och som erhöll behandling med Keytruda hade en förbättring i progressionsfri överlevnad på 4,3 månader i median och 40 % minskad risk för död jämfört med kemoterapi-

behandling. Keytrudas fördel vad gäller den totala överlevnaden var tydlig trots den andel patienter som gick över till Keytruda från kemoterapiarmen (44 % av patienterna korsade över från kemoterapiarmen).

TLV bedömer, efter att ha konsulterat experterna, att det är en fördel att företaget har använt ett flertal olika regimer i kontrollarmen då detta ökar generaliserbarheten av resultatet. Däremot ingår inte vinorelbin i studien som är det mest använda tredje generationens cytostatika i Sverige i "förskrivarens val av platinumbaserad kemoterapi".

Företaget uppskattar att [----] personer är aktuella för användning av Keytruda i första linjens behandling av NSCLC. De två experter som TLV har varit i kontakt med har uppskattat antalet patienter till omkring 200 patienter per år.

Att endast patienter i ECOG performance status (PS) 0-1 inkluderas i studien är enligt en av TLV:s experter en svaghet, eftersom det i den kliniska verkligheten är mer sannolikt att även PS 2 patienter (NSCLC IV) blir aktuella för behandling med Keytruda.

Patientpopulationen i KEYNOTE-024 var något yngre än medelåldern hos patienter som insjuknar i lungcancer i Sverige (medianåldern i studien är 64,5-66 år i respektive studiegrupp medan ålderspeaken i Sverige ligger mellan 70-79 år). I studien utgjorde män 60 % av studiepopulationen medan könsfördelningen i denna ålderskohort i Sverige ligger på 50 % för 60-69 år och 55 % för i 70-79 år [7].

Det finns inte heller några data i studien som talar för att PD-L1-uttryck skulle variera med ålder, kön eller etnicitet.

Enligt experter som TLV har tillfrågat, ges vanligtvis 4 cykler kemoterapi i Sverige även om man i alla internationella konsensusdokument anger 4-6. Undantagsvis ges fler än 4 kurer till patienter i mycket gott skick (PS 0-1) och god tolerans. Det är vanligare att erbjuda underhållsbehandling efter 4 kurer och stabil sjukdom vid gott allmäntillstånd, än att erbjuda fortsatt platinadubblätt. I KEYNOTE-024 erhöll 46/154 patienter (30%) underhållsbehandling, en något högre siffra än andelen som en experangav.

Bevacizumabtillägg var inte möjlig i jämförelsearmen i KEYNOTE-24 men det förekommer som tillägg till cytostatika hos patienter med adenocarcinom (icke-skivepitelcancer) och PS 0-1. Bevacizumab ges då även som underhållsbehandling till tumörprogression.

Biverkningarna är i linje med tidigare studier. Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad har setts vid behandling med Keytruda.

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

3 Hälsoekonomi

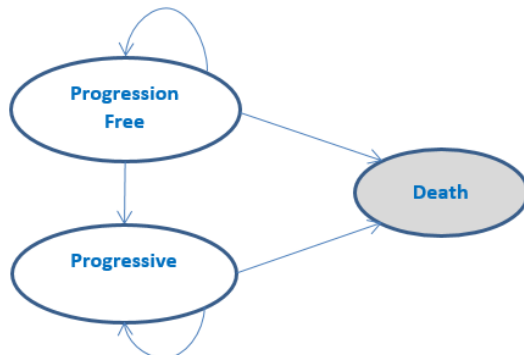
När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljning är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den period som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Keytruda (pembrolizumab).

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Keytruda har företaget inkommit med en partitioned survival modell⁹. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. Övergångssannolikheterna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I den hälsoekonomiska modellen jämförs Keytruda med flera alternativa platinabaserade kemoterapier (platinadubletter), vilket innebär att komparatorn i modellen består av andelar av olika platinadubletter. Data och patientkaraktäristika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien KEYNOTE-024 [6].

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 64 år, de väger i genomsnitt 71 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,8 m². Modellens tidshorisont är 20 år och en modellcykel är 1 vecka lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Både kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

Figur 4 Företagets modell



TLV:s bedömning: Modellen företaget använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel, och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Keytruda medför. Tidshorisonten på 20 år förefaller vara rimlig.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) som hämtats från den kliniska studien KEYNOTE-024. Företaget presenterar

⁹ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna typ av modell kan använda överlevnadsdata direkt.

ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat¹⁰ har utvärderats med AIC¹¹ och BIC¹².

Eftersom antagandet om *proportional hazards* inte håller (överlevnadskurvorna har inte ett parallellt förhållande till varandra) bedömde företaget att överlevnadskurvorna bäst modelleras oberoende av varandra, vilket innebär att varje enskild överlevnadskurva förses med den bäst passande parametriska funktionen oberoende av hur väl den passar de andra överlevnadskurvorna.

Enligt den kliniska studien KEYNOTE-024 skedde den första mätningen av respons vecka 9, vilket innebär en brant lutning av de progressionsfria överlevnadskurvorna. Detta gör det svårt att passa en parametrisk funktion till bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, därför används Kaplan-Meier-estimaten direkt fram till vecka 9 och sedan appliceras en parametrisk funktion till resterande överlevnadsdata.

Progressionsfri överlevnad för Keytruda

För Keytruda har företaget valt att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan med Weibull-fördelningen då det är den fördelning som har den bästa statistiska passformen enligt AIC- och BIC-resultaten. Företaget menar även att det är den fördelning som visuellt har bäst passform.

Progressionsfri överlevnad för komparatorn (platinadubbletter)

För komparatorn (platinadubbletter) har företaget valt att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan med den exponentiella funktionen. Enligt AIC-resultaten hade den generaliserade gamma-funktionen den bästa passformen till bakomliggande Kaplan-Meier-estimat medan BIC-resultaten visade att den exponentiella funktionen hade den bästa passformen. Även efter visuella inspektioner menar företaget att de båda funktionerna har en god passform till bakomliggande överlevnadsdata.

Total överlevnad för Keytruda

Företaget har valt att dela upp extrapoleringen av total överlevnad i två delar eftersom de anser att de parametriska funktionerna har en dålig passform till bakomliggande studiedata. Uppdelningen innebär att Kaplan-Meier-estimaten används direkt fram till vecka 22 och därefter används den exponentiella funktionen. Enligt AIC- och BIC-resultaten är det den exponentiella funktionen som har den bästa passformen till bakomliggande studiedata från vecka 22 och framåt.

Total överlevnad för komparatorn (platinadubbletter)

I den kliniska studien KEYNOTE-024 fanns det en möjlighet för patienter att korsa över (cross-over) och få behandling med Keytruda när de väl progredierat. Det var 66 patienter, 44 procent, i kemoterapiarmen i studien som gjorde detta. Företaget har därför inkluderat en justerad kurva för total överlevnad som kompenserar för de patienter som bytte behandling till Keytruda vid progression. Således går det att välja mellan en ojusterad och en justerad kurva för total överlevnad i den hälsoekonomiska modellen.

Precis som för Keytruda har företaget delat upp extrapoleringen för komparatorn i två delar. I överlevnadskurvan används Kaplan-Meier-estimaten de första 15 veckorna och sedan appliceras den exponentiella funktionen på resterande del av Kaplan-Meier-estimaten.

Validering av de modellerade överlevnadskurvorna

¹⁰ Funktion av överlevnadsdata.

¹¹ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

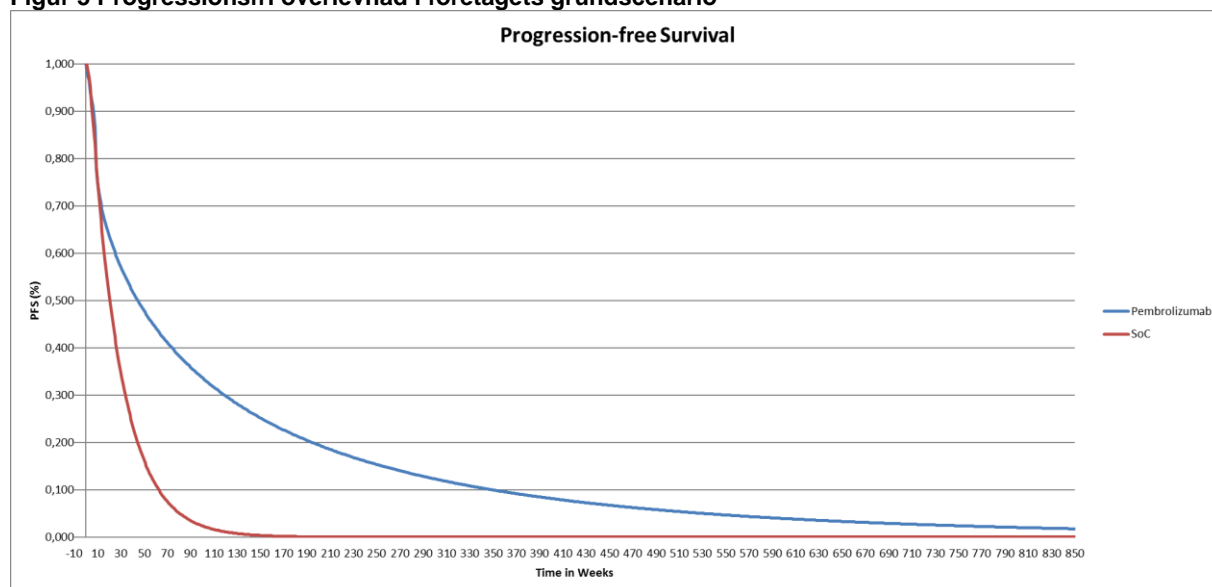
¹² Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Då lite drygt 65 procent av patienterna som erhöill behandling med Keytruda i den kliniska studien KEYNOTE-024 var vid liv vid den senaste mätningen är en stor del av överlevnadskurvan modellerad. Företaget har därför genom den kliniska studien KEYNOTE-001 och SEER-registret¹³ försökt validera de olika extrapoleringar som är inkluderade i den hälsoekonomiska modellen.

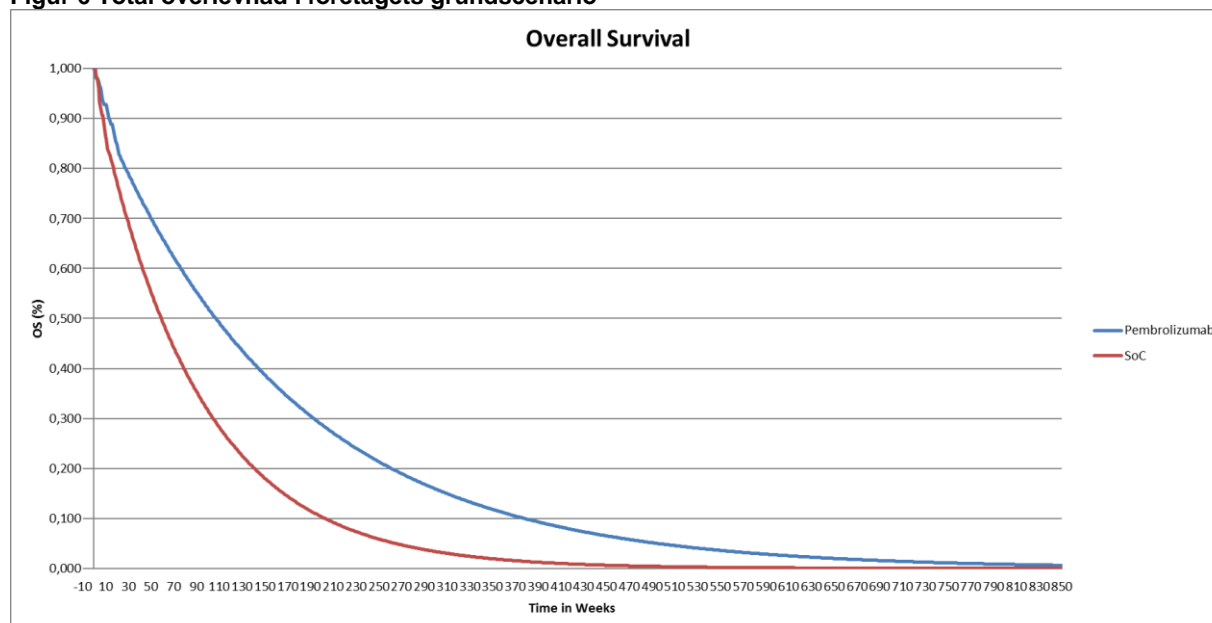
Platinadubbletter i KEYNOTE-024 och i svensk klinisk praxis

För att anpassa modellen till svenska förhållanden har företaget även inkluderat en kemoterapikorg som motsvarar klinisk praxis i Sverige baserat på utlåtande av en klinisk expert inom området som företaget anlitat. Det noteras dock att vilka platinadubbletter som används varierar stort över landet. Effekten av de platinadubbletter som används i Sverige antas vara densamma som för de som används i KEYNOTE-024 och det är endast skillnader i kostnader som inkluderas i modellen.

Figur 5 Progressionsfri överlevnad i företagets grundscenario



Figur 6 Total överlevnad i företagets grundscenario



¹³ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, NIH, USA. <http://seer.cancer.gov/>

TLV:s bedömning: Idag saknas långtidsdata för att göra en rimlig bedömning kring den effekt Keytruda kan tänkas ha bortom den period som omfattas av den kliniska studien, varför en extrapolering måste göras.

TLV bedömer i enlighet med företaget att Kaplan Meier data bör användas i beräkningen för den progressionsfria överlevnaden under de nio första veckorna. Däremot bedömer TLV att samma parametriska kurva bör användas för att extrapolera PFS för båda behandlingsarmarna. Detta för att undvika att göra olika långsiktiga antaganden för den progressionsfria överlevnaden för respektive behandling. TLV bedömer att exponentialfunktionen bör användas efter de första nio veckorna för båda behandlingsalternativen.

Gällande den totala överlevnaden bedömer TLV att det är lämpligt att inte dela extrapoleringen i två delar, utan att endast använda parametriska kurvor. Detta eftersom det inte finns någon tydlig brytpunkt i Kaplan Meier kurvan som motiverar användandet av Kaplan Meier datan innan brytpunkten och en parametrisk kurva efter. Även här finner TLV att det är lämpligast att använda samma parametriska kurva för båda behandlingsarmarna, nämligen den log-logistiska kurvan. TLV bedömer även att den icke justerade totala överlevnaden är mest relevant, eftersom immunterapi idag rekommenderas som andra linjens behandling av NSCLC.

Vilken funktion som används för att extrapolera både progressionsfri överlevnad och total överlevnad har stor påverkan på resultaten. TLV kommer därför att presentera känslighetsanalyser med samtliga parametriska kurvor för att belysa vilken påverkan de har på resultaten.

Vidare bedömer TLV att behandling med Keytruda i första respektive andra linjen inte bör leda till skillnader i sannolikheten att avlida en viss tidpunkt bortom en viss tidsgräns. Efter fem år används därför en hasardkvot lika med 1 i TLV:s grundscenario, vilket sedan varierar i känslighetsanalyser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av icke-småcellig lungcancer, vilket speglas i modellen. De nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen är härledda från patienter i KEYNOTE-024-studien. Under studieperioden mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret¹⁴. Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan) [8] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burström et al.)[9]. Företaget har valt den svenska värderingen utifrån hälsostadie i sitt grundscenario och presenterar känslighetsanalyser med den brittiska värderingen, se Tabell 8. Statistiskt signifikanta skillnader fanns mellan behandlingsarmarna för det progressionsfria hälsostadiet, men de poolade nyttovikterna används i grundscenariot, eftersom skillnaderna inte anses vara kliniskt meningsfulla.

Tabell 8 Nyttovikter för hälsostadier

Hälsostadie	Poolad analys enligt den svenska tariffen	Poolad analys enligt den brittiska tariffen
Progressionsfri sjukdom	0,863	0,778
Progredierad sjukdom	0,816	0,668
Död	0	0

Företaget har även valt att presentera nyttovikter enligt en metod som presenteras av Hatswell et al. [10]¹⁵, vilket innebär att studiepopulationen kategoriseras i grupper beroende på tiden

¹⁴ EQ-5D är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

¹⁵ En metod där patienterna delas in i kategorier beroende på tid till död, därefter tilldelas varje kategori en nyttovikt som kan variera beroende på längden till dödsfall inträffar.

fram till död. EQ-5D-data samlades in för varje kategori och de poolade medelvärdet i de olika kategorierna användes sedan i den hälsoekonomiska analysen, se Tabell 9.

Tabell 9 Nyttovikter enligt Hatswell et al.[10]

Tid till död (dagar)	Poolad analys enligt den svenska tariffen	Poolad analys enligt den brittiska tariffen
≥360	0,87	0,808
[180, 360)	0,819	0,712
[30, 180)	0,775	0,598
<30	0,724	0,48

I en känslighetsanalys inkluderar företaget även nyttoavdrag vid biverkningar. Även dessa baseras på KEYNOTE-024.

Genomsnittligt nyttodekrement per patient till följd av biverkningar (grad 3 eller högre)	Pembrolizumab	Platinadubletter
Enligt den svenska tariffen	0,0002	0,0021
Enligt den brittiska tariffen	0,0004	0,0039

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen baseras på EQ-5D-data från KEYNOTE-024, är de baserade på den relevanta patientpopulationen.

Nyttoavdrag för biverkningarna har en mindre inverkan på kostnadseffektiviteten.

Val av metod för att skatta nyttovikterna har i detta fall viss betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska modellen. Den metod Hatswell et al. [10] presenterar är en förhållandevis ny metod och det föreligger fortfarande en osäkerhet kring hur generaliserbar denna metod är. Metoden har endast validerats på melanom-patienter och författarna belyser i artikeln att det föreligger osäkerhet huruvida metoden kan appliceras på solida/hematologiska tumörer. Eftersom den metod som kopplar en nytto vikt till varje hälsostadium är så pass förankrad inom området bedöms denna metod innehålla minst osäkerheter, och är den metod TLV använder i sitt grundscenario. Känslighetsanalyser med den metod Hatswell et al.[10] presenterar kommer redovisas för att illustrera hur resultaten påverkas när denna metod används.

Företaget har valt att presentera nyttovikterna enligt den svenska tariffen. Eftersom den svenska tariffen är förhållandevis ny och inte validerad ännu väljer TLV att presentera sitt grundscenario enligt den brittiska tariffen och känslighetsanalyser enligt den svenska tariffen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra Regionvårdsnämnden 2016, Apoteket AB 2016, Apotek Hjärtat 2016, Sveriges Kommuner och Landsting 2016 och från Statistiska centralbyrån 2016.

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom den kliniska studien KEYNOTE-024 och genom intervjuer med en klinisk expert inom terapiområdet. Förekomsten av biverkningar för vinorelbin har hämtats från Wozniak et al 1998 [11], då denna kemoterapi inte är inkluderad i KEYNOTE-024.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Keytruda är 16 580 kronor (AUP) för en injektionsflaska innehållande 50 mg pembrolizumab¹⁶, kostnaden per dos är 66 320, då en fast dos om 200 mg (4 injektionsflaskor) administreras intravenöst var tredje vecka. Behandlingen ska pågå till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet uppstår.

Kostnaden för kemoterapikorgen (platinadubletter) är baserad på kostnaden för respektive behandling viktat på andelen patienter som får respektive behandling. För den korg som observerats i KEYNOTE-024 har fördelning av patienter samt dos hämtats från studien. Den viktade kostnaden för en behandling kemoterapi är 16 074 kronor. För den svenska korgen är kostnaden per dos 11 706 kronor. Aktuella behandlingar samt fördelningen mellan dem har hämtats från företagens kliniska expert och från registerdata [7].

Underhållsbehandling med pemetrexed uppskattas kosta 21 539 kronor per dos.

I KEYNOTE-024 erhöll en del patienter fortsatt behandling efter första linjens behandling med Keytruda eller kemoterapi. Av de patienter som progredierade, var det 44 procent av patienterna i Keytruda-armen och 75 procent av patienterna i komparator-armen som fick andra linjens behandling. Motsvarande för tredje linjens behandling är 6 procent i Keytruda-armen och 15 procent i komparator-armen.

I andra linjens behandling fick patienterna i Keytruda-armen kemoterapi (enligt den korg som observerats i KEYNOTE-024), medan patienterna i komparator-armen till största del fick Keytruda (90 procent av de som fick andra linjens behandling). I tredje linjen fick alla patienter docetaxel. Läkemedelskostnaderna för dessa behandlingar inkluderas i den hälsoekonomiska analysen.

Fördelningen av behandlingar i andra linjen i företagens grundscenario presenteras i Tabell 10.

Tabell 10 Efterföljande linjers behandlingar i företagens grundscenario

	Keytruda	Platinadubletter
Andel progredierade patienter som får andra linjens behandling	43,75%	75,47%
Fördelning av behandlingsalternativ i andra linjen	Summerar till 100% vilket syftar på alla patienter som får andra linjens behandling	
karboplatin + gemcitabin	16,67%	
karboplatin + paklitaxel + bevacizumab	16,67%	
karboplatin + pemetrexed	45,83%	
cisplatin + pemetrexed	20,83%	
docetaxel		1,30%
nivolumab		6,49%
pembrolizumab		89,61%
pemetrexed		2,60%
Andel som får underhållsbehandling i andra linjen	25,71%	0,00%
Fördelning av underhållsbehandling, andra linjen	Summerar till 100% vilket syftar på alla patienter som får underhållsbehandling i andra linjen	

¹⁶ Enligt företaget kommer den nya beredningsformen, *koncentrat till infusionsvätska, lösning*, att ha samma pris per dos. Detta innebär att en vial av den nya beredningsformen har samma pris som två vialer av den gamla beredningsformen. För en dos om 200 mg pembrolizumab krävs två vialer *koncentrat till infusionsvätska, lösning*.

Pemetrexed	100,00%	
Andel som får tredje linjens behandling	5,71%	15,00%
Fördelning av behandlingsalternativ i tredje linjen	Summerar till 100% vilket syftar på alla patienter som får andra linjens behandling	
Docetaxel	100,00%	100,00%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att en andel patienter går vidare till efterföljande behandling. Företaget har dock inte presenterat tillräckligt stöd för antagandet att andelen av patienter som progredierat och som erhåller efterföljande behandling skiljer sig åt beroende på vilken behandling som givits i första linjen i samma utsträckning som observerats i KEYNOTE-024. I TLV:s grundscenario görs därför ett konservativt antagande att lika stor andel i Keytruda-armen kommer att få efterföljande behandling som i komparator-armen. Andelen kommer att varieras i känslighetsanalyser.

Nästan 90 procent av patienterna i jämförelsearmen får Keytruda i andra linjen. TLV bedömer att eftersom NT-rådet rekommenderat Opdivo i första hand vid andra linjens behandling [12] är det rimliga antagandet att den största andelen av de patienter som kommer att få immunterapi i andra linjen kommer att få Opdivo. TLV:s expert har även uttryckt att fördelningen Keytruda – Opdivo i andra linjen bör vara det omvända mot vad företaget presenterar.

Ytterligare en aspekt som medför viss osäkerhet och således behöver belysas är hur en förändrad behandlingssekvens kan komma att påverka den relativa effektskillnaden på längre sikt.

3.2.2 Behandlingslängd

Enligt produktresumén bör behandling med Keytruda pågå till sjukdomsprogression, till oacceptabel toxicitet uppstår, till oacceptabla biverkningar uppstår eller till dess att patient/läkare väljer att avbryta behandlingen. I den kliniska studien KEYNOTE-024 implementerades ett behandlingstopp på 24 månader, vilket innebär att samtliga patienter som var progressionsfria avbröt behandling med Keytruda vid 24 månader oberoende av progressionsstatus.

TLV:s bedömning: Antagandet om behandlingstid har stor påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska analysen. TLV har därför valt att presentera två analyser, en analys där patienter behandlas fram till progression och en analys där patienter avbryter behandling vid 24 månader.

Analysen där patienter behandlas till progression (den analys utan stoppregel) bygger på den andel patienter som är progressionsfria vid 24 månader. Antagandet är att den andel som är progressionsfria vid 24 månader får fortsatt behandling med Keytruda fram till att de enligt modellen antas progrediera, vilket innebär att en liten andel av patienterna antas erhålla behandling under en väldigt lång tid.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnad per administreringstillfälle samt kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram genom svenska regionala prislistor och genom intervjuer med en klinisk expert inom terapiområdet.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen, och företagets antagande kring vårdkostnader och resursutnyttjande förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

3.2.4 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. De biverkningar som observerades i den kliniska studien KEYNOTE-024 inkluderades om de var av grad 3 eller högre och uppstod hos mer än 5 procent av studiepopulationen. Varje biverkan kopplades sedan ihop med kostnader från regionala prislistor. Kostnaderna är modellerade som en engångskostnad som uppstår i den första modellcykeln.

TLV:s bedömning: Kostnaderna för biverkningar är små och påverkar endast resultatet marginellt.

3.2.5 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår i form av en besparing för de patienter som kan arbeta. Företaget använder humankapital-metoden där produktiviteten är skattad genom inkomst. Företaget antar att 10 procent av patienterna som befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet har en arbetskapacitet på 50 procent av ett heltidsarbete. Av patienterna i det progredierade hälsostadiet antas 5 procent arbeta 50 procent av ett heltidsarbete.

TLV:s bedömning: De indirekta kostnaderna är i detta fall små, eftersom andelen patienter som antas kunna arbeta är liten, och de indirekta kostnaderna har liten påverkan på resultatet. Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s grundscenario, men redovisas i känslighetsanalyser.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Den svenska tariffen används för att skatta nyttovikterna.
- Patienter behandlas maximalt i 24 månader.
- Samma effekt erhålls av de platinadubbletter som observeras i KEYNOTE-024 och de som används i Sverige.
- Behandling med Keytruda i första linjen leder till långsiktig skillnad i överlevnad jämfört med Keytruda i andra linjen (hasardkvoten $\neq 1$).
- Progressionsfri överlevnad extrapoleras efter vecka 9 med Weibull och exponentiell fördelning för Keytruda- respektive komparator-armen.
- Total överlevnad extrapoleras med exponentiell fördelning i både Keytruda- och komparator-armen, efter vecka 22 respektive 15.
- Efterföljande behandling antas motsvara vad som observeras i KEYNOTE-024.
- Företaget antar att 10% av patienterna i det progressionsfria hälsostadiet och 5% av patienterna i det progredierade hälsostadiet kan fortsätta arbeta deltid på 50 procent.
- Företaget använder en tidshorisont på 20 år.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer till ungefär 660 000 kronor, med en QALY-vinst på 1,07.

Tabell 11 Resultat i företagets grundscenario

Kostnad	Platinadubbletter	Keytruda	Ökning/ minskning
Läkemedel	183 338 kr	1 189 128 kr	1 005 790 kr
Administration	30 215 kr	51 926 kr	21 711 kr
Efterföljande behandling	428 344 kr	89 090 kr	- 339 255 kr
Vårdresurser	168 167 kr	192 779 kr	24 612 kr
Indirekta kostnader	- 14 344 kr	- 17 408 kr	- 3 064 kr
Kostnader, totalt	795 720 kr	1 505 515 kr	709 795 kr
Levnadsår (LY)	1,60	2,83	1,23
QALYs	1,33	2,41	1,07
Kostnad per vunnet levnadsår			578 327 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			661 113 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser. Den känslighetsanalys som påverkar kostnaden per QALY i störst utsträckning är behandlingens längd. Tidshorisont på fem år och den justerade överlevnadskurvan för komparatorn är också parametrar som har en stor påverkan på kostnaden per QALY.

Tabell 12 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		578 327 kr	1,07	661 113 kr
Justerad överlevnad i komparator-armen		1 117 542 kr	1,31	850 912 kr
Tidshorisont	5 år	685 252 kr	0,69	986 718 kr
	10 år	704 704 kr	1,00	706 315 kr
	15 år	708 969 kr	1,06	667 838 kr
	20 år (grundscenario)	578 327 kr	1,07	661 113 kr
Behandlingslängd	Behandling fram till progression	1 975 537 kr	1,07	1 840 044 kr
Extrapolering	PFS Keytruda: 9 veckor K-M + Log-logistisk	730 370 kr	1,09	672 752 kr
	PFS komparator: 9 veckor K-M + Generaliserad gamma	723 121 kr	1,08	672 463 kr
	OS Keytruda: Log-logistisk OS komparator: Log-normal	729 684 kr	1,39	526 791 kr
Nyttovikter	Brittiska tariffen, efter hälsostadie	709 795 kr	0,99	717 914 kr
	Nyttovikter enligt Hatswell	709 795 kr	1,07	666 336 kr
Indirekta kostnader	Exkluderade	712 858 kr	1,07	663 967 kr

4.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnad per QALY vid första linjens behandling med Keytruda jämfört med platinadubletter är ungefär 750 000 kronor om ingen patient får behandling med Keytruda längre än 24 månader. Om patienterna behandlas med Keytruda till progression är kostnaden per QALY ungefär 1,07 miljoner kronor.

4.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario

- Den brittiska tariffen används för att skatta nyttovikterna.
- Två analyser presenteras, en analys med en stoppregel på 24 månader och en analys utan en stoppregel.
- Hasardkvoten antas vara 1 efter fem år.
- Total överlevnad extrapoleras med en log-logistisk kurva för båda behandlingsalternativen.

- För att extrapolera progressionsfri överlevnad används den exponentiella kurvan från vecka 9, innan det används Kaplan Meier-data.
- Andelen av patienter som progredierat som får efterföljande behandling antas vara lika stor i Keytruda-armen som i komparator-armen.
- Av de patienter som får immunterapi i andra linjen får största delen Opdivo. Omvänt förhållande för fördelningen Opdivo-Keytruda gentemot företagens scenario har antagits.
- Indirekta kostnader inkluderas inte i grundscenariot.
- Tidshorizonten är, liksom i företagens grundscenario, 20 år.

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

4.2.3

Tabell 13 Resultat TLV:s grundscenario med stoppregel på 24 månader

Kostnad	Platinadubbl- ter	Keytruda	Ökning/ minsk- ning
Läkemedel	183 243 kr	1 129 233 kr	945 991 kr
Administration	30 194 kr	49 310 kr	19 116 kr
Efterföljande behandling	312 915 kr	138 346 kr	-174 569 kr
Vårdresurser	233 330 kr	300 913 kr	67 583 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	0	0	0
Kostnader, totalt	759 682 kr	1 617 803 kr	858 121 kr
Levnadsår (LY)	2,65	4,25	1,60
QALYs	1,83	2,98	1,15
Kostnad per vunnet levnadsår			535 501 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			745 585 kr

Tabell 14 Resultat i TLV:s grundscenario utan stoppregel

Kostnad	Platinadubbl- ter	Keytruda	Ökning/ minsk- ning
Läkemedel	183 243 kr	1 485 201 kr	1 301 958 kr
Administration	30 194 kr	64 854 kr	34 660 kr
Efterföljande behandling	312 915 kr	137 008 kr	-175 908 kr
Vårdresurser	233 330 kr	300 913 kr	67 583 kr
<i>Indirekta kostnader</i>	0	0	0
Kostnader, totalt	759 682 kr	1 987 976 kr	1 228 294 kr

Levnadsår (LY)	2,65	4,25	1,60
QALYs	1,83	2,98	1,15
Kostnad per vunnet levnadsår			766 503 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			1 067 212 kr

4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i Tabell 15 och Tabell 16. Resultaten påverkas mest av tidshorisont, extrapolering av progressionsfri och total överlevnad.

Tabell 15 Känslighetsanalyser med en stoppregel på 24 månader

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
TLV:s grundscenario med stoppregel		858 121 kr	1,15	SEK 745 585
Kemoterapi, svensk fördelning företagets expert		723 309 kr	1,15	628 452 kr
Tidshorisont	5 år	796 278 kr	0,56	1 424 457 kr
	10 år	828 912 kr	0,87	951 459 kr
	20 år	858 121 kr	1,15	745 585 kr
	30 år	871 109 kr	1,28	681 611 kr
	40 år	877 995 kr	1,35	652 265 kr
Extrapolering OS	Exponentiell	815 693 kr	0,69	1 181 738 kr
	Weibull	832 512 kr	0,87	960 815 kr
	Log-normal	888 478 kr	1,48	600 799 kr
	Log-logistisk	858 121 kr	1,15	745 585 kr
	Gompertz	965 256 kr	2,33	413 430 kr
	Generaliserad gamma	824 495 kr	0,79	1 041 546 kr
Nyttovikter	Nyttovikter enligt Hatswell et al.	858 121 kr	1,30	662 207 kr
	Svenska tariffen	858 121 kr	1,34	639 433 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	854 898 kr	1,15	742 784 kr
Hasardkvot =1	3 år	847 865 kr	1,04	814 297 kr
	4 år	854 277 kr	1,11	769 816 kr
Andel progredierade patienter med andra linjens behandling	40 %	952 165 kr	1,15	827 296 kr
	50 %	925 653 kr	1,15	804 260 kr
	60 %	899 140 kr	1,15	781 225 kr
Fördelning immunterapi i andra linjen enl KEYNOTE-024		742 692 kr	1,15	645 294 kr

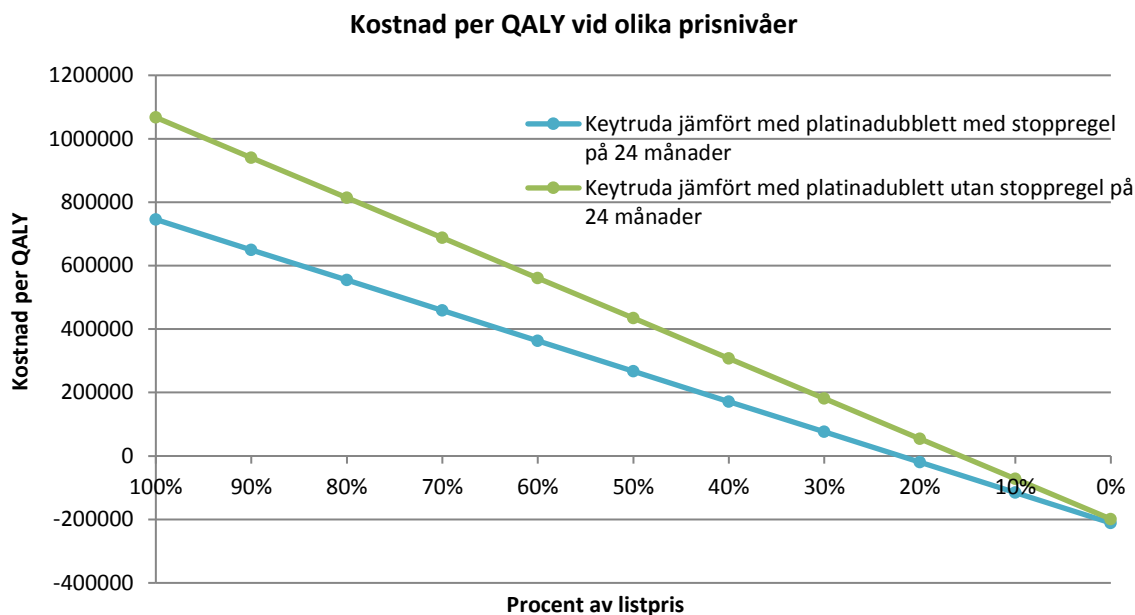
Tabell 16 Känslighetsanalyser utan stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
TLV:s grundscenario utan stoppregel		1 228 294 kr	1,15	1 067 212 kr
Kemoterapi, svensk fördelning företagets expert		1 093 888 kr	1,15	950 433 kr
Tidshorisont	5 år	1 117 387 kr	0,56	1 998 888 kr
	10 år	1 197 625 kr	0,87	1 374 682 kr
	20 år	1 228 294 kr	1,15	1 067 212 kr
	30 år	1 241 283 kr	1,28	971 258 kr
	40 år	1 248 169 kr	1,35	927 268 kr
Extrapolering OS	Exponentiell	1 185 866 kr	0,69	1 718 027 kr
	Weibull	1 202 685 kr	0,87	1 388 038 kr
	Log-normal	1 258 651 kr	1,48	851 114 kr
	Log-logistisk	1 228 294 kr	1,15	1 067 212 kr
	Gompertz	1 335 429 kr	2,33	571 979 kr
	Generaliserad gamma	1 194 667 kr	0,79	1 509 168 kr
Nyttovikter	Nyttovikter enligt Hatswell et al.	1 228 294 kr	1,30	947 867 kr
	Svenska tariffen	1 228 294 kr	1,34	915 269 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	1 225 071 kr	1,15	1 064 412 kr
Hasardkvot =1	3 år	1 218 038 kr	1,04	1 169 814 kr
	4 år	1 224 450 kr	1,11	1 103 391 kr
Andel progredierade patienter med andra linjens behandling	40 %	1 322 848 kr	1,15	1 149 367 kr
	50 %	1 296 192 kr	1,15	1 126 206 kr
	60 %	1 269 536 kr	1,15	1 103 046 kr
Fördelning immunterapi i andra linjen enl KN024		1 112 865 kr	1,15	966 921 kr

4.2.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Keytruda har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Keytruda räknas gradvis nedåt till produkten tillhandahålls helt utan kostnad av företaget. Två analyser är inkluderade i grafen, ett antagande där en stoppregel på 24 månader appliceras och en analys där stoppregeln inte tillämpas.

Figur 7 Kostnad per QALY vid olika prisnivåer



4.2.6 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten härstammar från huruvida patienter behandlas längre tid än 24 månader om de är progressionsfria. I den kliniska studien kunde patienter inte behandlas längre än 24 månader, men indikationen för Keytruda är behandling fram till progression. Hur patienter kommer att behandlas i svensk klinisk praxis kan TLV inte uttala sig om. TLV gör därför två analyser, en analys där stoppregeln på 24 månader tillämpas och en analys där stoppregeln inte tillämpas.

En stor del av osäkerheten i underlaget bottnar i hur den relativa effektskillnaden ser ut bortom tiden som omfattas av de kliniska studierna. Val av metod för att extrapolera bakomliggande data har en stor betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska modellen. En relaterad osäkerhet är att det i dagsläget är oklart hur den relativa effektskillnaden kommer att påverkas på lång sikt av att behandlingssekvensen (kemoterapi – immunterapi) förändras.

Det föreligger även osäkerhet rörande behandling i andra linjen och hur väl de antaganden som görs i modellen överensstämmer med klinisk praxis. Dessa osäkerheter rör både i hur stor utsträckning behandling i andra linjen kommer att ges och vilka preparat som kommer att vara aktuella. I vilken omfattning och med vilken immunterapi patienterna behandlas i andra linjen har sammantaget stor påverkan på resultaten.

Sammantaget har dessa parametrar en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY och osäkerheten bedöms vara hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att upp till [-----] patienter per år kan bli aktuella för behandling med Keytruda för indikationen icke-småcellig lungcancer.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV kan inte bedöma vilket scenario gällande behandlingens längden som är det troligaste i klinisk praxis med den evidens som finns till vårt förfogande. Därför presenteras två analyser: en analys som representerar ett behandlingsstopp vid 24 månader och en analys där patienter behandlas fram till progression. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY för Keytruda

på ungefär 750 000 kronor om patienter behandlas som längst 24 månader. Antas patienter istället behandlas hela tiden de befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,07 miljoner kronor.

5 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.

6 Referenser

- [1] R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Nationellt vårdprogram," 2015.
- [2] S. Ekman, "Lungcancer " *Internetmedicin*, 2017.
- [3] R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2014," 2015.
- [4] J. Minguet, K. H. Smith, and P. Bramlage, "Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer--Recent advances and future perspectives," *Int J Cancer*, vol. 138, pp. 2549-61, Jun 01 2016.
- [5] B. Bergman, "Lungcancer. Behandling icke-småcellig lungcancer terapirekommendation " *Läkemedelsboken*, 2016.
- [6] M. Reck, D. Rodriguez-Abreu, A. G. Robinson, R. Hui, T. Csoszi, A. Fulop, *et al.*, "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 375, pp. 1823-1833, Nov 10 2016.
- [7] R. C. C. Regionala Cancercentrum, "Lungcancer - Årsrapport från Nationellt lungcancerregister (NLCR) 2015," 2016.
- [8] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [9] K. Burstrom, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. A. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [10] A. J. Hatswell, B. Pennington, L. Pericleous, D. Rowen, M. Lebmeier, and D. Lee, "Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 12, p. 140, Sep 10 2014.
- [11] A. J. Wozniak, J. J. Crowley, S. P. Balcerzak, G. R. Weiss, C. H. Spiridonidis, L. H. Baker, *et al.*, "Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study," *J Clin Oncol*, vol. 16, pp. 2459-65, Jul 1998.
- [12] NT-rådet, "NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) för behandling av icke-småcellig lungcancer i andra linjen," 2016.