

Underlag för beslut i landstingen

Keytruda (pembrolizumab)

Pulver till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Keytruda är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med Keytruda.

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: Anna Strömgren (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom)

Klinisk expert: Bengt Bergman, docent och överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. Han 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: 1166/2016

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 är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med Keytruda.
- Mycket hög svårighetsgrad
- TLV har gjort bedömningen att docetaxel är ett av flera relevanta jämförelsealternativ.
- Behandling med Keytruda har jämförts mot docetaxel i en randomiserad, öppen fas-II/III-studie, benämnd KEYNOTE-010. Keytruda gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 1,9 månader (10,4 versus 8,5 månader) ($HR^1 = 0,71$). Ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS har visats i studien. 18 respektive 9 procent i varje behandlingsgrupp uppnådde ett partiellt svar.
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med pembrolizumab.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Om patienterna behandlas till progression med Keytruda 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 á 50 mg.
- Keytruda kostar ungefär 80 000 kronor per månad och patient. Motsvarande kostnad för docetaxel är ungefär 1 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för Keytruda jämfört med docetaxel vid NSCLC bedöms vara ungefär 1,13 miljoner kronor om en stoppregel på 24 månader tillämpas. Behandlas istället patienter fram till progression blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 2,10 miljoner kronor.
- Osäkerheten bedöms vara mycket hög och ligger främst i huruvida patienter behandlas till progression eller om behandlingen avslutas innan progression vid en viss förutbestämmd tidpunkt (stoppregel). Det finns även en mycket hög osäkerhet kring effekten av Keytruda bortom de kliniska studierna. Dessa faktorer har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

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

¹ HR = Riskkvot

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Keytruda	1
2.1	Icke småcellig lungcancer (NSCLC).....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi Keytruda.....	12
3.1	Effektmått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	20
4.1	Företagets grundscenario.....	20
4.2	TLV:s grundscenario	21
4.3	Budgetpåverkan.....	25
4.4	Samlad bedömning av resultaten	25
5	Den etiska plattformen.....	25
6	Referenser.....	26
7	Bilaga	27

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort en utvärdering av kostnadseffektiviteten för Keytruda för indikationen avancerat melanom hos vuxna (dnr: 2100/2014).

Denna utvärdering gäller Keytruda vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

2 Medicinskt underlag Keytruda

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 västvärlden[1].

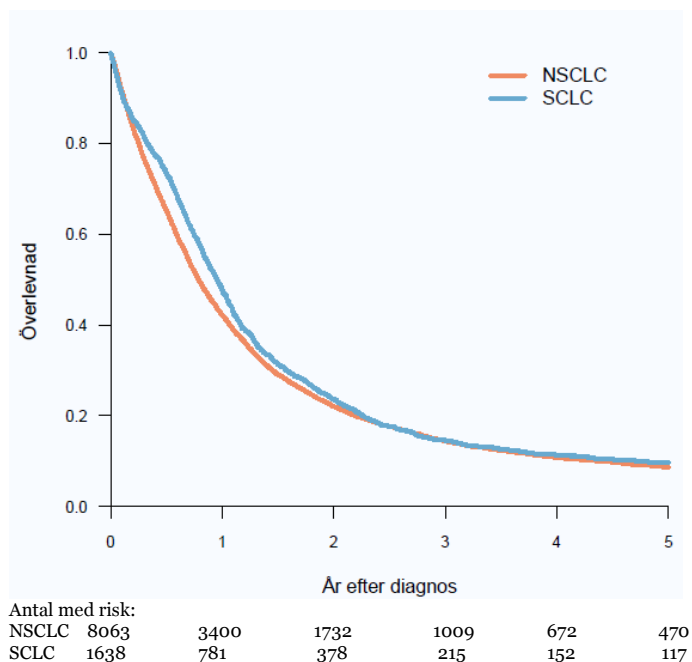
Lungcancer delas in i olika undergrupper såsom småcellig lungcancer (small cell lung cancer, SCLC) och icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer NSCLC) som står för 80 procent. NSCLC kan delas upp i två subtyper såsom skivepitelcancer och adenocarcinom[2].

3600 nya fall av lungcancer rapporterades under 2012 till det svenska cancerregistret. Lungcancer är den 4:e vanligaste cancerformen och förekommer i ungefär lika stor andel hos kvinnor som hos män. Medianåldern vid insjuknande är kring 69 år. De viktigaste orsakerna till lungcancer är tobaksrökning ensamt eller i kombination med andra faktorer i minst 80 procent av alla fall. Övriga faktorer är bland andra yrkesrelaterade faktorer och allmänna luftföroreningar. De vanligaste symtomen vid diagnos är hosta, blodiga upphostningar, andnöd, trötthet och thoraxsmärta.

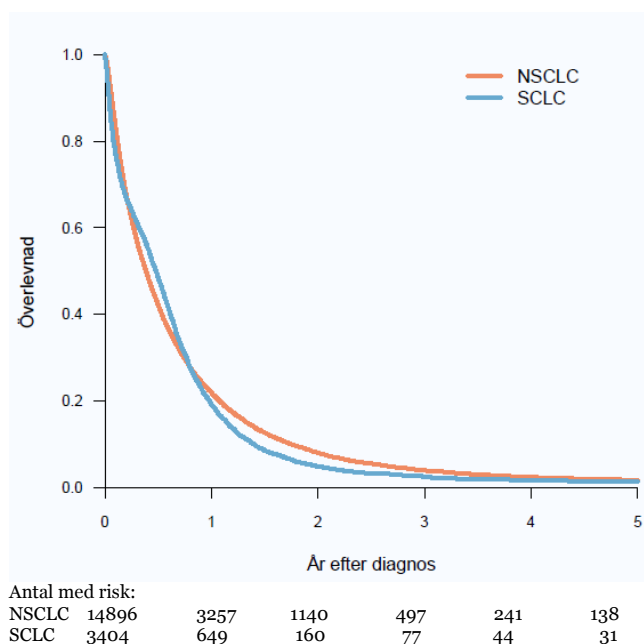
Prognosen beror på flera kliniska och tumörrelaterade faktorer varav två av de viktigaste är tumörstadium och patientens funktionsstatus. Andra faktorer som påverkar prognosen är kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper [1].

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-IIIB (inoperabel/lokalt avancerad sjukdom) samt stadium IV (metastaserad sjukdom) [3]:

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



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



Företaget uppskattar att upp till [—] patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling med Keytruda vid den här indikationen. TLV:s förståelse utifrån information från en expert är att kring 250 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, som rör denna utvärdering.

I juli 2015 erhöjls EMA-godkännande för indikationen malignt melanom.

2.2.1 Indikation

Keytruda är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med Keytruda.

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 immunsvär. 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.

Dosering:

Rekommenderad dos av Keytruda är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter ska behandlas med Keytruda till dess att sjukdomen progredierar eller oacceptabel toxicitet uppträder. 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

Det finns nationella riktlinjer för lungcancervård utgivna av Socialstyrelsen från 2011. Då behandlingen inom cancerområdet snabbt förändras och det finns ett mer nytugivet nationellt vårdprogram för lungcancer (mars 2015) från Regionalt cancercentrum (RCC) presenteras här endast de senare. Eftersom Keytruda endast är godkänt att användas efter tidigare kemoterapi beskrivs här endast rekommendationer vid andra linjens behandling.

Andra linjens behandling av NSCLC

Vid återfall eller progression efter tidigare kemoterapi i 1:a linjen och en funktionsstatus på 0-2 rekommenderas behandling med docetaxel eller pemetrexed. Pemetrexed ges dock ej vid skivepitelcancer. Hos patienter med EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang i tumörvävnad bör man erbjuda behandling med en tyrosinkinashämmare av EGFR- eller ALK-typ om sådan behandling ej har givits tidigare.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har i den kliniska studien KEYNOTE-010 jämfört behandling med Keytruda mot docetaxel. Företaget antar att Keytruda ska ses som ett alternativ till docetaxelbehandling som ges i andra linjen till en övervägande majoritet av patienterna med icke-småcellig lungcancer. Företaget hänvisar till det nationella vårdprogrammets riktlinjer för behandling av NSCLC.

Även i den hälsoekonomiska modellen har företaget jämfört Keytruda mot docetaxel baserat på studiedata från KEYNOTE-010.

TLV:s förståelse från en expert är att följande alternativ är vanligast vid behandling i andra linjen:

Docetaxel eller pemetrexed är huvudalternativ för 2:a linjens behandling med relativt lika fördelning dem emellan. Pemetrexed ges dock ej till skivepitelcancer, och som regel inte till patienter som erhållit denna behandling i 1:a linjen. Sista året har selekterade patienter även fått kombinationsbehandling med docetaxel och nintedanib eller ramacicirumab i 2:a linjen. Erlotinib är ytterligare ett behandlingsalternativ, men efter begränsningar i övriga indikationer till EGFR-muterade fall har preparatet en minskad andel i 2:a linjen.

Sedan årsskiftet 2015/16 har docetaxel till viss del ersatts av nivolumab i andra linjen, i första hand vid skivepitelcancer, men är under införande även vid NSCLC icke-skivepitelcancer.

Hos patienter som i 1:a linjen erhållit EGFR-hämmare eller ALK-hämmare (10-15% av alla NSCL-patienter) erbjuds som regel en platinumbaserad tvådrogsbehandling i 2:a linjen, och docetaxel, pemetrexed eller immunterapi skulle här bli aktuellt först i 3:e linjen.

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget om att docetaxel skulle kunna vara ett relevant jämförelsealternativ eftersom det finns med som ett alternativ vid behandlingen av NSCLC i det nationella vårdprogrammet för lungcancer (mars 2015) och är ett av de vanligaste alternativen enligt TLV:s expert. Även pemetrexed nämns som ett alternativ, men används endast vid NSCLC av icke skivepiteltyp. Denna hälsoekonomiska utvärdering gäller både NSCLC av icke skivepiteltyp och skivepiteltyp. Pemetrexed skulle därmed kunna vara ett relevant jämförelsealternativ för den patientgruppen som har NSCLC av icke skivepiteltyp. Men då Pemetrexed både är dyrare än och förefaller ha ungefär likvärdig effekt som docetaxel, blir en jämförelse mot docetaxel den mest konservativa.

TLV gör även bedömningen att det skulle kunna vara relevant att jämföra mot behandling med Opdivo (nivolumab) eftersom det enligt TLV:s tidigare utvärderingar vid skivepiteltyp (Dnr: 4226/2014) respektive icke skivepiteltyp (Dnr: 875/2016) är det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Opdivo rekommenderades av NT-rådet 151221 [4] hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp och 160630 [5] för patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp efter testning för PD L1-nivå.

TLV har bett företaget att skicka in en jämförelse mot Opdivo, men de har avböjt med motiveringen: *Ingen direkt jämförande studie finns i dagsläget mellan pembrolizumab och nivolumab. Därför saknas det kliniska underlaget som skulle krävas för att den hälsoekonomiska jämförelsen ska bli meningsfull. Med det vetenskapliga underlag som finns till hands idag, (respektive företags registreringsstudier, d.v.s., KeyNote-010 samt CheckMate 017 & 057) kan enbart en indirekt jämförelse göras mellan de båda preparaten. Dessutom försvåras analysen av att populationerna i BMS studierna är uppdelade efter histologi (skivepitel resp. icke-skivepitel).*

TLV hade önskat ha en indirekt jämförelse mot Opdivo även om denna jämförelse skulle ha innehållit osäkerheter. Det skulle ha varit värdefullt att kunna presentera en jämförelse mot Opdivo utöver den direkta jämförelsen mot docetaxel.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög² 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 [6]

Effekt och säkerhet av Keytruda (pembrolizumab) utvärderades i en randomiserad, öppen fas 2/3-studie (KEYNOTE-010) hos patienter med PD L1-positiv avancerad NSCLC som fått återfall efter behandling med första linjens platinumdublett³. Även patienter med EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som fått återfall efter tidigare tyrosinkinashämmare utöver platinumdubletten inkluderades.

Totalt 1034 patienter randomiserades (1:1:1) till att via intravenös infusion antingen få:

- Pembrolizumab 2 mg/kg under 30 minuter var tredje vecka (n=345)
- Pembrolizumab 10 mg/kg under 30 minuter var tredje vecka (n=346) eller
- Docetaxel 75 mg/m² (n=343) under 1 timma var tredje vecka

Pembrolizumab gavs i två olika styrkor i studien. Endast 2 mg/kg är godkänt vid indikationen varför TLV endast kommer att redovisa resultat kring den.

Patienterna erhöll behandling upp till 24 månader, till sjukdomen progredierade, till icke accepterbar toxicitet uppkom, enligt läkarens/patientens beslut eller andra av skäl.

Patienterna och behandlande läkare kände till vilken behandling som gavs men inte studiestatistikern.

Radiografisk undersökning gjordes var 9:e vecka enligt RECIST 1.1⁴-kriterier av en oberoende prövare. Utöver den undersökningen gjorde även studieprövaren en utvärdering via immunrelaterade responskriterier (irRC). Vid progression enligt den undersökningen fick patienten en granskning enligt RECIST 1.1 av oberoende prövare inom 4-6 veckor.

Patienterna i docetaxelgruppen premedicerades med kortison enligt produktresumén. De tilläts inte byta behandlingsgrupp vid progression, så kallad crossover.

Patienterna som inkluderades skulle ha en funktionsstatus på ≤ 1 på ECOG-skalan⁵ och mätbar sjukdom enligt RECIST 1.1-kriterier. De skulle ha fått två eller fler cykler av platinumdublettbehandling eller tyrosinkinashämmare för patienter med EGFR-mutation eller

² På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

³ Platinabaserad kemoterapi med två läkemedel; exempelvis cisplatin eller karboplatin tillsammans med gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel, docetaxel eller pemetrexed

⁴ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

⁵ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

ALK-translokation. Patienterna behövde ha ett uttryck av PD L1⁶ på minst 1 procent av tumörcellerna. Exklusionskriterier var bland andra: aktiva hjärnmetastaser, autoimmun sjukdom eller tidigare lunginflammation som krävt systemisk behandling med steroider.

Primära effektmått var total överlevnad (overall survival, OS⁷) och progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)⁸ i gruppen som hade ett PD L1-uttryck på ≥ 50 procent och dem med ≥ 1 procent, bedömd av oberoende prövare enligt RECIST 1.1-kriterierna.

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR⁹) enligt RECIST 1.1 -kriterierna
- responsduration (tid från svar på behandling till sjukdomsprogression eller död)
- livskvalitet med hjälp av två elektroniska frågeformulär: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 items (eEORTC QLQ-C30) och EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items (eEORTC QLQ-LC13) [7].

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån ECOG-status (0 eller 1), region (östasien eller inte östasien) och andel PD L1 på tumörcellerna (≥ 50 procent eller 1-49 procent).

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1.

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika hos alla patienter med $\geq 1\%$ PD L1 från registreringsstudien KEYNOTE-010[7]

	pembrolizumab 2 mg/kg (n = 344)	docetaxel 75 mg/m² (n = 343)
Ålder (median)	63	62
Åldersintervall	(29-82)	(33-82)
Män (%)	61,6	60,9
ECOG PS 0 (%)	32,6	33,8
ECOG PS 1 (%)	66,6	65,3
Skivepiteltyp	22,1	19,2
Icke skivepiteltyp	69,8	70,0
Sjukdomsgrad IIIB (%)	6,1	6,4
Sjukdomsgrad IV (%)	91,6	91,0
PD L1-nivå $\geq 50\%$	40,4	44,3
PD L1-nivå 1-49%	59,6	55,7
Nuvarande eller tidigare rökare (%)	81,1	78,4
Aldrig rökt tidigare (%)	18,3	19,5
Okänd status rökning (%)	0,6	2,0
EGFR-status: muterad (%)	8,1	7,6
ALK-translokation (%)	0,6	0,6
Antal tidigare behandlingslinjer		
1	70,6	68,5
2	19,2	21,9
3	5,2	5,8
4	1,7	1,7
5 eller fler	0,9	0,9

12 respektive 14 procent hade tidigare fått behandling med EFGR tyrosinkinashämmare och 1 procent i båda behandlingsgrupperna hade fått behandling med ALK-hämmare [6].

Cirka 92 versus 91 procent av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade sjukdom av stadium IV och 6 procent stadium IIIB [7].

⁶ PD L1-uttrycket på tumörvävnaden analyserades av Dako Clinical Trial Assay via 22C3 klonen mot PD L1[7] EMA. (2016). *Extension of indication variation assessment report Keytruda Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0007*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf.

⁷ OS: definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

⁸ PFS: definierat som tiden från randomisering till sjukdomsprogression eller död

⁹ ORR: komplett respons eller partiell respons enligt RECIST-kriterierna, version 1.1

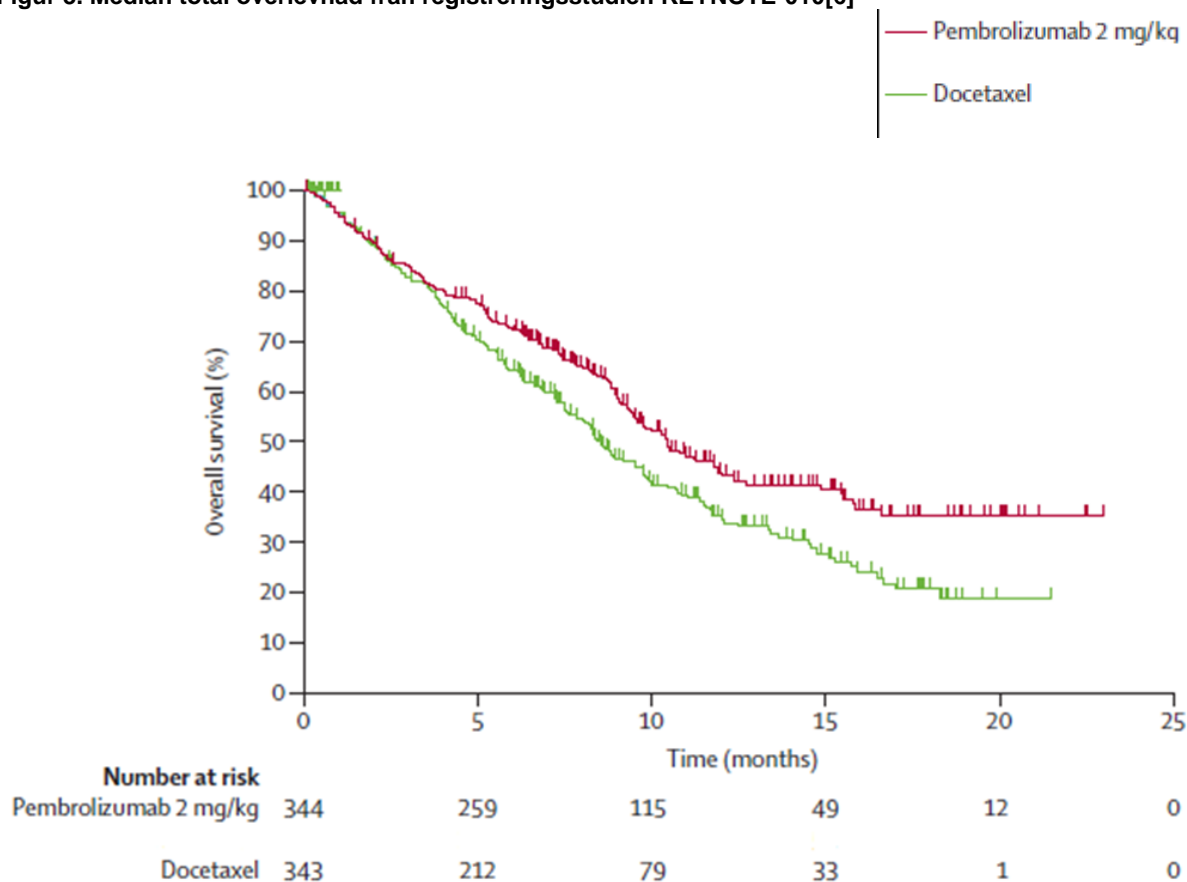
Alla biverkningarna som inträffade under studien utvärderades av prövaren enligt standardiserade kriterier (NCI Common Terminology for Adverse Events (CTCAE), version 4,0) [6].

Resultat[6]

Behandling med pembrolizumab 2 mg/kg visade en statistiskt signifikant ökad totalöverlevnad generellt i hela patientgruppen jämfört med docetaxel; HR = 0,71; (95% KI: 0,58, 0,88); p-värde: 0,0008. Medianöverlevnaden var 10,4 versus 8,5 månader. Andelen patienter som beräknas leva vid ett år var 43,2 versus 34,6 procent.

I Figur 3 nedan visas total medianöverlevnad hos alla patienter för pembrolizumab versus docetaxel i studien KEYNOTE-010.

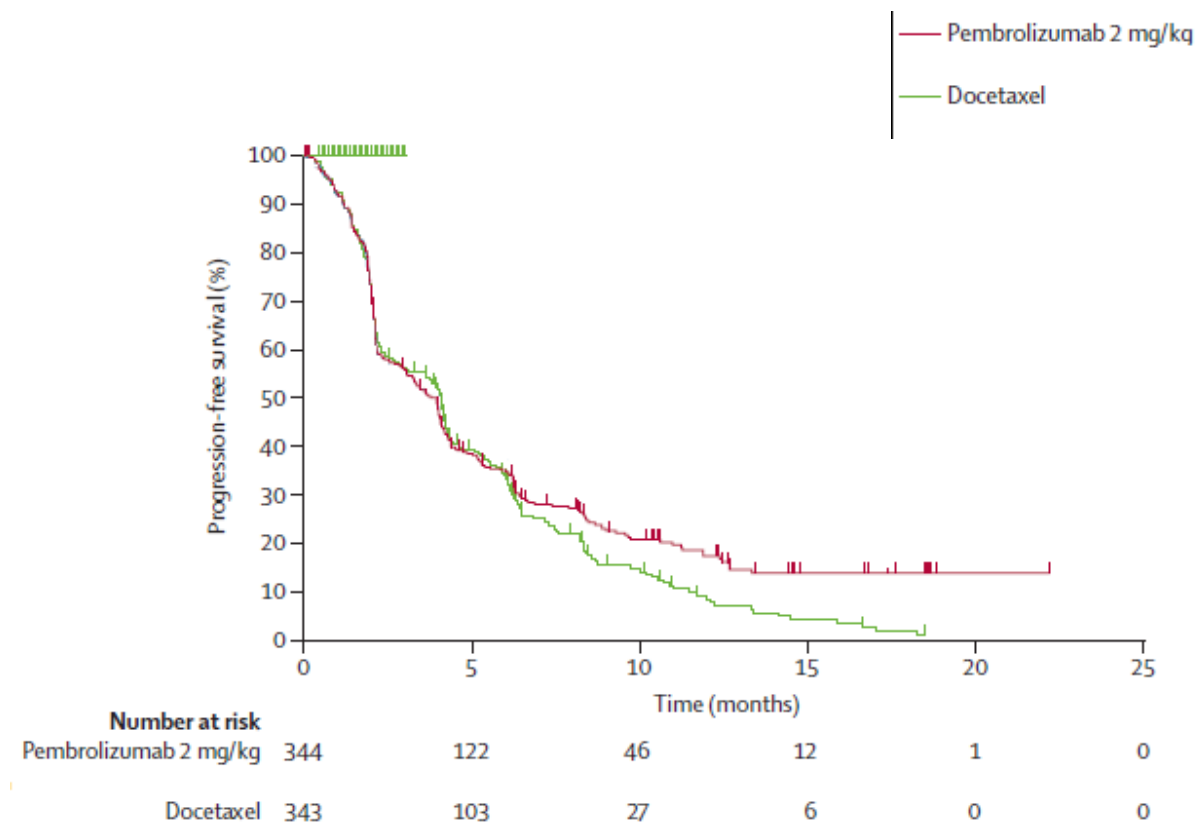
Figur 3. Median total överlevnad från registreringsstudien KEYNOTE-010[6]



Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna i progressionsfri överlevnad. HR för hela kurvan var 0,88; (95% KI: 0,74, 1,05) p-värde: 0,07. Medianvärdet för progressionsfrihet var 3,9 versus 4,0 månader.

I Figur 4 nedan visas progressionsfri överlevnad i median för pembrolizumab versus docetaxel i studien KEYNOTE-010.

Figur 4. Progressionsfri överlevnad i median bedömd av oberoende prövare enligt RECIST 1.1 och prövningsledare enligt immunrelaterade svarskriterier från registreringsstudien KEYNOTE-010



Enligt oberoende radiolog hade inte komplett respons uppnåtts i någon behandlingsgrupp men partiell respons uppnåddes hos 18 respektive 9 procent i varje behandlingsgrupp. Svardsdurationen var längre i pembrolizumabgruppen där mediandurationen inte hade uppnåtts till skillnad från i docetaxelgruppen där den var åtta månader.

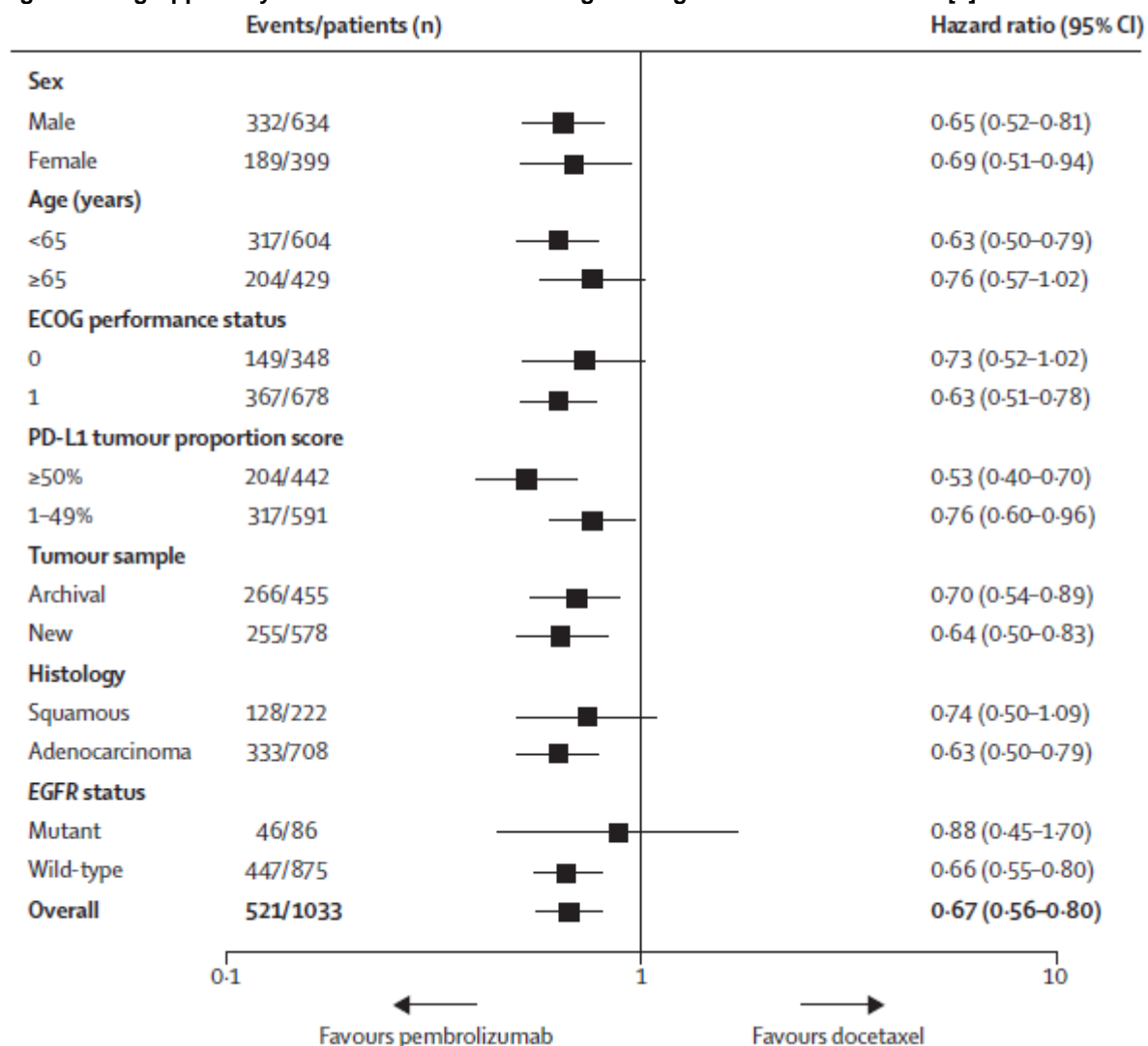
Övriga analyser

I figur 5 nedan där en subgruppsanalys redovisas av fördefinierade grupper, fanns en statistiskt signifikant fördel i OS för pembrolizumab versus docetaxel i nästan alla grupper. Hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp (squamous) fanns en endast en numerisk fördel gentemot docetaxel.

139 av de 344 patienterna i pembrolizumabgruppen och 152 av de 343 patienterna i docetaxelgruppen hade ett PD L1-uttryck som var ≥ 50 procent. Den högre PD L1-nivån hos patienterna gav ett bättre resultat i OS, se figur 5.

Resultat i PFS påverkades inte av tumörhistologi (skivepitel respektive icke skivepitel).

Figur 5. Subgruppsanalys av total överlevnad från registreringsstudien KEYNOTE-010[6]



Tabell 2. Översikt över effektdata hos alla patienter från registreringsstudien KEYNOTE-010[7]

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Docetaxel 75 mg/m² (n = 345)
Total överlevnad, OS median (mån) 95% KI	10,4 (9,4, 11,9)	8,5 (7,5, 9,8)
Hazard Ratio 95% KI	0,71 (0,58, 0,88) p-värde:0,0008	
Progressionsfri överlevnad, PFS median (mån) 95% KI	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (3,1, 4,2)
Hazard Ratio 95% KI	0,88 (0,73, 1,04) p-värde: 0,068	
Andel responders, ORR n (%) 95% KI	18 (14,1, 22,5)	9,3 (6,5, 12,9)
Skillnad mot docetaxel 95% KI	8,7 (3,6, 13,9)	
Responsduration, median (range), dagar	Inte uppnådd	189
Tid till respons, median (range), dagar	65	65

Oönskade händelser i den kliniska studien[6]

Biverkningar samlades in i studien för de patienter som fått läkemedlet, en så kallad "säkerhetspopulation": 339 av 345 som randomiserats till pembrolizumab och 309/343 som randomiserats till docetaxel. 45 patienter i docetaxelgruppen drog in sitt samtycke att delta i studien, varav de flesta (34) av dem innan de hunnit få docetaxel.

Biverkningar av grad 3-5 som ansågs vara relaterade till läkemedlet rapporterades mer sällan i pembrolizumabgruppen (13 versus 35 procent).

Huvudanledningen för avslutande av behandling var sjukdomsprogression. Andelen som avslutade sin behandling på grund av biverkningar relaterade till studieläkemedlet var lägre i pembrolizumabgruppen än i docetaxelgruppen (4 versus 10 procent).

Dödsfall orsakade av studieläkemedlet inträffade hos tre patienter i pembrolizumabgruppen (två fall av pneumonit och ett fall av pneumoni) och fem i docetaxelgruppen (akut hjärtsvikt, dehydrering, febril neutropeni, interstitiell lungsjukdom och luftvägsinfektion).

Behandlingsdurationen i median var längre i pembrolizumabgruppen; 3,5 månader till skillnad från 2,0 månader i docetaxelgruppen.

Immunrelaterade biverkningar inträffade hos 20% av patienterna i pembrolizumabgruppen. De vanligaste var hypotyroidism (8 procent), hypertyroidism (4 procent) och pneumonit (5 procent).

Biverkningar enligt produktresumén[8]

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 2 799 patienter med avancerat malignt melanom eller NSCLC med avseende på tre doser (2 mg/kg kroppsvikt 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 (18%), diarré (12%), illamående (11%) och artralgi (10%). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade studien KEYNOTE-010 att pembrolizumab bland patienterna som hade $\geq 1\%$ PD L1 gav en statistiskt signifikant ökad total medianöverlevnad på 1,9 månader jämfört med docetaxel. Skillnaden i OS uppkommer först efter cirka fyra månaders behandling.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS mellan behandlingsgrupperna. En större andel av patienterna i pembrolizumabgruppen fick progression, alltså en större tumör enligt RECIST 1.1-kriterier, under de första tre månaderna, och ingen fördel i PFS visas för pembrolizumab förrän efter sju månader, vilket sannolikt skulle kunna förklaras med "pseudoprogredion" som kan inträda vid behandling med immunoterapi^[1]. Vid ett år efter behandlingsstart visade pembrolizumab en fördel jämfört med docetaxel då 18 versus 7 procent inte hade progredierat.

^[1] Vid mätning enligt RECIST 1.1-kriterier mäts storleken av tumören. Detta innebär att det inflammatoriska svaret på behandlingen som ger en "svullnad tumör" kan misstolkas som progression även om patienten svarar på behandlingen.

Patientkaraktäristika anses vara likvärdiga mellan studiegrupperna i den totala populationen där patienterna randomiserades till de olika alternativen. Ett större antal patienter i docetaxelgruppen än i pembrolizumabgruppen (34 versus 6) valde att inte få någon behandling då de kände till vilket läkemedel de skulle behandlas med (studien var öppen), vilket innebär de inte ingick i säkerhetspopulationen. På så sätt utvärderades inte deras effekt eller säkerhet. TLV har bett företaget att skicka in patientkaraktäristika för just säkerhetspopulationen för att utesluta att inte några större skillnader i patientkaraktäristika förekom jämfört med i den totala gruppen, men har inte fått in den informationen. Detta bidrar till en viss osäkerhet i den relativa effekten mellan grupperna.

Andelen patienter med NSCLC av skivepiteltyp och icke skivepiteltyp i den totala patientpopulationen motsvarar den verkliga patientgruppen. Inga patienter med ECOG PS 2 inkluderades i studien, vilket skulle kunna vara en begränsning eftersom en del av de aktuella patienterna kan antas ha denna funktionsstatusnivå.

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

Bättre resultat har presenterats för gruppen som hade PD L1-nivå $\geq 50\%$ än dem med PD L1-nivå 1-49% (se avsnitt 7 bilaga).

Effekten och säkerhet är inte undersökt hos patienter med mindre än 1 procent PD L1, vilket skulle kunna vara upp till ungefär 40 procent av alla patienter.

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

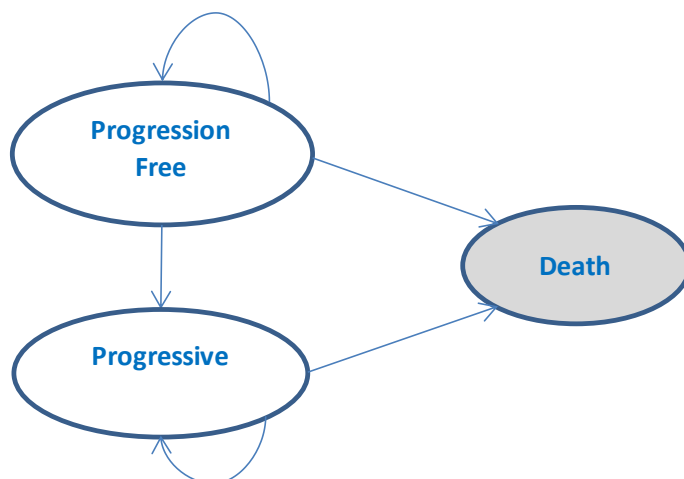
3 Hälsoekonomi Keytruda

När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid 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-modell¹⁰. 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 modellen jämförs Keytruda med docetaxel. Data och patientkaraktistika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien KEYNOTE-010[6]. Vid inträde är patienternas genomsnittsalder 62 år, de väger i genomsnitt 71 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,81 m². Modellens tidshorisont är 40 år och en modelleykel är en vecka lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

Figur 6. 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 40 år förefaller vara lång med tanke på sjukdomens svårighetsgrad, i TLV:s grundscenario har tidshorisonten sänkts till 15 år.

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 studien KEYNOTE-010[6]. Företaget presenterar ett antal

¹⁰ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna typ av modell kan använda överlevnadsdata direkt.

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-estimat¹¹ har utvärderats med AIC¹² och BIC¹³.

Då Kaplan-Meier-estimaten för Keytruda och jämförelsealternativet korsar varandra bedömde företaget att överlevnadskurvorna bör extrapoleras oberoende av varandra, vilket innebär att varje överlevnadskurva förses med den bäst passande parametriska funktionen oberoende av hur den passar de andra överlevnadskurvorna.

PFS för Keytruda

För Keytruda har företaget valt att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan med en Weibull fördelning då det är den fördelning som har de bästa AIC-, BIC-resultaten samt är den fördelning som visuellt passar de bakomliggande studieresultaten bäst.

PFS för docetaxel

För docetaxel har företaget valt att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan med den exponentiella fördelningen då det är den fördelning som har de bästa AIC-, och BIC-resultaten samt är den fördelning som visuellt passar de bakomliggande studieresultaten bäst.

När det kommer till total överlevnad menar företaget att de standardiserade parametriska fördelningarna har en dålig passform till både Keytruda och jämförelsealternativet docetaxel. Samtliga parametriska funktioner förefaller underskatta total överlevnad mellan veckorna 21 och 39 för att sedan överskatta total överlevnad mellan veckorna 39 och 65. Företaget har därför valt att dela upp extrapoleringen i två delar, i den första delen använder företaget de ojusterade Kaplan-Meier-estimaten för att sedan applicera den parametriska funktion som passar den återstående delen av Kaplan-Meier-kurvan bäst.

OS för Keytruda

För Keytruda har företaget valt att extrapolera total överlevnad genom att använda Kaplan-Meier-estimaten fram till vecka 52, därefter används den exponentiella funktionen bortom vecka 52.

OS för docetaxel

För docetaxel har företaget valt att extrapolera totalöverlevnad genom att används Kaplan-Meier-estimaten fram till vecka 52, därefter används den exponentiella funktionen bortom vecka 52.

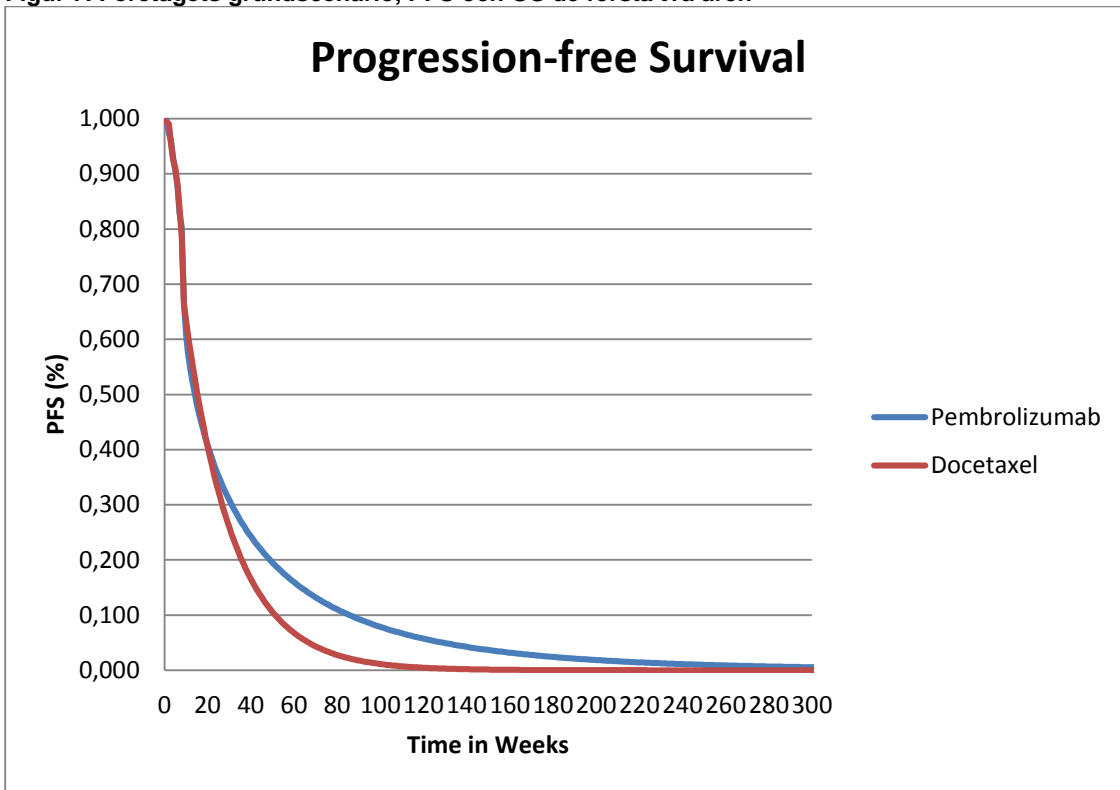
Företaget har inkluderat ett flertal alternativ för att extrapolera total överlevnad bortom tiden som omfattas av den kliniska studien KEYNOTE-010. Dels har företaget inkluderat alternativa tidpunkter då Kaplan-Meier-skattningarna används i förhållande till den exponentiella fördelningen, dels har företaget även inkluderat ett alternativ där olika statistiska-fördelningar kan användas för att extrapolera hela Kaplan-Meier-kurvan.

¹¹ Funktion av överlevnadsdata

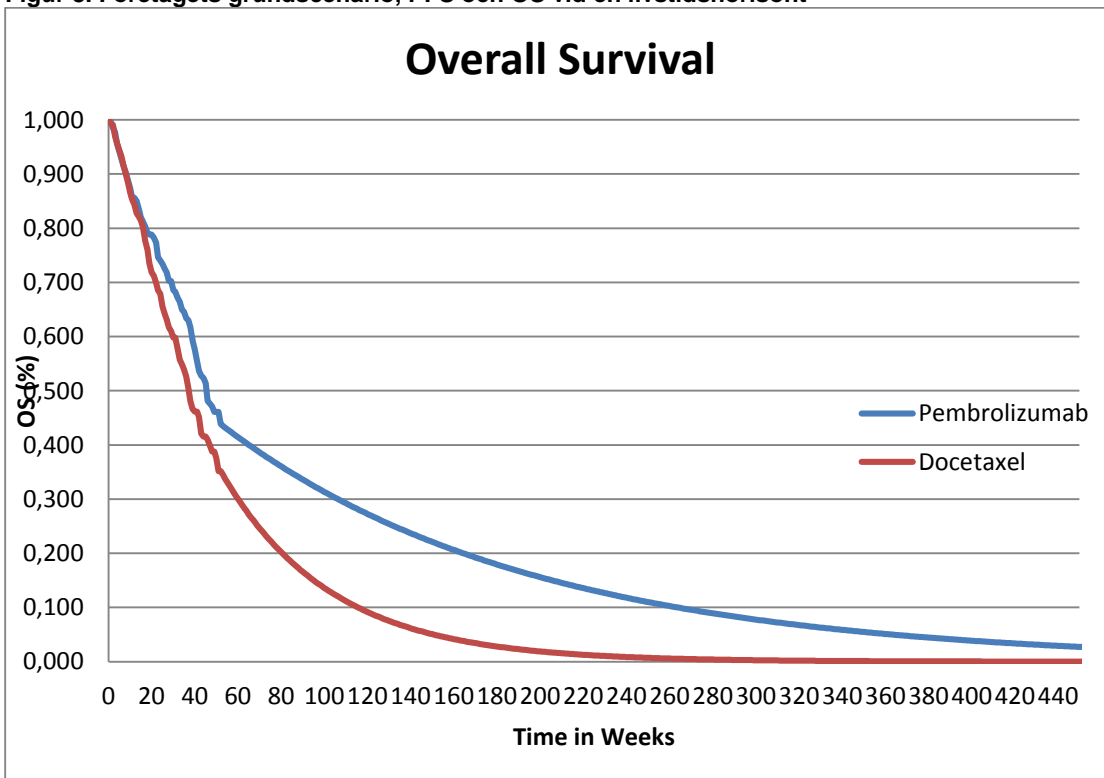
¹² Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹³ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Figur 7. Företagets grundscenari, PFS och OS de första två åren



Figur 8. Företagets grundscenari, PFS och OS vid en livstidshorisont



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 de kliniska studierna, varför en extrapolering måste göras.

TLV bedömer i enlighet med företaget att PFS för Keytruda bäst modelleras med Weibull-funktionen, då övriga funktioner antingen tenderar att över- eller underskatta effekten av Keytruda. Vad gäller PFS-kurvan och docetaxel förefaller den exponentiella-funktionen vara den parametriska funktion som passar underliggande Kaplan-Meier-estimat bäst.

Val av metod för att extrapolera OS har en väldigt stor betydelse för kostnadseffektiviteten. Företaget har valt att dela upp extrapoleringen i två delar, där Kaplan-Meier-estimaterna används de första 52 veckorna för att sedan applicera den exponentiella funktionen på den resterande delen av Kaplan-Meier-estimaterna. Att använda Kaplan-Meier-estimaterna direkt är i sig inget nytt och beskriver händelseförloppet i den kliniska studien, problemet uppstår när en parametrisk funktion ska appliceras på resterande del av Kaplan-Meier-estimaterna. Denna extrapolering omfattas av en hel del osäkerhet eftersom den del av Kaplan-Meier-kurvan som återstår är förhållandevis kort och omfattas av en stor del censurering.

Implikationen av tillvägagångssättet företaget använder sig av är att en stor del av den relativa effektskillnaden uppstår bortom den tid som omfattas av de kliniska studierna. För att adressera detta antagande har företaget försökt validera extrapoleringen genom den kliniska studien KEYNOTE-001 (fas 1 studie). Företaget menar att de traditionella parametriska funktionerna tenderar att underskatta den modellerade långtidsöverlevnaden för Keytruda när KEYNOTE-001 används för att validera extrapoleringen. Problematiken med att använda KEYNOTE-001 för att validera långtidsöverlevnaden i den befintliga modellen är att det endast fanns 7 patienter kvar vid 100 veckor vilket innebär att underlaget omfattas av en hög grad osäkerhet, därmed bör valideringen tolkas med en stor försiktighet.

Som ett alternativ har företaget även försökt validera den modellerade långtidsöverlevnaden för docetaxel genom PiVOTAL-studien¹⁴. Den modellerade långtidsöverlevnaden för docetaxel förefaller underskatta överlevnaden gentemot PiVOTAL-studien, dock skulle anledningen kunna bero på skillnader i patientkaraktäristiska mellan de två studierna. Eftersom det inte går att härleda vilken typ av behandling patienterna i PiVOTAL-studien erhöll blir det svårt att uttala sig kring huruvida det är en lämplig studie att använda för att validera den modellerade effekten av docetaxel. Företaget har även inkluderat överlevnadskurvor från SEER¹⁵ (ett amerikanskt cancer register). Även här förefaller den modellerade överlevnadskurvan för docetaxel underskattas i förhållande till SEER-registeret. Dock kvarstår samma problematik med SEER-registeret då det inte går att härleda vilken behandlingslinje eller behandling patienterna erhöll.

TLV gör bedömningen att den tvådelade extrapoleringen innehåller en mycket hög grad av osäkerhet. Detta eftersom en del av modelleringen bygger på slutet av Kaplan-Meier-kurvorna som i stor grad är osäkra i sig själva då en stor del av patientpopulationen är censurerad. Dock bedöms denna extrapolering vara den modellering som genererar den rimligaste relativa effektskillnaden mellan Keytruda och docetaxel i modellen. Att extrapolera överlevnadskurvorna med andra inbyggda funktioner i modellen genererar otillfredsställande resultat då den relativa effektskillnaden antingen underskattas eller överskattas i förhållande till tidigare bedömningar TLV gjort inom terapiområdet på liknande läkemedel.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att en tvådelad extrapolering går att ifrågasätta rent effektmässigt, men det är ändå den modellering som bedöms vara den rimligaste av de metoder som TLV kan välja mellan i den hälsoekonomiska modellen. Därmed bör resultaten

¹⁴ Multinationell retrospektiv studie som studerar behandling, behandlingsriktlinjer och överlevnad hos nyligen diagnostiserade patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIB/IV.

¹⁵ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, NIH, USA. <http://seer.cancer.gov/>

tolkas med en stor försiktighet då kostnadseffektiviteten i stort är beroende av den extrapolering som väljs i den hälsoekonomiska modellen.

TLV kommer presentera känslighetsanalyser med samtliga parametriska funktioner för att visa hur mycket de olika funktionerna slår på resultaten.

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-010-studien[6]. Under studieperioden mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret¹⁶. Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[9] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burström et al.)(10]. Företaget har valt den svenska värderingen i sitt grundscenari och presenterar känslighetsanalyser med den brittiska värderingen. Eftersom inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan Keytruda och jämförelsealternativet docetaxel, har företaget valt att använda de poolade nyttovikterna i sitt grundscenari.

Företaget har även valt att presentera nyttovikterna i grundscenariot enligt en metod som presenteras av Hatswell et al.¹⁷, vilket innebär att studiepopulationen kategorieras fem grupper beroende på tiden fram till död. EQ-5D-data samlades in för varje kategori och medelvärdet i de olika kategorierna användes sedan i den hälsoekonomiska analysen, se tabell 3.

Tabell 3. Nyttovikter enligt Hatswell et al. metoden

Tid till död (dagar)	Poolad analys enligt den svenska tariffen	Poolad analys enligt den brittiska tariffen
≥360*	0,879	0,807
[180, 360)	0,830	0,717
[90, 180)	0,809	0,664
[30, 90)	0,776	0,563
<30	0,672	0,295

I den hälsoekonomiska modellen finns det även möjlighet att använda en metod där nyttovikter kopplas till de olika hälsostadierna i modellen, det vill säga en nyttovikt kopplas till det progressionsfria hälsostadiet och det progredierade hälsostadiet, se tabell 4.

Tabell 4. Nyttovikter indelat för de olika hälsostadierna

Nyttovikter	Progressionsfri sjukdom	Progredierad sjukdom
Svenska tariffen	0,852	0,805
Brittiska tariffen	0,753	0,664

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskningar sker i samband med varje biverkan som uppstår. Livskvalitetsminskningen baseras på prevalensen av de biverkningar som uppstod i KEYNOTE-010[6]. De biverkningar som är inkluderade i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller högre och förekom hos mer än 5 procent av patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från KEYNOTE-010[6], är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Nyttovikterna för biverkningarna har en mindre inverkan på kostnadseffektiviteten.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

Val av metod för att skatta nyttovikterna har stor betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska modellen. Den metod Hatswell et al.[11] presenterar genererar fler inkrementella kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med den traditionella metoden där en nyttoväkt kopplas till varje hälsostadium. Den metod Hatswell et al.[11] presenterar är en förhållandevis ny metod som kan användas som ett alternativ till den metod där en nyttoväkt kopplas till de olika hälsostadierna. Hatswell et al.[11] utvärderade metoden på melanom patienter. Det föreligger fortfarande en osäkerhet kring hur generaliserbar denna metod är i allmänhet. Eftersom metoden endast är validerad på melanom patienter belyser författarna en osäkerhet huruvida metoden kan appliceras på solida/hematologiska tumörer. Eftersom den metod som kopplar en nyttoväkt till varje hälsostadium är så pass förankrad inom området bedöms denna metod innehålla minst osäkerheter, och är den metod TLV använder i sitt grundscenari. Känslighetsanalyser med den metod Hatswell et al.[11] 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 grundscenari 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, 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-010[6] och genom intervjuer med en klinisk expert inom terapiområdet.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Keytruda är 16 580 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 50 mg. Den rekommenderade dosen av Keytruda är 2 mg per kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 30 minuter var tredje vecka. Patienter ska behandlas med Keytruda till dess att sjukdomen progredierar eller oacceptabel toxicitet uppträder. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Keytruda ungefär 80 000 kronor.

Docetaxel tillhandahålls i olika förpackningsstorlekar 20 mg, 80 mg, 140 mg och 160 mg, till ett pris på 136,5 kronor, 250 kronor, 455 kronor och 557 kronor. Företaget använder sig av den lägsta kostnaden per mg (2,84 kronor per mg) i den hälsoekonomiska modellen. Läkemedlet ska administreras intravenöst var tredje vecka med en dos på 75 mg per m² kroppsyta. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för docetaxel ungefär 1 000 kronor.

I KEYNOTE-010[6] behandlades vissa patienter efter progression om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta, om patienten inte progredierade väldigt hastigt, om patienten tolererade behandlingen väl och hade ett gott allmäntillstånd. Läkemedelskostnader efter progression är inte inkluderade för dessa patienter.

I KEYNOTE-010[6] erhöll en andel patienter senare linjers behandling. Totalt var det 40 procent av patienterna i Keytruda-armen och 44 procent av patienterna i docetaxel-armen som fick ytterligare linjers behandling. I genomsnitt erhöll patienterna ytterligare behandling i 88 dagar, där en signifikant större andel av patienterna i docetaxel-armen erhöll immunoterapi (13 %) i förhållande till patienterna som behandlades med Keytruda (<1 %). Läkemedelskostnader för denna behandling är inkluderad i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att en liten andel av de patienter som behandlas kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, och att de därför erhåller behandling efter progression. I den hälsoekonomiska modellen har företaget endast inkluderat effekten av behandling efter progression hos dessa patienter och inte de läkemedelskostnader som tillkommer. TLV bedömer att de läkemedelskostnader som tillkommer bör inkluderas, därför används den faktiska behandlingens duration från KEYNOTE-010[6] för att beräkna läkemedelsåtgången i den hälsoekonomiska modellen.

TLV bedömer i enlighet med företaget att det är rimligt att en andel patienter kan tänkas erhålla behandling i tredje linjen.

3.2.2 Behandlingslängd

Enligt företaget förväntas behandling med Keytruda i klinisk praxis pågå fram tills sjukdomsprogression, tills oacceptabel toxicitet uppstår, tills oacceptabla biverkningar uppstår eller fram tills dess att patient/läkare väljer att avbryta behandlingen. I den kliniska studien KEYNOTE-010[6] implementerades ett behandlingstopp på 24 månader, vilket innebär att samtliga patienter som var progressionsfria vid tillfället 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.

Med den kunskap vi har idag kan TLV inte uttala sig huruvida ett behandlingsstopp på två år är rimligt eller inte. För att kunna besvara frågan kring ett eventuellt behandlingsstopp vid en fördefinierad tidpunkt behövs långtidsdata som kan styrka ett sådant antagande.

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 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 kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram genom svenska regionala prislister 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-010[6] 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 prislister. Kostnaderna är modellerade som en engångskostnad som uppstår i den första modelleykeln.

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

3.2.5 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår i form av produktionsbortfall vid sjukdom. Företaget använder humankapital-metoden där den förlorade produktiviteten är skattad genom inkomst. Företaget antar att samtliga patienter som befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet har en arbetskapacitet på 50 procent av ett heltidsarbete så länge de är under 65 år. Samtliga patienter som befinner sig i det progredierade hälsostadiet antas vara sjukskrivna.

TLV:s bedömning: Indirekta kostnader inkluderas inte i TLV:s grundscenario.

Företagets antagande kring de indirekta kostnaderna härstammar från ett tidigare ärende som TLV utvärderat, närmare bestämt ipilimumab vid malignt melanom som första linjens behandling (Dnr: 2865/2011). TLV bedömer att det råder en hel del osäkerhet i de antaganden företaget gör vad gäller de indirekta kostnaderna då det är olika sjukdomar med olika sjukdomsprofiler. Dessutom rör det sig om en senare behandlingslinje i det aktuella ärendet (Keytruda vid icke-småcellig lungcancer) jämfört med det ärende företaget använder som referens.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget använder den metod Hatswell et al[11] beskriver för att skatta effektivitetsvinster i den hälsoekonomiska modellen.
- Företaget använder den svenska tariffen för att skatta nyttovikterna.
- Företaget antar att patienter maximalt kommer behandlas i 24 månader.
- Företaget antar att samtliga patienter i det progressionsfria hälsostadiet kan fortsätta arbeta deltid på 50 procent.
- Företaget använder en tidshorisont på 40 år.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer till ungefär 780 000 kronor, och leder till en QALY vinst på 0,729.

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenario

	Keytruda	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	544 479 kr	3 685 kr	540 795 kr
Övriga sjukvårdskostnader	291 946 kr	224 091 kr	67 855 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- 139 423 kr	- 102 593 kr	- 36 830 kr
Kostnader, totalt	697 002 kr	125 182 kr	571 820 kr
Levnadsår (LY)	1,81	0,98	0,83
QALYs	1,538	0,809	0,729
Kostnad per vunnet levnadsår			688 023 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			784 104 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser. Den känslighetsanalys som påverkar kostnaden per QALY i allra störst utsträckning är en tidshorisont på fem år. Behandlingslängd och vilken metod/tariff som används för att skatta nyttovikterna är också parameterar som har en stor påverkan på kostnaden per QALY.

Tabell 6. Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		571 820 kr	0,73	784 104 kr
Tidshorisont	5 år	538 298 kr	0,61	997 479 kr
	7 år	556 163 kr	0,64	866 105 kr
	10 år	566 928 kr	0,70	807 243 kr
	20 år	571 724 kr	0,73	784 537 kr
Behandlingslängd	Behandling fram till progression	665 949 kr	0,73	913 835 kr
Extrapolering	9 veckor K-M + Log-logistisk (PFS)	554 766 kr	0,73	554 766 kr
	9 veckor K-M + Gompertz	572 626 kr	0,73	785 209 kr
	Log-logistisk (OS)	610 113 kr	0,99	619 118 kr
	Weibull (OS)	580 735 kr	0,79	736 007 kr
Nyttovikter	Nyttovikter efter hälsostadie	571 820 kr	0,68	842 741 kr
	Brittiska tariffen	571 820 kr	0,67	855 172 kr
Indirekta kostnader	Exkluderade	608 650 kr	0,73	834 607 kr
Subgrupper	PD L1 1 – 49 %	754 577 kr	0,64	754 577 kr
	PD L1 ≥ 50 %	697 480 kr	0,89	787 797 kr

4.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnad per QALY vid andra linjens behandling med Keytruda jämfört med docetaxel till ungefär 1,13 miljoner kronor när inga patienter får fortsatt behandling bortom 24 månader trots att de är progressionsfria. Samma analys utan stoppregeln på 24 månader resulterar i en ungefärlig kostnad per QALY på 2,10 miljoner kronor.

4.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

- TLV använder den metod som innebär att varje hälsostadie tilldelas en nytto-vikt.
- TLV använder den brittiska tariffen för att skatta nyttovikterna.
- Två analyser presenteras, en analys med en stoppregel på 24 månader, samt en analys utan en stoppregel.
- Företaget antar att samtliga patienter i det progressionsfria hälsostadiet kan fortsätta arbeta deltid på 50 procent.
- TLV använder en tidshorisont på 15 år i den hälsoekonomiska modellen.

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

4.2.3

Tabell 7. Resultat TLV:s grundscenario med stoppregel på 24 månader

	Keytruda	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	562 999 kr	2 038 kr	560 960 kr
Övriga sjukvårdskostnader	292 227 kr	213 907 kr	78 320 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	855 226 kr	215 946 kr	639 281 kr
Levnadsår (LY)	1,809	0,982	0,827
QALYs	1,258	0,691	0,567
Kostnad per vunnet levnadsår för Keytruda			773 292 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			1 127 717 kr

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario utan stoppregel

	Keytruda	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	1 082 297 kr	2 038 kr	1 080 259 kr
Övriga sjukvårdskostnader	319 374 kr	213 907 kr	105 467 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 401 671 kr	215 946 kr	1 185 726 kr
Levnadsår (LY)	1,809	0,982	0,827
QALYs	1,258	0,691	0,567
Kostnad per vunnet levnadsår för Keytruda			1 434 288 kr
Kostnad per vunnet QALY för Keytruda			2 091 668 kr

4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i tabell 9 och 10, där den största kostnaden per QALY återfinns vid antaganden kring modellens tidshorisont och vilken parametrisk funktion som används för att extrapolera överlevnad bortom tiden som omfattas av det kliniska underlaget.

Tabell 9. Känslighetsanalyser med en stoppregel på 24 månader

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med stoppregel		639 281 kr	0,567	1 127 717 kr
Tidshorisont	5 år	606 445 kr	0,421	1 438 925 kr
	7 år	624 311 kr	0,502	1 244 220 kr
	10 år	635 075 kr	0,549	1 157 237 kr
	20 år	639 871 kr	0,569	1 123 757 kr
	30 år	639 966 kr	0,570	1 123 131 kr
	40 år	639 967 kr	0,570	1 123 119 kr
Extrapolering	Exponentiell	576 957 kr	0,255	2 261 348 kr
	Weibull	580 262 kr	0,271	2 143 629 kr
	Log-normal	628 003 kr	0,514	1 221 331 kr
	Log-logistisk	614 613 kr	0,447	1 375 316 kr
	Gompertz	592 063 kr	0,330	1 791 708 kr
	K-M + exponentiell från vecka 62	634 122 kr	0,541	1 172 364 kr
Nyttovikter	Nyttovikter enligt Hatswell et al.	639 281 kr	0,665	960 840 kr
	Svenska tariffen	639 281 kr	0,675	947 120 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	602 451 kr	0,567	1 062 748 kr

Tabell 10. Känslighetsanalyser utan stoppregel

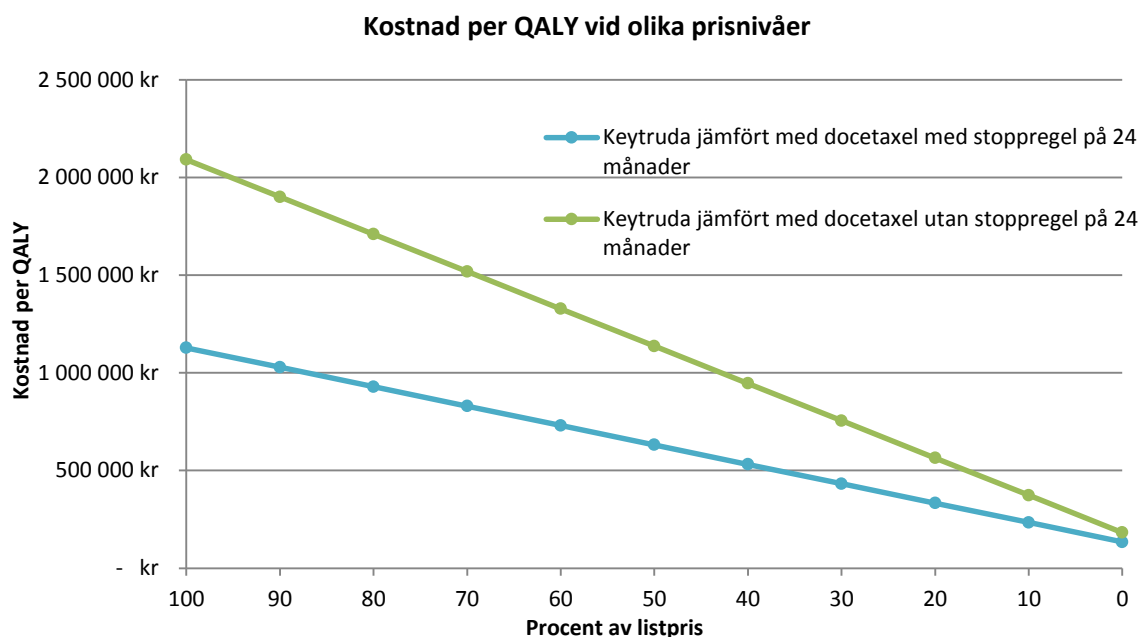
Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario utan stoppregel		1 185 726 kr	0,567	2 091 668 kr
Tidshorisont	5 år	926 147 kr	0,421	2 197 489 kr
	7 år	1 070 542 kr	0,502	2 133 537 kr
	10 år	1 153 758 kr	0,549	2 102 383 kr
	20 år	1 186 317 kr	0,569	2 083 437 kr
	30 år	1 186 411 kr	0,570	2 082 136 kr
	40 år	1 186 413 kr	0,570	2 082 111 kr
Extrapolering	Exponentiell	847 653 kr	0,255	3 322 322 kr
	Weibull	794 546 kr	0,271	2 935 247 kr
	Log-normal	1 379 294 kr	0,514	2 682 430 kr
	Log-logistisk	1 338 569 kr	0,447	2 995 308 kr
	Gompertz	845 889 kr	0,330	2 559 841 kr
	K-M + exponentiell från vecka 62	1 127 700 kr	0,541	2 084 892 kr
Nyttovikter	Nyttovikter enligt Hatswell et al.	1 185 726 kr	0,665	1 782 148 kr
	Svenska tariffen	1 185 726 kr	0,675	1 756 700 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	1 148 896 kr	0,567	2 026 699 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 9. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4.2.6 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten härstammar från huruvida patienter behandlas längre tid än 24 månader trots att 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 behandlas i svensk klinisk praxis kan TLV inte uttala sig om, och inkluderar därav två analyser, en analys där stoppregeln på 24 månader tillämpas och en analys där stoppregeln inte tillämpas.

En mycket 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 mycket stor betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska modellen.

TLV gör bedömningen att den tvådelade extrapoleringen innehåller en mycket hög grad av osäkerhet. Detta eftersom en del av modelleringen bygger på slutet av Kaplan-Meierkurvorna som i stor grad är osäkra i sig själva då en stor del av patientpopulationen är censurerad. Dock bedöms denna extrapolering vara den modellering som genererar den rimligaste relativa effektskillnaden mellan Keytruda och docetaxel i modellen. Att extrapolera överlevnadskurvorna med andra inbyggda funktioner i modellen genererar otillfredsställande resultat då den relativa effektskillnaden antingen underskattas eller överskattas i förhållande till tidigare bedömningar TLV gjort inom terapiområdet på liknande läkemedel.

Dessa parametrar har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY, varför osäkerheten bedöms vara mycket hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att upp till [—] patienter kan bli aktuella för behandling med Keytruda för indikationen icke-småcellig lungcancer per år. Företaget anger att det är svårt/omöjligt att ge en relevant och sannolik siffra för budget/försäljningsprognos för Keytruda enbart, eftersom det finns stora oklarheter gällande NT:s rekommendationsprocesser inför 2017 – 2018.

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 970 000 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 1,55 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. U. Örebro. (2015). *Lungcancer Nationellt vårdprogram*. Available: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp_lungcancer_2015-03-10.pdf
- [2] M. d. Internetmedicin, överläkare Simon Ekman, Onkologiska kliniken UAS/Akademiska Sjukhuset. (2015). *Lungcancer*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=618>
- [3] Cancercentrum. (2014). *Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2014*. Available: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/nlcr_2014_150930.pdf
- [4] NT-rådet. (2015). *NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) för behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp*. Available: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Niovlumab%20\(Opdivo\)%20vid%20NSCLC%202015-12-22.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Niovlumab%20(Opdivo)%20vid%20NSCLC%202015-12-22.pdf)
- [5] NT-rådet. (2016). *NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) för behandling av icke-småcellig lungcancer av icke- skivepiteltyp*. Available: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Niovlumab-\(Opdivo\)-vid-NSCLC-160630.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Niovlumab-(Opdivo)-vid-NSCLC-160630.pdf)
- [6] R. S. Herbst, P. Baas, D. W. Kim, E. Felip, J. L. Perez-Gracia, J. Y. Han, *et al.*, "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 387, pp. 1540-50, Apr 9 2016.
- [7] EMA. (2016). *Extension of indication variation assessment report Keytruda Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0007*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf
- [8] FASS, "SPC Keytruda 07-2016," 2016.
- [9] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [10] 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.
- [11] 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, 2014.
- [12] G. E. e. al. (2016). "Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010". Available: <http://meetinglibrary.asco.org/content/123471?media=vm&poster=1>

7 Bilaga

Effekt och kostnadseffektivitet per PD L1-nivå

I tabell 11 nedan redovisas resultat för gruppen som hade ett PD L1-uttryck ≥ 50 procent.

Tabell 11. Översikt över effektdata hos gruppen som hade ett PD L1-uttryck ≥ 50 procent från registreringsstudien KEYNOTE-010[7]

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=139)	Docetaxel 75 mg/m² (n = 152)
Total överlevnad, OS median (mån) 95% KI	14,9 (10,4, ej uppnått)	8,2 (6,4, 10,7)
Hazard Ratio 95% KI	0,54 (0,38, 0,77) p-värde:0,00024	
Progressionsfri överlevnad, PFS median (mån) 95% KI	4,1 (3,6, 4,3)	5,2 (4,0, 6,5)
Hazard Ratio 95% KI	0,58 (0,43, 0,77) p-värde: 0,0009	
Andel responders, ORR n (%) 95% KI	30,2 (22,7, 38,6)	4,9 (4,1, 13,4)
Skillnad mot docetaxel 95% KI	23,3 (14,8, 32,1)	
Responsduration, median (range), dagar	Inte uppnådd	246
Tid till respons, median (range), dagar	65	65

Kostnaden per vunnet QALY med en stoppregel på 24 månader blir ungefär 800 000 kronor och leder till en QALY vinst på [—]. Om patienter istället behandlas fram till progression blir kostnaden per QALY ungefär 2,21 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [—].

I tabell 12 nedan redovisas resultat för gruppen som hade ett PD L1-uttryck på 1-49 procent.

Tabell 12. Översikt över effektdata hos gruppen som hade ett PD L1-uttryck 1-49 procent från registreringsstudien KEYNOTE-010[12]

	Pembrolizumab 2 mg/kg [—]	Docetaxel 75 mg/m² [—]
Total överlevnad, OS median (mån) 95% KI	[—] [—]	[—] [—]
Hazard Ratio 95% KI	[—] [—]	
Progressionsfri överlevnad, PFS median (mån) 95% KI	[—] [—]	[—] [—]
Hazard Ratio 95% KI	[—] [—]	
Andel responders, ORR n (%) 95% KI	[—] [—]	[—] [—]
Skillnad mot docetaxel 95% KI	[—] [—]	
Responsduration, median (range), dagar	[—]	[—]
Tid till respons, median (range), dagar	[—]	[—]

Kostnaden per vunnet QALY med en stoppregel på 24 månader blir ungefär 1,10 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [—]. Om patienter istället behandlas fram till progression blir kostnaden per QALY ungefär 1,73 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [—].

Skillnad i kostnadseffektivitet per histologisk subtyp, skivepitel versus icke skivepiteltyp

Skivepiteltyp:

Kostnaden per vunnet QALY med en stoppregel på 24 månader blir ungefär 1,40 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [———]. Om patienter istället behandlas fram till progression blir kostnaden per QALY ungefär 2,31 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [———].

Icke skivepiteltyp:

Kostnaden per vunnet QALY med en stoppregel på 24 månader blir ungefär 1,03 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [———]. Om patienter istället behandlas fram till progression blir kostnaden per QALY ungefär 1,97 miljoner kronor och leder till en QALY vinst på [———].

TLV:s bedömning: Resultaten bör tolkas med stor försiktighet eftersom de bygger på subgruppsanalyser med mindre patientpopulationer. Som framgår av resultaten sänks kostnaden per vunnet QALY en aning när endast patienter med en PD-L1 nivå på ≥ 50 procent inkluderas. Vid analysen där patienter med en PD-L1 nivå på ≥ 50 procent exkluderas ökar istället kostnaden per vunnet QALY en aning.

Vid en närmre granskning av patienter som har icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp ökar kostnaden per vunnet QALY i förhållande till om hela studiepopulationen inkluderas. Samma analys på de patienter som har icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp får en något lägre kostnad per vunnet QALY i förhållande till hela studiepopulationen.

TLV har efterfrågat företaget om mer information kring data och patientkaraktistika i de olika subgrupperna. Företaget menar att KEYNOTE-010 studien inkluderar alla histologier och att studien inte var designad för denna typ av subgruppsanalyser, därför är det inte möjligt för företaget att presentera närmre data kring patientkaraktistika. Därav bör subgruppsanalyserna tolkas med en stor försiktighet eftersom TLV inte kan uttala sig kring vilka parametrar som är drivande i de olika resultaten.