

Underlag för beslut i landstingen

Keytruda (pembrolizumab)

Infusion (Injektionsflaska)

Utvärderad indikation

För behandling av svårare/senare stadier av hudcancer

Skrivning enligt produktreumén: Keytruda är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

Datum för expediering av underlag: 2015-09-14

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda 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 i klinikläkemedelsuppdraget och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Magnus Köping-Höggård och Laila Straubergs (medicinska utredare), Olof Lindgren, Ylva Kalin, Madéline Jacobi och Stefan Odeberg (hälsoekonomer)

Kliniska experter: Marianne Maroti överläkare och Karin Papworth överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Merck Sharp and Dohme (Sweden) AB

Diarienummer: 2100/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Keytruda (pembrolizumab) är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierade) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta av palliativ karaktär och syftat till att lindra symptom och förlänga livet.
- TLV bedömer att det finns flera relevanta jämförelsealternativ beroende på behandlingslinje och eventuell BRAF-mutation:
 - Första linjen
 - Yervoy – oavsett BRAF-status
 - BRAF-hämmare – till patienter med BRAF-positiv, aggressiv sjukdom
 - Andra linjen
 - Yervoy – till patienter som inte fått Yervoy i första linjen
 - BRAF-hämmare – till BRAF-positiva patienter som fått Yervoy i första linjen
 - Dakarbazin/temozolomid
- Pembrolizumab har i en öppen randomiserad fas 2-studie (KEYNOTE-002) visat signifikant bättre effekt på progressionsfri överlevnad (PFS) än kemoterapi hos patienter refraktära mot ipilimumab, dvs. vid andra och tredje linjens behandling.
- Interimsanalyser av den öppna randomiserade fas 3-studien KEYNOTE-006 visade att pembrolizumab hade en bättre effekt än ipilimumab avseende PFS och totalöverlevnad (OS) när pembrolizumab användes hos patienter som tidigare inte behandlats med ipilimumab. Majoriteten av patienterna behandlades i första linjen.
- De vanligaste biverkningarna som hittills rapporterats har varit diarré, illamående, klåda, hudutslag, ledvärk och trötthet av grad 1 eller 2. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade och allvarliga infusionsrelaterade biverkningar.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Priset på Keytruda
 - Behandlingslängd med Keytruda
- Kostnaden per vunnet QALY för Keytruda vid första linjens behandling bedöms vara ungefär 600 000 kronor vid en jämförelse mot Yervoy.
- Kostnaden per vunnet QALY för Keytruda vid andra linjens behandling bedöms vara ungefär 340 000 kronor vid en jämförelse mot Yervoy.
- Priset för Keytruda som används i modellen är 18 929 kronor för en 50 mg-injektionsflaska.
- Osäkerheten i den direkta jämförelsen mot Yervoy är hög och ligger främst i den korta uppföljningstid KEYNOTE-006-studien har. Mot övriga jämförelsealternativ bedöms osäkerheten som mycket hög och ligger främst i skillnader i patientkaraktäristika studierna emellan.

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

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Bakgrund..... | 1 |
| 2 | Medicinskt underlag..... | 1 |
| 2.1 | Malignt melanom i huden..... | 1 |
| 2.2 | Läkemedlet..... | 1 |
| 2.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 2 |
| 2.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 4 |
| 3 | Hälsoekonomi | 20 |
| 3.1 | Effektmått | 21 |
| 3.2 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 24 |
| 4 | Resultat | 27 |
| 4.1 | TLV:s grundscenario | 27 |
| 4.2 | Företagets grundscenario..... | 29 |
| 4.3 | Budgetpåverkan..... | 31 |
| 4.4 | Samlad bedömning av resultaten | 31 |
| | Subvention och prisnivåer i andra länder | 32 |
| 4.5 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 32 |
| 5 | Den etiska plattformen..... | 32 |
| 6 | Sammanvägning..... | 32 |
| 7 | Referenser..... | 33 |

1 Bakgrund

Keytruda innehåller den aktiva substansen pembrolizumab och fick en positiv bedömning med rekommendation om godkännande i Europa för behandling av malignt melanom i maj 2015. Marknadsgodkännande erhöles i juli samma år.

2 Medicinskt underlag

Delar av det medicinska underlaget inklusive sammanfattningarna av rekommendationer och de kliniska studierna är hämtade i sin helhet från RCC:s nationella vårdprogram samt företagets inlämnade material.

2.1 Malignt melanom i huden

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utsöndrar hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultravioletta strålning. Vid malignt melanom i huden är det melanocyterna som omvandlas till cancerceller och bildar tumörer. Likt andra tumörsorter klassificeras malignt melanom i olika stadier. Tidiga stadier (stadie 1) av malignt melanom är oftast botbara genom att avlägsna tumören med kirurgi. Vid avancerat malignt melanom (sjukdomsstadie III och VI) har sjukdomen spridit sig till lymfsystemet och andra delar av kroppen. [1]

Invasivt¹ malignt melanom var 2011 den 6:e vanligaste tumörsjukdomen i Sverige med drygt 3300 fall. Medianålder vid diagnos är 60 år hos kvinnor och 64 år hos män. 2009 var 5-årsöverlevnaden hos kvinnor 93,6 procent jämfört med 84 procent hos män. En orsak till detta är att andelen tunna tumörer² generellt är högre hos kvinnor.

2.2 Läkemedlet

2.2.1 Indikation

Keytruda är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

2.2.2 Verkningsmekanism

Pembrolizumab är en typ av immunoterapi som binder till PD-1³ receptorn och hindrar liganderna⁴ PD-L1 och PD-L2 från att binda till och aktivera PD-1 receptorn. PD-1 receptorn hämmar T-cellernas celledelning (proliferation) och utsöndring av signalsubstanser (cytokinsekretion). Pembrolizumab utnyttjar därmed kroppens egna immunsystem för att bekämpa cancertumörerna.

2.2.3 Dosering/administrering

Keytruda (pembrolizumab) doseras som intravenös infusion (2 mg/kg) under 30 minuter var tredje vecka.

Behandlingen ska pågå till sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

Behandling med pembrolizumab ska permanent avslutas vid:

¹ Invasivt= tumör som sprider sig till kringliggande vävnader

² Tunna tumörer= $\leq 1,0$ mm, det vill säga tumören går inte lika djupt ner i huden

³ PD=programmerad cell död-1

⁴ Ligander (molekyler) = som binder till receptorer på cellernas yta och startar eller blockerar någon form av fortplantning av signal

- Biverkningar av grad 4 förutom endokrin påverkan som kan behandlas med ersättningsterapi.
- Om dosen kortikosteroid (för att behandla biverkningar) inte kan minska till ≤ 10 mg prednison (eller motsvarande) per dag inom 12 veckor.
- Om en behandlingsrelaterad biverkning inte minskar till grad 0-1 inom 12 veckor efter den senaste dosen av pembrolizumab.
- Om någon händelse inträffar en andra gång av minst grad 3.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av malignt melanom i huden från till exempel Socialstyrelsen eller LäkeMedelsverket. Däremot publicerade Regionalt cancercentrum i samverkan (RCC) ett reviderat vårdprogram i november 2014 [2]. Nedan sammanfattas de viktigaste punkterna för systemisk behandling mot spridd icke operabel sjukdom.

Första linjen

- De patienter som kan bör erbjudas att inkluderas i kliniska studier.
- Potentiella biverkningar ska vägas mot förväntad behandlingsnytta varför rekommendationen i vissa fall är att avstå behandling annat än ren palliativ vård.
- Framför behandling med kemoterapi (dakarbazin eller dess per orala analog temozolomid) bör behandling med Yervoy (ipilimumab) alternativt BRAF-hämmare⁵ Tafinlar (dabrafenib) eller Zelboraf (vemurafenib), till patienter med BRAF-mutation, övervägas.
- Den enda immunoterapi som idag används utanför studier mot avancerad melanom-sjukdom är Yervoy (ipilimumab). Enligt rekommendationerna bör Yervoy övervägas till patienter med generaliserat kutant malignt melanom med ett gott allmäntillstånd (WHO 0-1) som primärbehandling i palliativt syfte.
- Hos patienter med BRAF-mutation (cirka hälften av patienterna med hudmelanom) och ett generaliserat malignt melanom bör behandling med Tafinlar (dabrafenib) eller Zelboraf (vemurafenib) övervägas.
- [Enligt TLV:s och företagens experter används BRAF-hämmare i första linjen framförallt hos patienter med BRAF-mutation och symtomatisk eller snabbt progredierande sjukdom.]

Zelboraf och Tafinlar anses ha likvärdig effekt men skiljer sig åt i biverkningsprofil.

Andra linjen

- Möjlighet till respons vid andra linjens behandling med kemoterapi är vanligen lägre än hos tidigare obehandlade patienter. Kombinationskemoterapi eller andra linjens kemoterapi kan prövas hos patienter med ett gott allmäntillstånd och en avancerad sjukdom i behov av symptomlindring.
- Om patienten fått annan behandling i första linjen bör behandling med Yervoy övervägas inför andra linjen för patienter med långsam progress och gott allmäntillstånd.

⁵BRAF är en gen som kodar för proteinet B-Raf som är involverad i signalering av cellens tillväxt. Mutationer i denna gen är kopplad till vissa cancertyper.

Även MEK-hämmaren⁶ Mekinist (trametinib) som godkändes i Europa juni 2014, för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation omnämns i vårdprogrammet, men ingen specifik rekommendation om dess användning ges. Enligt de uppgifter TLV har tillgång till tillhandahålls inte produkten i Sverige idag.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har kommit in med jämförelser mot Yervoy (ipilimumab), (Tafinlar (dabrafenib)), Zelboraf (vemurafenib) samt dakarbazin vid första linjens behandling. Vid andra linjens behandling jämförs Keytruda (pembrolizumab) med Yervoy hos patienter som tidigare erhållit systemisk behandling exkluderande Yervoy, PD-1 hämmare eller PD-L1 hämmare.

TLV:s bedömning: TLV har tidigare bedömt att Yervoy är kostnadseffektivt mot BRAF-hämmarna i första linjens behandling⁷. Enligt de riktlinjer som finns och den kunskap som TLV:s experter bidragit med är TLV:s förståelse att Yervoy i praktiken används som första handsval till alla patienter i gott allmäntillstånd. Till patienter med en aggressiv BRAF-positiv (muterad) sjukdom används BRAF-hämmare. I detta fall ser TLV även en relevans med att i första hand jämföra en immunoterapi mot en annan (dvs. Yervoy).

TLV gör därför bedömningen att följande läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ:

Första linjen

- Yervoy – oavsett BRAF-status
- BRAF-hämmare – patienter med BRAF-positiv, aggressiv sjukdom

Andra linjen

- Yervoy – till patienter som inte fått Yervoy i första linjen
- BRAF-hämmare – till BRAF-positiva patienter som fått Yervoy i första linjen
- Dakarbazin/temozolomid

På grund av den stora osäkerheten rörande gruppstorlek (till exempel BRAF-positiva (muterade) med aggressiv sjukdom) och bristen på tillförlitlig data för olika subgrupper gör TLV bedömningen att det sannolikt inte är möjligt att komma in med tillfredställande hälsoekonomiskt underlag för alla önskvärda jämförelsealternativ. TLV har därför efterfrågat ett hälsoekonomiskt resonemang kring de jämförelser som företaget bedömer de inte har data för.

Det är svårt att i dagsläget bedöma hur relevant jämförelsen mot dakarbazin/temozolomid egentligen är för pembrolizumab. Om pembrolizumab kommer att ta plats i första linjen så kan kemoterapi komma att flyttas ner ytterligare ett steg i behandlingstrappan och skulle då längre inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab.

Enligt vårdprogrammet kan strålbehandling ha en viss plats i behandlingen av patienter med återfall i sjukdomen, men TLV:s förståelse är att det kan användas mer av symptomlindrande/palliativ karaktär. TLV bedömer därför att det inte är något relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁸ då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förtidig död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

⁶ MEK-hämmare hämmar de mitogen-aktiverade protein kinas enzymerna MEK1 och /eller MEK2.

⁷ Kunskapsunderlag inom klinikläkemedelsprojektet, diarienummer 200/2013.

⁸ På en skala låg- medelhög- hög- mycket hög

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av pembrolizumab har utvärderats i flera studier mot flera olika läkemedel. De studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet presenteras översiktligt här.

2.4.1 Kliniska studier

KEYNOTE-006[3] – första och andra linjens behandling i jämförelse mot ipilimumab

Metod

I en randomiserad, kontrollerad och öppen fas-3 studie utvärderades effekten av pembrolizumab gentemot ipilimumab hos 834 patienter med högst en tidigare systemisk behandling av malignt melanom.

Studien inkluderade vuxna patienter med inoperabel melanomsjukdom i stadie III eller IV och en funktionsstatus (ECOG) 0-1. Patienter som tidigare behandlats med ipilimumab, PD-1 eller PD-L1 hämmare, med historia med allvarlig immunsjukdom, okulärt melanom eller aktiva hjärnmetastaser exkluderades från studien. Patienterna randomiserades i förhållande 1:1:1 enligt nedan:

- Infusion pembrolizumab (10mg/kg) under 30 minuter varannan vecka, Q2W (n=279)
- Infusion pembrolizumab (10 mg/kg) under 30 minuter var tredje vecka, Q3W (n=277)
- Infusion ipilimumab (3 mg/kg) under 90 minuter var tredje vecka, Q3W i totalt fyra doser (n=278)

Grupperna delades in (stratifierades) med hänsyn till funktionsstatus (ECOG 0 eller 1), behandlingslinje (första eller andra) och PD-L1 status.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens (ORR)⁹.

Tumörresponsen utvärderades¹⁰ första gången vid vecka 12 och därefter var 6:e vecka.

Behandlingen med pembrolizumab pågick till sjukdomsprogression, till att den längre inte tolererades eller till att man behandlats i 24 månader. Patienter med komplett respons som hade behandlats med pembrolizumab i minst 6 månader kunde avsluta behandling efter att fått två doser pembrolizumab efter tidpunkten då man konstaterat komplett respons.

Behandling med ipilimumab gavs i totalt fyra doser eller till sjukdomsprogression eller till att den längre inte tolererades.

Patientkaraktistika presenteras i tabell 1.

⁹ ORR= patienter med komplett respons plus partiell respons enligt RECIST.

¹⁰ Enligt RECIST version 1.1 kriterierna

Tabell 1. Patienternas bakgrundskaraktistika i studien KEYNOTE 006

| | Pembrolizumab varannan vecka (n=279) | Pembrolizumab var tredje vecka (n=277) | Ipilimumab (n=278) |
|--|---|---|--|
| Medianålder (spann) | 61 (18-89) | 63 (22-89) | 62 (18-88) |
| Andel män/kvinnor | 57,7% Män 42,3% Kvinnor | 62,8% Män 37,2% Kvinnor | 58,3% Män 41,7% Kvinnor |
| ECOG | 0 = 70,3% 1 = 29,7% | 0 = 68,2% 1 = 31,8 % | 0 = 67,6% 1 = 32,4% |
| Metastasstadium ^{1/2} | M0 = 3,2% M1 = 2,2% M1a = 7,5% M1b = 22,9% M1c = 64,2% | M0 = 3,2% M1 = 1,4% M1a = 12,3% M1b = 14,8% M1c = 68,2% | M0 = 5,0% M1 = 1,8% M1a = 10,8% M1b = 18,7% M1c = 63,7% |
| PD-L1 positiva* | 80,6% | 79,8% | 80,9% |
| BRAF V600 mutation | 35,1% | 35,0% | 38,5% |
| Tidigare systemisk behandling [§] | 0 = 65,6% 1 = 34,4% | 0 = 66,8% 1 = 32,9% | 0 = 65,1% 1 = 34,9% |
| Typ av tidigare systemisk behandling | Kemoterapi = 12,9% Immunoterapi = 2,9% BRAF/MEK-hämmare 17,9% | Kemoterapi = 14,8% Immunoterapi = 2,5% BRAF/MEK-hämmare 16,2% | Kemoterapi = 10,4 % Immunoterapi = 4,3 % BRAF/MEK-hämmare 20,1 % |

^{1/2}M0=inga metastaser, M1a= metastaser till hud, underhud (subkutis) eller lymfkörtlar, M1b=lungmetastaser, M1c= alla andra invärtes (viscerala) metastaser, M1=någon av M1a, M1b och/eller M1c.

*Definierat som att minst 1 procent av tumörcellerna uttrycker PD-L1.

[§]Patienterna fick tidigare inte ha behandlats med ipilimumab, PD-1 eller PD-L1 hämmare.

Resultat

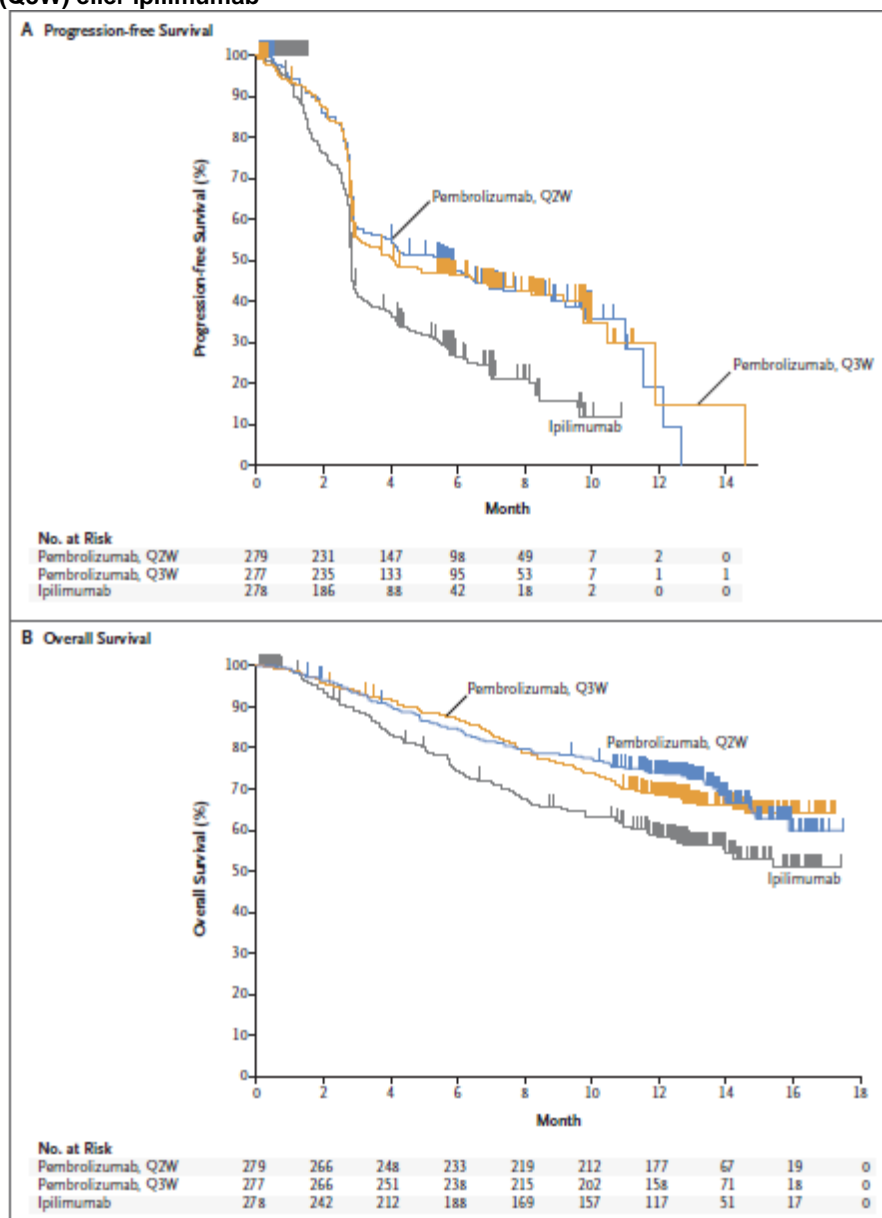
Cirka två tredjedelar av patienterna hade inte tidigare erhållit systemisk behandling, dvs. jämförelserna gjordes vid första linjens behandling av avancerat malign melanom hos majoriteten av patienterna. En högre andel patienter hade funktionsstatus 0 (cirka 70 procent) jämfört med funktionsstatus 1 (cirka 30 procent). Den största andelen patienter (cirka 85 procent) hade metastasstadium M1b eller M1c.

Majoriteten av patienterna var PD-L1 positiva (cirka 80 procent).

BRAF v600-mutation observerades hos 36,2 procent av patienterna och ungefär hälften av dessa patienter hade tidigare behandlats med BRAF-hämmare.

I figur 1 presenteras data för progressionsfri- och total överlevnad. Median behandlingstid vid analysen var 7,9 månader (spann 6,1 till 11,5 månader).

Figur 1. Kaplan-Meierestimat av progressionsfri överlevnad (A) och total överlevnad (B) i ITT-populationen behandlade med pembrolizumab varannan vecka (Q2W), pembrolizumab var tredje vecka (Q3W) eller ipilimumab



Estimerad PFS vid 6 månader var 47,3 procent för patienter som behandlades med pembrolizumab varannan vecka (Q2W), 46,4 procent för de som fick dosering var tredje vecka (Q3W) och 26,5 procent för de som behandlades med ipilimumab (Fig. 1A).

Estimerad PFS i median var 5,5 månader (95% konfidensintervall (KI), 3,4-6,9) för Q2W, 4,1 månader (95% KI, 2,9-6,9) för Q3W och 2,8 månader (95% KI, 2,8-2,9) för ipilimumab.

Hazardratio för sjukdomsprogression för pembrolizumab Q2W jämfört med ipilimumab var 0,58 (95% KI, 0,46-0,72; $p < 0,001$) och 0,58 (95% KI, 0,47-0,72; $p < 0,001$) för pembrolizumab Q3W jämfört med ipilimumab.

Ettårs-estimat för totalöverlevnad var 74,1 procent för patienter som behandlats med pembrolizumab Q2W (HR för död jämfört med ipilimumab på 0,63; 95%

KI 0,47-0,83; $p < 0.0005$), 68,4% för pembrolizumab Q3W (HR för död jämfört med ipilimumab på 0,69; 95% KI 0,52-0,90; $p = 0.0036$), och 58,2 procent för de som behandlats med ipilimumab (Fig. 1B).

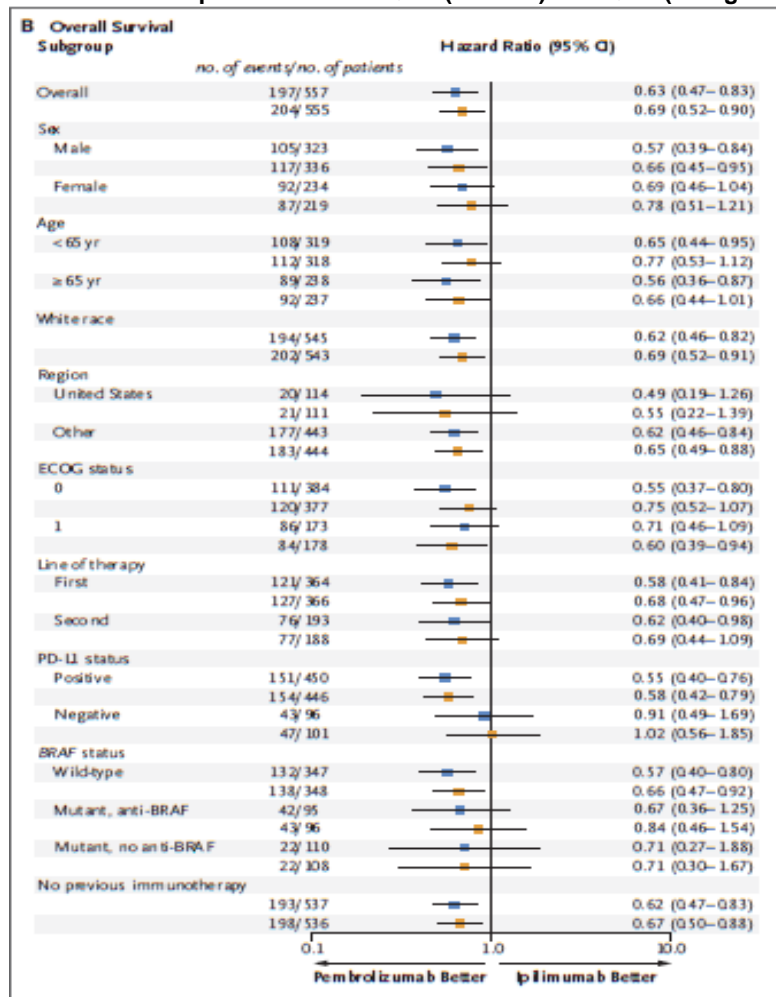
Medianöverlevnad uppnåddes inte i någon behandlingsarm.

Eftersom totalöverlevnad var överlägsen vid behandling med pembrolizumab stoppades studien så att patienter som behandlats med ipilimumab kunde gå över till behandling med pembrolizumab vid progress.

Överlevnadsfördelarna med pembrolizumab påvisades i de flesta subgrupper (se figur 2). Dock sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan pembrolizumab och ipilimumab hos PD-L1-negativa (HR på 0,91 (95% KI 0,49-1,69) för Q2W) och 1,02 (95 % KI 0,56-1,85) för Q3W. Dock var antalet patienter i denna grupp lågt och konfidensintervallet är brett. För PD-L1-positiva var HR 0,55 (95% KI 0,40-0,76) för Q2W och 0,58 (95% KI 0,42-0,79) för Q3W jämfört med ipilimumab.

Inte heller sågs någon statistiskt signifikant överlevnadsfördel med pembrolizumab jämfört med ipilimumab hos patienter som var positiva för BRAF V600-mutation, oavsett om de tidigare behandlats med BRAF-hämmare eller inte. I denna analys, liksom analys av PD-L1-negativa, inkluderas cirka 20 procent av patienterna.

Figur 2. Förspecificerade subgruppsanalyser av total överlevnad (3 mars 2015) hos patienter som behandlats med pembrolizumab Q2W (blå ruta) och Q3W (orange ruta) jämfört med ipilimumab



Studien inkluderade *inte* patienter med BRAF V600-mutation med symtomatisk och progressiv sjukdom och som var behandlingsnaiva för BRAF-hämmare. BRAF-hämmare kan ha en mycket snabb behandlingseffekt i den patientpopulationen. Effekten med pembrolizumab och ipilimumab hos denna patientgrupp i första behandlingslinjen är därmed inte känd.

Andelen patienter som svarade på behandling (svarsfrekvens) var 34 procent för pembrolizumab Q2W ($p < 0,001$ mot ipilimumab), 33 procent för pembrolizumab Q3W ($p < 0,001$), och 12 procent för ipilimumab. Andelen med komplett respons var 5 procent, 6 procent, och 1 procent, respektive. Mediantid till respons var 86 dagar (spänn 32 till 212), 85 dagar (spänn 36 till 251), och 87 dagar (spänn 80 till 250), respektive och 89 procent, 97 procent, och 88 procent hade kvarvarande respons vid tiden för analys.

KEYNOTE-002 [4] – andra och tredje linjens behandling i jämförelse mot läkarens val av kemoterapi hos ipilimumabrefraktära patienter

Metod

I en randomiserad, kontrollerad öppen fas-2 studie jämfördes effekt och säkerhet av pembrolizumab mot läkarens val av kemoterapi hos patienter som var ipilimumab-refraktära, dvs. bekräftad sjukdomsprogression inom 24 veckor efter den senaste behandlingen med ipilimumab (minst två doser). Om patienten var positiv för BRAF V600-mutation skulle patienten också tidigare ha behandlats med en BRAF-hämmare.

Totalt randomiserades 540 patienter (se tabell 2) i förhållande 1:1:1 enligt nedan:

- Infusion pembrolizumab (2 mg/kg) under 30 minuter var tredje vecka (n=180)
- Infusion pembrolizumab (10 mg/kg) under 30 minuter var tredje vecka (n=181)
- Behandlande läkarens val – något av följande alternativ: karboplatin + paklitaxel, karboplatin, paklitaxel, dakarbazin eller temozolomid (n=179)

Patienter behandlade med kemoterapi kunde gå över till behandling med pembrolizumab vid sjukdomsprogression (enligt RECIST v1.1) vid den första utvärderingen vid 3 månader.

Primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS). Sekundära effektmått inkluderade bland annat objektiv responsfrekvens (ORR), varaktighet av respons och säkerhet.

Tabell 2. Patienternas bakgrundskaraktistika i studien KEYNOTE 002

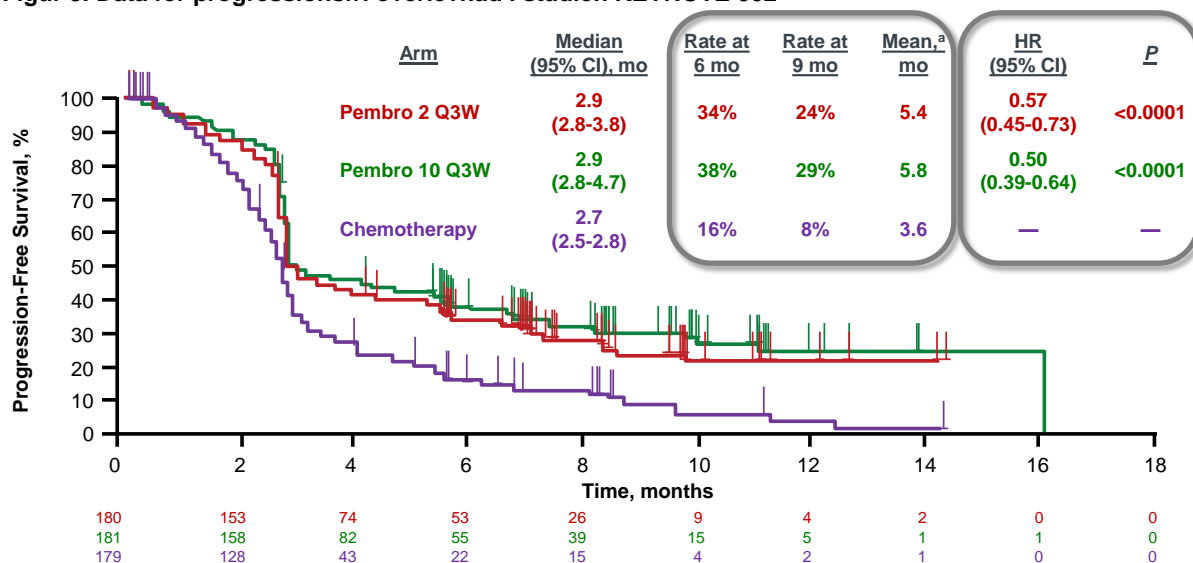
| | Pembrolizumab 2 mg/kg (n=180) | Pembrolizumab 10 mg/kg (n=181) | Kemoterapi (n=179) |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Medianålder (spann) | 62 (15-87) | 60 (22-89) | 63 (27-87) |
| Andel män/kvinnor | 58% Män 42% Kvinnor | 60% Män 40% Kvinnor | 63% Män 37% Kvinnor |
| ECOG | 0 = 54% 1 = 46% | 0 = 54% 1 = 46% | 0 = 55% 1 = 45% |
| Metastasstadium ^½ | M0 = <1% M1a = 5% M1b = 12% M1c = 82% | M0 = <1% M1a = 7% M1b = 9% M1c = 83% | M0 = 1% M1a = 8% M1b = 8% M1c = 82% |
| BRAF V600 mutation | 24% | 22% | 23% |
| Tidigare behandlingslinjer | 0 = <1% 1 = 22% 2 = 44% ≥3 = 33% | 0 = 0% 1 = 31% 2 = 36% ≥3 = 33% | 0 = 0% 1 = 26% 2 = 44% ≥3 = 30% |
| Typ av tidigare systemisk behandling | Ipilimumab: 100% Interleukin-2: 12% Annan immunterapi: 14% Kemoterapi: 50% BRAF/MEK-inhib: 26% | Ipilimumab: 100% Interleukin-2: 9% Annan immunterapi: 10% Kemoterapi: 46% BRAF/MEK-inhib: 25% | Ipilimumab: 100% Interleukin-2: 7% Annan immunterapi: 13% Kemoterapi: 48% BRAF/MEK-inhib: 24% |

^½ M0=inga metastaser, M1a= metastaser till hud, underhud (subkutis) eller lymfkörtlar, M1b=lungmetastaser, M1c= alla andra invärtes (viscerala) metastaser.

Resultat

I Figur 3 redovisas data för progressionsfri överlevnad (PFS).

Figur 3. Data för progressionsfri överlevnad i studien KEYNOTE 002



Baserat på en central utvärdering av progression var hazard ratio (HR) för PFS 0,57 (0,45-0,73) och 0,50 (0,39-0,64) för pembrolizumabdosen 2 mg/kg och 10 mg/kg jämfört med kontrollarmen (kemoterapi), ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna). Andelen patienter som var progressionsfria vid 6 månader var 34 procent med dosen 2 mg/kg, 38 procent med dosen 10 mg/kg och 16 procent för de som behandlades med kemoterapi. Effekten var likvärdig i de två pembrolizumabgrupperna.

Objektiv responsfrekvens (ORR) var 21 procent vid dosen 2 mg/kg, 25 procent vid 10 mg/kg, och 4 procent vid behandling med kemoterapi ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna).

Ingen signifikant skillnad i PFS eller ORR sågs mellan doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg.

48 procent av patienterna i kemoterapi-gruppen gick över (cross-over) till behandling med pembrolizumab. Överlevnadsdata var inte moget vid tidpunkten för analys.

KEYNOTE-001[5] – okontrollerad öppen studie med pembrolizumab i första och senare linjers behandling

Metod

Det primära effektmåttet i denna okontrollerade studie var att studera säkerhetsprofilen av pembrolizumab (benämnd lambrolizumab i det tidiga utvecklingsarbetet av produkten). Sekundärt effektmått var tumörrespons vid behandling.

Totalt behandlades 135 patienter med avancerat melanom enligt följande

- 10 mg/kg pembrolizumab givet som intravenös infusion under 30 min varannan vecka (n=57)
- 10 mg/kg pembrolizumab givet som intravenös infusion under 30 min var tredje vecka (n=56)
- 2 mg/kg pembrolizumab givet som intravenös infusion under 30 min var tredje vecka (n=22)

Behandlingen pågick till sjukdomsprogression eller på grund av oacceptabla biverkningar. Utvärdering av tumörrespons gjordes var 12:e vecka enligt RECIST, version 1.1.

Patienter som tidigare behandlats med ipilimumab samt naiva för ipilimumab inkluderades i studien, förutom i gruppen som fick 2 mg/kg pembrolizumab var tredje vecka som enbart inkluderade patienter naiva för ipilimumab (se tabell 3 för patientkaraktistika).

Hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab var mediantiden 23 veckor från sista ipilimumabdos till behandling med pembrolizumab. Cirka 90 procent av dessa hade behandlats med minst 3 doser ipilimumab.

Tabell 3. Patienternas bakgrundskaraktistika i studien KEYNOTE 001

| | Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W, NI* (n=41) | Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W, TI* (n=16) | Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W, NI* (n=24) | Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W, TI* (n=32) | Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W, NI* (n=22) |
|-------------------------------|--|--|---|---|---|
| Medelålder (spann) | 60 (25-94) | 59 (29-87) | 67 (37-87) | 57 (32-77) | 59 (30-79) |
| Andel män/kvinnor | 56% Män 44% Kvinnor | 56% Män 44% Kvinnor | 67% Män 33% Kvinnor | 53% Män 47% Kvinnor | 64% Män 36% Kvinnor |
| ECOG | 0 = 78% 1 = 20% | 0 = 81% 1 = 19% | 0 = 75% 1 = 25% | 0 = 66% 1 = 34% | 0 = 59% 1 = 41% |
| Metastastadium ^a | M0 = 17% M1a = 2% M1b = 27% M1c = 49% | M0 = 12% M1a = 19% M1b = 19% M1c = 50% | M0 = 8% M1a = 25% M1b = 29% M1c = 38% | M0 = 9% M1a = 9% M1b = 16% M1c = 56% | M0 = 5% M1a = 5% M1b = 9% M1c = 82% |
| BRAF V600 mutation | 32% | 6% | 4% | 16% | 27% |
| Andel med hjärnmetastaser | 7% | 19% | 0% | 12% | 9% |
| Typ av tidigare behandling | Ingen systemisk behandling: 39% Immunoterapi (exkl. ipi): 27% Kemoterapi: 27% BRAF-inhib: 10% | Ingen systemisk behandling: 0% Immunoterapi (exkl. ipi): 25% Kemoterapi: 50% BRAF-inhib: 0% | Ingen systemisk behandling: 50% Immunoterapi (exkl. ipi): 21% Kemoterapi: 38% BRAF-inhib: 4% | Ingen systemisk behandling: 0% Immunoterapi (exkl. ipi): 31% Kemoterapi: 44% BRAF-inhib: 12% | Ingen systemisk behandling: 64% Immunoterapi (exkl. ipi): 18% Kemoterapi: 23% BRAF-inhib: 5% |

*NI=Naiva för ipilimumab, TI=Tidigare ipilimumab-behandling

Resultat

Oönskade händelser var det primära effektmåttet i studien. För de resultaten se nedan i avsnittet "Oönskade händelser i de kliniska studierna".

I tabell 4 sammanfattas resultat för objektiva responskvoter som baseras på en central oberoende granskning enligt RECIST (version 1.1).

Tabell 4. Objektiv responsfrekvens beroende på dosering och status för tidigare behandling med ipilimumab

| | Objektiv responsfrekvens | Duration av respons (mån) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W, NI* | 49% (95% KI 32-65) | 1,9-10,8 |
| Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W, TI* | 62% (95% KI 32-86) | 2,8-8,3 |
| NI+TI | 52% (95% KI 38-66) | 1,9-10,8 |
| Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W, NI* | 26% (95% KI 9-51) | 2,6-5,6 |
| Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W, TI* | 27% (95% KI 12-48) | 2,8-8,3 |
| NI+TI | 27% (95% KI 15-42) | 2,6-8,3 |
| Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W, NI* | 25% (95% KI 9-49) | 2,1-5,5 |
| Samtliga doseringar | 38% (95% KI 25-44) | 1,9-10,8 |

*NI=Naiva för ipilimumab, TI=Tidigare ipilimumab-behandling

Den objektiva responsfrekvensen varierade mellan 25 procent hos de som behandlades med 2 mg/kg pembrolizumab var tredje vecka till 52 procent hos de som behandlades med 10 mg/kg varannan vecka.

Responsfrekvensen skilde inte statistiskt signifikant hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab med 38 procent (95% KI 23-55) jämfört med de som var naiva för ipilimumab med 37 procent (95% KI 26-49).

Majoriteten av behandlingsvar observerades vid den första utvärderingen vid 12 veckor.

Progressionsfri överlevnad (median) var längre än 7 månader (medianen för totalöverlevnad hade ännu inte nåtts vid tiden då denna analys utfördes).

Expansion av studien KEYNOTE-001[6] – jämförelse av doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg givet var tredje vecka hos ipilimumabrefraktära patienter med avancerat melanom

Metod

Studien var en öppen multicenter randomiserad expansion av fas 1-studien KEYNOTE-001. Studien inkluderade patienter som var minst 18 år med progressiv, inoperabelt melanom som progredierat inom 24 veckor (efter sista dos) vid behandling med minst 2 doser ipilimumab 3 mg/kg (se tabell 5 för patienternas bakgrundskaraktistika).

Patienter som tidigare drabbats av grad 4 immunrelaterade biverkningar som krävt kortikosteroidbehandling, eller grad 3 immunrelaterade biverkningar som krävt kortikosteroidbehandling med över 10 mg/kg prednison eller motsvarande i över 12 veckor exkluderades från studien.

Patienter som var positiva för BRAF-mutation var tvugna att tidigare ha behandlats med godkända BRAF- eller MEK hämmare ensamt eller i kombination. Det var ingen begränsning i antalet tidigare behandlingar. Patienter undersöktes inte för förekomst av hjärnmetastaser vid studiestart, och patienter som tidigare behandlats för hjärnmetastaser kunde inkluderas i studien om ingen CNS-progression upptäckts inom 8 veckor innan studiestart.

Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PD-1- eller PD-L1 hämmare eller ha pågående behandling med systemisk immunosuppressiv behandling, eller aktiv infektion eller någon autoimmun sjukdom.

Studien var öppen. De 60 första patienterna randomiserades 2:1 till behandling med

- pembrolizumab 2 mg/kg var tredje vecka givet som infusion under 30 minuter
- pembrolizumab 10 mg/kg var tredje vecka givet som infusion under 30 minuter

Patientantalet utökades senare med ytterligare 100 patienter för att nå en final 1:1 randomisering mellan behandlingsarmarna.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) enligt RECIST (version 1.1) som bedömdes av en oberoende central granskning.

Sekundära effektmått inkluderade duration av respons (tid från bästa totala respons av partiell eller komplett respons till första dokumenterade sjukdomsprogression), progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS). Tumörrespons utvärderades var 12:e vecka.

Förekomst av biverkningar utvärderades kontinuerligt och graderades enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0).

Tabell 5. Patienternas bakgrundskaraktäristika i expansionsstudien KEYNOTE 001

| | Pembrolizumab 2 mg/kg (n=89) | Pembrolizumab 10 mg/kg (n=84) |
|--------------------------------------|--|--|
| Medianålder (spann) | 57 (18-88) | 61 (27-86) |
| Andel män/kvinnor | 54% Män 46% Kvinnor | 68% Män 32% Kvinnor |
| ECOG | 0 = 66% 1 = 34% | 0 = 68% 1 = 32% |
| Metastasstadium ^½ | M0 = 1% M1a = 11% M1b = 22% M1c = 65% | M0 = 1% M1a = 20% M1b = 17% M1c = 62% |
| BRAF V600 mutation | 13% | 23% |
| Hjärnmetastaser | 8% | 10% |
| Tidigare behandlingslinjer | 1 = 33% 2 = 35% ≥3 = 33% | 1 = 23% 2 = 40% ≥3 = 37% |
| Typ av tidigare systemisk behandling | Ipilimumab: 100% Annan immunterapi: 30% Kemoterapi: 44% BRAF/MEK-inhib: 16% | Ipilimumab: 100% Annan immunterapi: 31% Kemoterapi: 49% BRAF/MEK-inhib: 24% |

^½ M0=inga metastaser, M1a= metastaser till hud, underhud (subkutis) eller lymfkörtlar, M1b=lungmetastaser, M1c= alla andra invärtes (viscerala) metastaser.

Resultat

Vid tiden för analys var uppföljningstiden 8 månader i median och samtliga patienter hade minst följts upp under 6 månader. Antalet dagar i median från första till sista pembrolizumab dos var 188 dagar för dosen 2 mg/kg och 186 dagar för 10 mg/kg. Vid analysen stod 42 procent av patienterna kvar på behandling. Den vanligaste orsaken för att sluta med behandling var sjukdomsprogression (34 procent). Effektdata visas i tabell 6.

Tabell 6. Objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad (PFS) vid doserna 2mg/kg och 10mg/kg var tredje vecka

| | Pembrolizumab 2 mg/kg | Pembrolizumab 10 mg/kg |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Bästa totala respons | n=81 | N=76 |
| Komplett respons | 1% | 1% |
| Partiell respons | 25 % | 25% |
| Stabil sjukdom | 25% | 24% |
| Progressiv sjukdom | 33% | 41% |
| Total responsfrekvens (ORR) | 26% (95% KI 17-37) | 26% (95% KI 17-38) |
| Frekvens sjukdomskontroll | 51% (95% KI 39-62) | 50% (95% KI 38-62) |
| Patienter med respons | n=21 | n=20 |
| Tid till respons (median veckor) | 12 (11-36) | 12 (7-17) |
| Duration av respons (median veckor) | EN* (6-37) | EN* (8-37) |
| PFS | n=89 | n=84 |
| Median (veckor) | 22 (95% KI 12-36) | 14 (95% KI 12-24) |
| Vid vecka 24 | 45% (95% KI 34-55) | 37% (95% KI 27-48) |

*EN=ej nått

Total responsfrekvens (ORR) var 26 procent i båda behandlingsgrupperna.

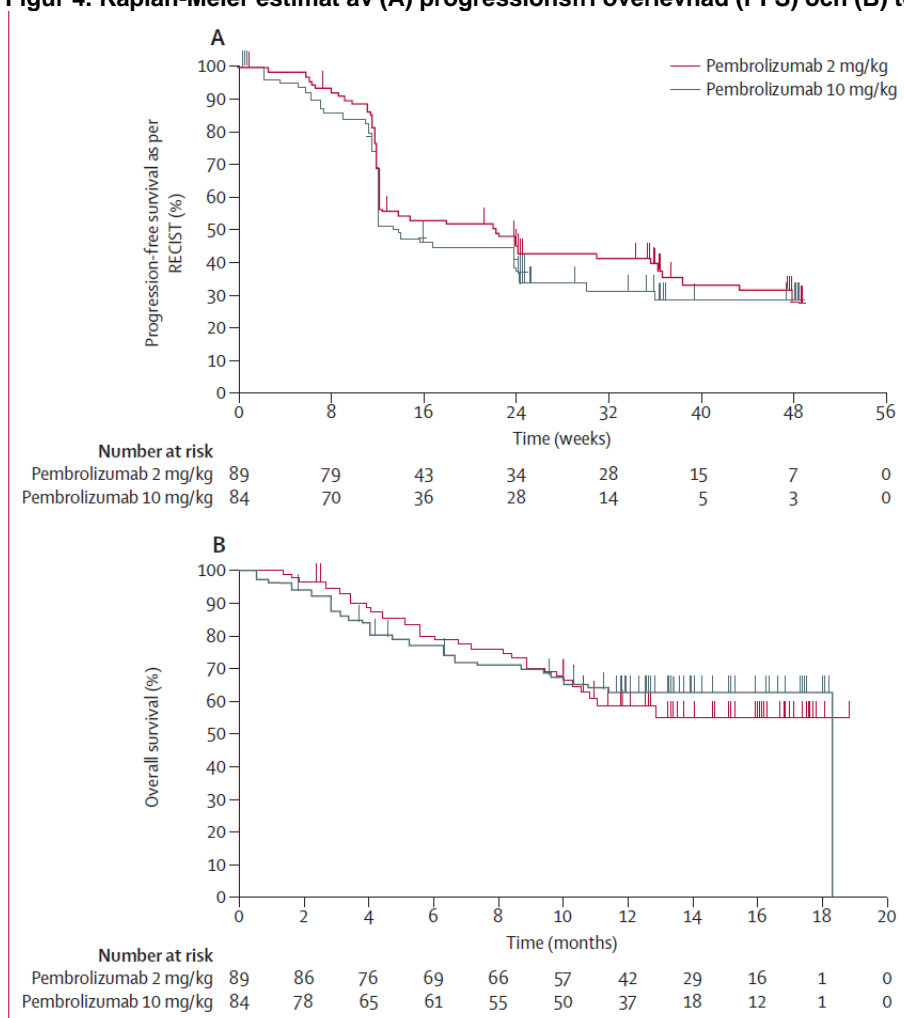
Median responsduration hade inte nåtts i någon av behandlingsgrupperna vid analystillfället (spann >6 veckor till >37 veckor), med 36 patienter (88 procent) av 41 som svarat vid liv utan någon ytterligare cancerbehandling och med en icke-progressiv sjukdom. Analys av tid till

behandlingsvar indikerar att de flesta svar uppmättes vecka 12, dock i vissa fall så sent som efter 36 veckors behandling.

Explorativa analyser gav att responsfrekvenserna var likartade i de flesta subgrupperna. Total responsfrekvens (ORR) hos subgruppen med BRAF-vildtyp på 131 patienter (28%, 95% KI 20–36) var dock högre än hos de 26 patienter med BRAF-mutation (19%, KI 7–39). Noterbart är dock att 95% KI för dessa subgrupper är överlappande.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var 22 veckor (95% KI 12–36) i median med dosen 2 mg/kg och 14 veckor (KI 12–24) för dosen 10 mg/kg (HR 0,84, 95% KI 0,57–1,23; figur 4A). Kaplan-Meier estimat av PFS vecka 24 var 45 procent i gruppen som behandlats med pemrolizumab i dosen 2 mg/kg och 37 procent i gruppen som behandlats med 10 mg/kg.

Figur 4. Kaplan-Meier estimat av (A) progressionsfri överlevnad (PFS) och (B) totalöverlevnad (OS)



Hazardratio (HR) för skillnad i totalöverlevnad mellan grupperna var 1,09 (95% KI 0,68–1,75). Kaplan-Meier estimat av totalöverlevnad år 1 (vid liv efter 1 år) var 58 procent (95% KI 47–68) vid dosen 2 mg/kg och 63 procent (95% KI 51–72) vid dosen 10 mg/kg (figur 4B).

Oönskade händelser i de kliniska studierna

KEYNOTE-006 – första och andra linjens behandling i jämförelse mot ipilimumab

Medeltiden för exponering med pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka (Q2W) var 164 dagar, 151 dagar för de som behandlades var tredje vecka (Q3W) och 50 dagar med ipilimumab.

Oönskade händelser av grad 3 till 5 som var kopplade till läkemedelsbehandlingen drabbade 13,3% av patienterna behandlade med pembrolizumab Q2W, samt 10,1% på pembrolizumab Q3W respektive 19,9 på ipilimumab.

Frekvensen av permanent behandlingsavbrott på grund av behandlingsrelaterade oönskade händelser var lägre i båda pembrolizumab-grupperna (4,0 respektive 6,9 procent,) jämfört med ipilimumab (9,4 procent).

De vanligaste behandlingsrelaterade oönskade händelserna av någon grad med pembrolizumab var trötthet (20,9 procent med Q2W och 19,1 procent med Q3W), diarré (16,9 procent respektive 14,4 procent), hudutslag (14,7 procent och 13,4 procent, respektive), och klåda (14,4 procent och 14,1 procent, respektive). Alla händelser var av grad 3 till 4 i mindre än 1 procent av patienterna förutom vad gäller diarré (2,5 procent respektive 1,1 procent).

För ipilimumab var de vanligaste oönskade händelserna klåda (25,4 procent), diarré (22,7 procent), trötthet (15,2 procent), and hudutslag (14,5 procent). Dessa händelser var av grad 3 till 5 i mindre än 1 procent av patienterna förutom för diarré (3,1 procent) and trötthet (1,2 procent).

De mest frekventa oönskade händelser relaterade till autoimmuna eller immunrelaterade mekanismer var för pembrolizumab hypothyroidism (10,1 procent i Q2W-gruppen och 8,7 procent i Q3W-gruppen) och hyperthyroidism (6,5 procent respektive 3,2 procent). Grad 3 till 4 händelser som rapporterades hos mer än 1 procent av patienterna behandlade med pembrolizumab var kolit (1,4 procent respektive 2,5 procent) och hepatit (1,1 procent respektive 1,8 procent)

Hos patienter behandlade med ipilimumab drabbades 8,2 procent av patienterna av kolit. Händelser av grad 3 till 4 som rapporterades hos fler än 1 procent av patienterna var kolit (7,0 procent) och inflammation i hypofysen (1,6 procent).

Hypothyroidism och hyperthyroidism var vanligare hos patienter som behandlats med pembrolizumab, medan kolit och inflammation i hypofysen var vanligare hos patienter behandlade med ipilimumab.

KEYNOTE-002 – andra och tredje linjens behandling i jämförelse mot läkarens val av kemoterapi hos ipilimumabrefraktära patienter

Trots en kortare behandlingstid var andelen patienter med grad 3-5 biverkningar högre i kemoterapi-gruppen (26 procent) än med pembrolizumab 2 mg/kg (11 procent) och 10 mg/kg (14 procent). I tabell 7 sammanfattas förekomst och fördelning av oönskade händelser.

Tabell 7. Oönskade händelser hos patienter som behandlats med pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg var tredje vecka (Q3W)

| | 2 mg/kg Q3W (n = 178) | | | 10 mg/kg Q3W (n = 179) | | |
|-------------------|-----------------------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
| | Any Grade | Grade 3 | Grade 4 | Any Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| Hypothyroidism | 9 (5%) | 0 | 0 | 13 (7%) | 0 | 0 |
| Hyperthyroidism | 7 (4%) | 0 | 0 | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Hepatitis | 2 (1%) | 1 (<1%) | 0 | 2 (1%) | 2 (1%) | 0 |
| Colitis | 1 (<1%) | 0 | 0 | 3 (2%) | 2 (1%) | 0 |
| Pneumonitis | 1 (<1%) | 0 | 0 | 4 (2%) | 3 (2%) | 0 |
| Hypophysitis | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Iritis or uveitis | 0 | 0 | 0 | 2 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Hypersensitivity | 1 (<1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nephritis | 1 (<1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

KEYNOTE-001 – okontrollerad studie med pembrolizumab i första och andra linjens behandling

Av de 135 patienter som fick minst en dos pembrolizumab rapporterade 79 procent läkemedelsrelaterade biverkningar av någon grad och 13 procent av grad 3 eller 4.

Generella symtom såsom stor trötthet, svaghet, feber och frossa, muskelvärk och huvudvärk rapporterades frekvent men var av låg svårighetsgrad i mer än 95 procent av fallen.

Hudutslag och klåda rapporterades hos 21 procent av patienterna; grad 3 eller 4 av klåda rapporterades hos 1 procent av patienterna och hudutslag hos 2 procent med grad 3 eller 4. Vitiligo¹¹ sattes i samband med behandlingen hos 9 procent av patienterna.

Den högsta incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar sågs hos patienter som behandlades med dosen 10 mg/kg pembrolizumab varannan vecka (23 procent) jämfört med patienter som behandlades med dosen 10 mg/kg var tredje vecka (4 procent) och 2 mg/kg var tredje vecka (9 procent)

Behandlingsrelaterad pneumonit rapporterades hos 4 procent av patienterna, ingen av grad 3 eller 4.

En 96 år gammal man dog under studien.

Hypothyroidism rapporterades hos 8 procent av patienterna och behandlades med thyroideersättning.

Expansion av KEYNOTE-001 – jämförelse av doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg givet var tredje vecka hos ipilimumabrefraktära patienter med avancerat melanom

Pembrolizumab tolererades generellt väl hos patienterna med ipilimumab-refratärt avancerat melanom. Säkerhetsprofilen var liknande för patienter som behandlades med pembrolizumab 2 mg/kg och 10 mg/kg.

Läkemedelsrelaterade oönskade händelser inträffade hos 82 procent av de som behandlades med dosen 2 mg/kg respektive 10 mg/kg.

¹¹ Vitiligo är en autoimmun sjukdom som visar sig som bortfall av pigmentering i huden och håret.

Läkemedelsrelaterade oönskade händelser av grad 3 eller 4 inträffade hos 12 procent av patienterna och den enda av grad 3 eller 4 som inträffade hos fler än en patient var trötthet (3 procent). Hos 5 procent av patienterna inträffade läkemedelsrelaterade svåra biverkningar och 3 procent avslutade behandlingen på grund av biverkningar. Inget läkemedelsrelaterat dödsfall rapporterades.

De vanligaste läkemedelsrelaterade oönskade händelserna av någon grad var trötthet, klåda och hudutslag.

Grad 3 eller 4 immunmedierade oönskade händelser inträffade endast hos 3 patienter: autoimmun hepatit och inflammation i bukspottkörteln. Grad 3 eller 4 oönskade händelser av speciellt intresse såsom autoimmun hepatit, diarré, hypofysit, inflammation i bukspottkörteln, lunginflammation och hudutslag inträffade hos 6 procent av patienterna. Dessa var generellt behandlingsbara men med behov av behandlingsavbrott och behandling med kortikosteroid. Fyra patienter avbröt behandling med pembrolizumab på grund av oönskade händelser som var immunrelaterade eller av speciellt intresse.

Biverkningar enligt produktresumén

Säkerheten för pembrolizumab har utvärderats hos 1012 patienter 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 diarré (15 %), illamående (12 %), klåda (25 %), hudutslag (25 %), ledvärk (13 %) och trötthet (33 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.

Immunrelaterade biverkningar inkluderade lunginflammation (2,6 %), kolit (1,6 %), hepatit (0,8 %), njurinflammation (0,4 %), inflammation i hypofysen (1,0 %), hypertyroidism (2,4 %) och hypotyroidism (7,4 %).

TLV:s bedömning: Pembrolizumab har i en öppen randomiserad fas 2-studie (KEYNOTE 2) visat bättre effekt på progressionsfri överlevnad (PFS) än kemoterapi hos patienter refraktära mot ipilimumab, dvs. i andra och tredje linjens behandling. Interimsanalyser av den öppna randomiserade fas 3-studien KEYNOTE 6 visade att pembrolizumab hade en bättre effekt än ipilimumab avseende PFS och totalöverlevnad (OS) när pembrolizumab användes hos patienter som tidigare inte behandlats med ipilimumab. Majoriteten av patienterna (två tredjedelar) i studien hade inte tidigare behandlats med någon systemisk behandling, dvs. jämförelsen var huvudsakligen vid första linjens behandling.

EMA konkluderar att det inte skiljer signifikant i effekt på gruppnivå mellan doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg med administrering var tredje vecka. Det skiljer inte heller i effekt beroende av BRAF-mutationsstatus eller PD-L1 uttryck. Dock bygger denna konklusion på begränsade data och företaget ska komma in med uppdaterade effektdata till EMA vad gäller dosering samt betydelse av BRAF-mutationsstatus och PD-L1 uttryck.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats har varit diarré, illamående, klåda, hudutslag, ledvärk och trötthet av grad 1 eller 2. De allvarligaste som har rapporterats har varit immunrelaterade biverkningar såsom pneumonit, kolit, hepatit, njurinflammation, inflammation i hypofysen, hyper- och hypotyreos samt allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.

Hypothyroidism och hyperthyroidism var mer frekvent hos patienter som behandlats med pembrolizumab, medan kolit och inflammation i hypofysen var mer frekvent hos patienter behandlade med ipilimumab.

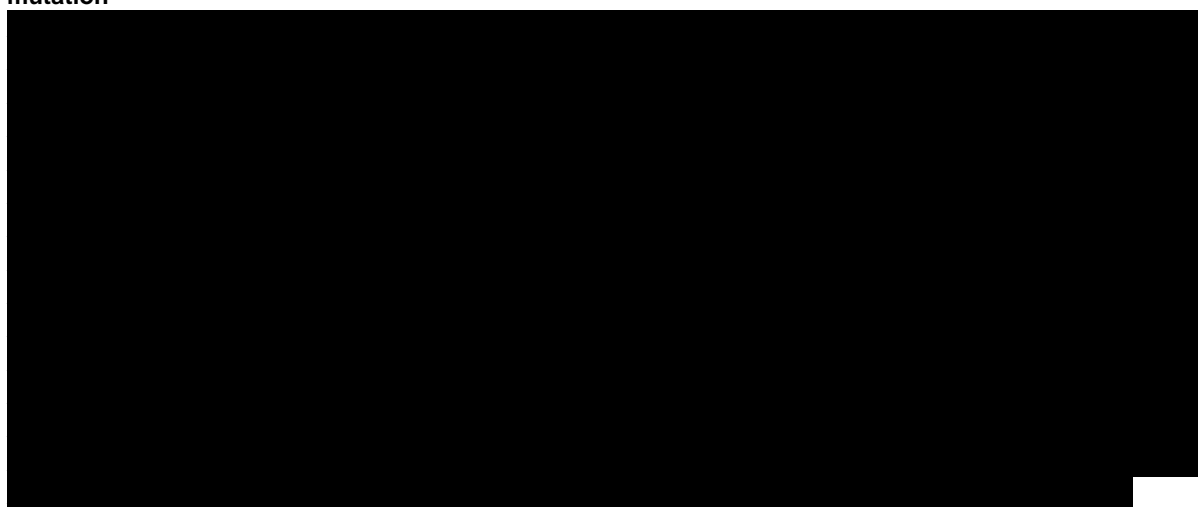
2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas fullständiga data för flertalet önskvärda jämförelsealternativ. Företaget har därför gjort en nätverksmetaanalys (NMA) för att uppskatta den relativa effekten av pembrolizumab[3] jämfört med Tafenlar (dabrafenib[7]), Zelboraf (vemurafenib[8]) samt dakarbazin vid första linjens behandling hos patienter som är naiva för behandling med ipilimumab. Som gemensam komparator används ipilimumab.

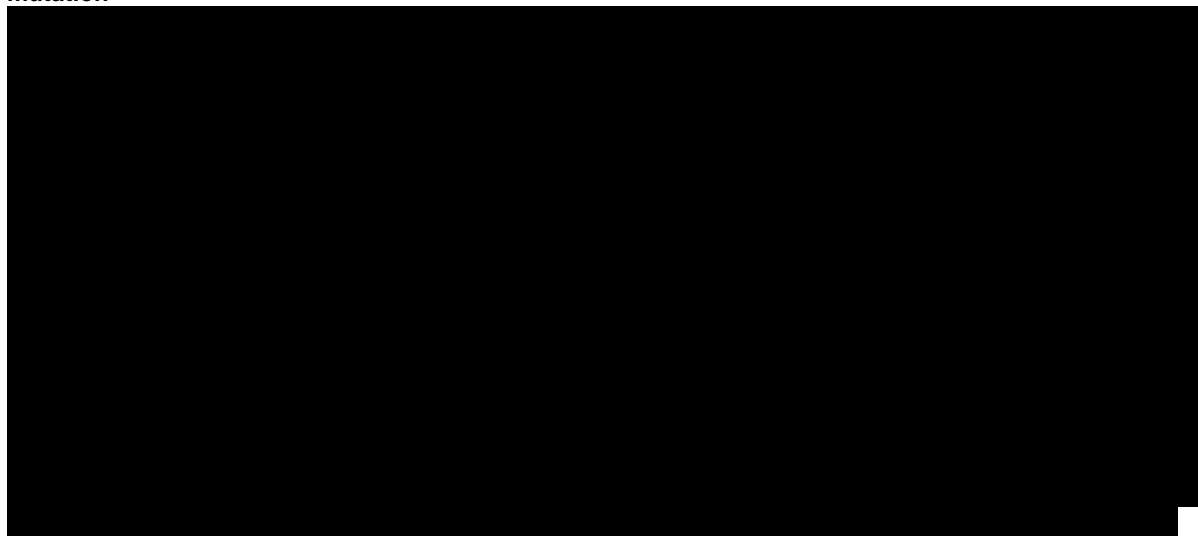
Metoden som används är Bayesiansk med en fixed effect model. Effektmåtten som undersöktes inkluderar progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I Figur 5 och 6 presenteras resultat avseende PFS respektive OS från nätverksmetaanalysen vid första linjens behandling hos patienter med BRAF-mutation (vilket är ett kriterium för att behandlas med BRAF-hämmare).

Figur 5. Resultat från nätverks-metaanalysen gällande PFS vid behandling med pembrolizumab, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib respektive dakarbazin i första linjen hos patienter med BRAF-mutation



Figur 6. Resultat från nätverks-metaanalysen gällande OS vid behandling med pembrolizumab, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib respektive dakarbazin i första linjen hos patienter med BRAF-mutation



Utifrån analysen förefaller pembrolizumab likvärdig i effekt som vemurafenib och dabrafenib avseende progressionsfri överlevnad (PFS), men bättre än ipilimumab och dakarbazin för denna patientpopulation.

Vad gäller total överlevnad (OS) ger analysen att pembrolizumab har en bättre effekt på OS än vemurafenib och dabrafenib efter cirka år 1, medan effekten av pembrolizumab är bättre ännu tidigare i behandlingen jämfört med ipilimumab och dakarbazin.

TLV:s bedömning: Alla jämförelser som inte är direkta medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten kan mycket sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna.

I detta fall har företaget valt att göra en så kallad nätverkmetaanalys. TLV bedömer att patientkaraktäristika i de olika studierna skiljer kraftigt avseende bland annat andelen patienter med BRAF-mutation samt antalet tidigare behandlingar, varför resultatet i jämförelserna medför en hög osäkerhet i bedömningen.

3 Hälsoekonomi

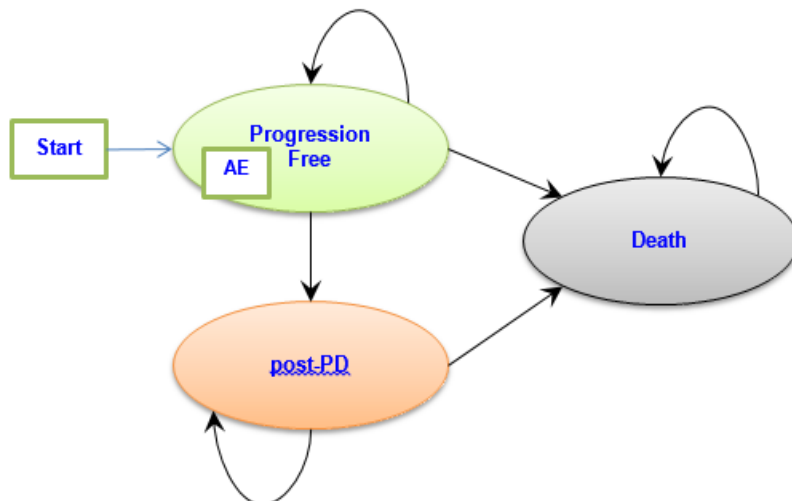
När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har skett även vid denna bedömning av Keytruda¹².

I modellen jämförs Keytruda med Yervoy, BRAF-hämmare (Zelboraf och Tafinlar) och dakarbazin i första linjens behandling. I andra linjen jämförs Keytruda med Yervoy och dakarbazin. TLV gör bedömningen att BRAF-hämmarna Zelboraf och Tafinlar kan anses som effektmässigt likvärdiga.

För att kunna uppskatta kostandseffektiviteten vid behandling med Keytruda har företaget inkommit med en partitioned-survival-model¹³ som anpassats till svenska förhållanden. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 7). Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom och övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmått progressionfri överlevnad och total överlevnad.

Data och patientkaraktistika är i modellen främst hämtat från den kliniska studien KEYNOTE-006. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 60 år och väger i genomsnitt 80,54 kg. Modellens tidshorisont är 40 år och en cykel i modellen är en vecka lång. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med 3 procent årligen.

Figur 7. Den hälsoekonomiska modellens struktur



TLV:s bedömning: Modellen företaget har 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.

¹² Pembrolizumab.

¹³ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

Företagets antagande om 40 års tidshorisont innebär att patienter kan leva tills de blir 100 år gamla i modellen. Även om det är mycket få som gör det i modellen, så bedömer TLV att en kortare tidshorisont är mer rimlig, eftersom patienterna är mycket svårt sjuka. Mot bakgrund av de studier som finns på långtidsuppföljning av patienter med avancerat melanom använder TLV 20 års tidshorisont i grundscenariot. Om 20 eller 40 års tidshorisont används har dock mindre påverkan på resultatet.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad och total överlevnad från KEYNOTE-006-studien. Företaget presenterar fem olika statistiska fördelningar för att parameterisera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen: log-normal-, log-logistisk-, exponentiell-, Gompertz- och Weibullfördelningen. Hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-skattningar¹⁴ har utvärderats med måtten AIC¹⁵ och BIC¹⁶.

När det gäller den progressionsfria överlevnaden för Keytruda-armen indikerar AIC- och BIC-resultaten att den exponentiella-fördelningen passar den bakomliggande datan bäst, och är den som används i företagets grundscenariot.

För Yervoy-armen indikerar AIC- och BIC-resultaten att både den exponentiella- och Weibullfördelningen har god passform med bakomliggande data för progressionsfri överlevnad. Men företaget bedömer att den log-logistiska fördelningen passar bättre till den långa svans som Yervoy-armen har.

För både Keytruda och Yervoy indikerar AIC- och BIC-resultaten att den log-normalafördelningen har den bästa passformen för data över total överlevnad, och det är den parametriska funktion som används i företagets grundscenariot.

Extrapoleringen av progressionsfri överlevnad hos både Keytruda och Yervoy är indelat i två faser; Kaplan-Meier-estimat används de första 60 veckorna och därefter används de parametriska funktionerna.

Extrapolering av totalöverlevnad i Keytruda-armen är indelat i tre faser. I den första fasen använder företaget Kaplan-Meier-estimat, därefter appliceras en tids-varierande hazardkvot på observerad data från Schadendorf et al.[9] (Yervoy). I den sista fasen används registerdata från Balch et al.[10] För Yervoy används samma tillvägagångssätt som för Keytruda med ett undantag, där data från Schadendorf används direkt istället för en tidsvarierande hazardkvot. Figur 8 illustrerar den modellerade progressionsfria överlevnaden, och

Figur 9 illustrerar den modellerade totala överlevnaden när Keytruda jämförs med Yervoy i första linjen.

¹⁴ Funktion av överlevnadsdata.

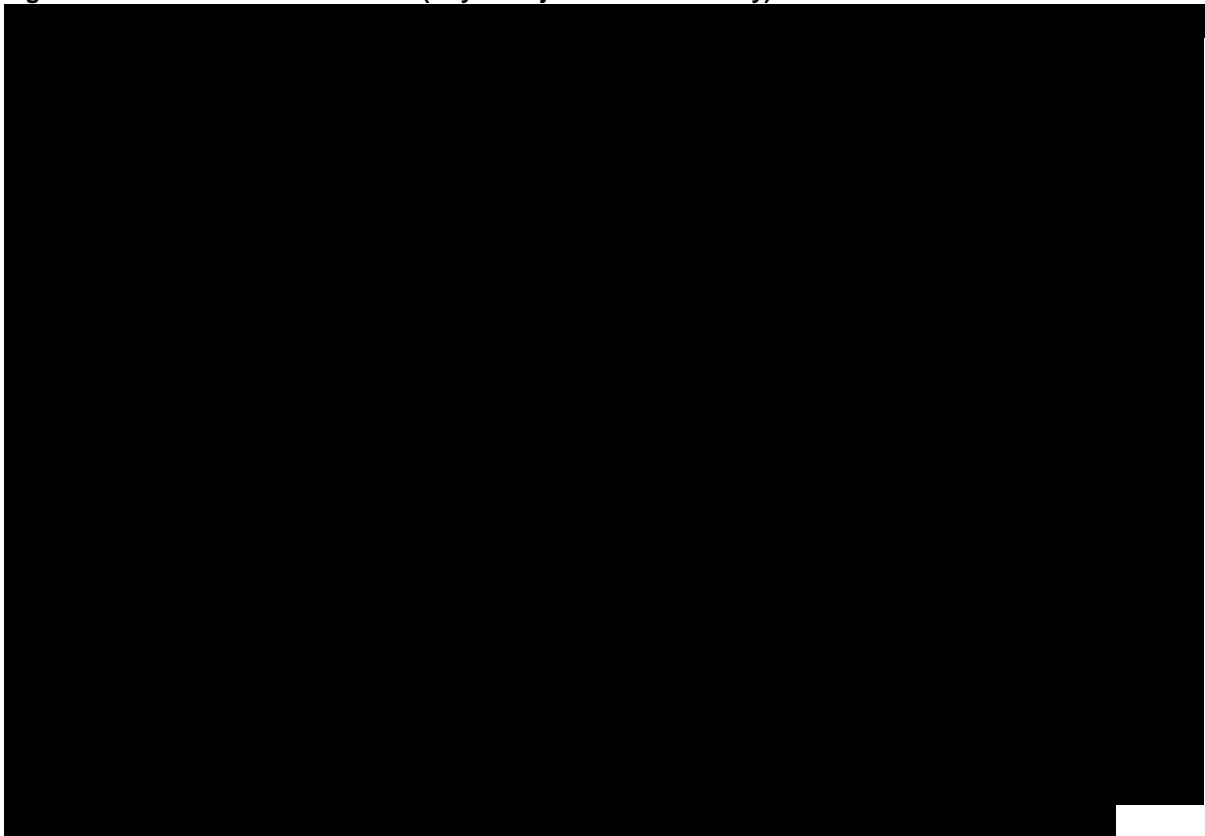
¹⁵ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹⁶ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Figur 8. Modellerad progressionsfri överlevnad (Keytruda jämfört med Yervoy)



Figur 9. Modellerad total överlevnad (Keytruda jämfört med Yervoy)



Företagets indirekta jämförelser mot Zelboraf, Tafinlar och Dakarbazine har gjorts genom en nätverks-metaanalys. För Zelboraf används resultaten från nätverks-metaanalysen, där sannolikheten att befinna sig i det progressionsfria hälsostadiet kommer från BRIM-3-studien fram till vecka 39 därefter används den exponentiella fördelningen. För totalöverlevnad används data från BRIM-3-studien fram till vecka 40 sedan delas armen in i fyra faser där varje fas extrapoleras enskilt med den exponentiella fördelningen. För Tafinlar används Kaplan-Meier estimat fram till vecka 39 från BREAK-3-studien[11], sedan används samma tillvägagångsätt för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad som för Zelboraf.

För dakarbazin används Kaplan-Meier-estimat de första 12 veckorna sedan extrapoleras progressionsfri överlevnad med Weibullfördelningen. För totalöverlevnad används Kaplan-

Meier-estimat de första 104 veckorna sedan extrapoleras totalöverlevnad med den log-normala funktionen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att progressionsfri överlevnad för Keytruda bäst modelleras med den exponentiella fördelningen eftersom övriga fördelningarna ser ut att överskatta den effekt Keytruda medför i slutet av överlevnads-kurvan. TLV bedömer även att Yervoy armen för progressionsfri överlevnad bäst modelleras med en log-normal fördelning för att bättre illustrera den överlevnad som återfinns i slutet av överlevnadskurvorna från MDX010-20¹⁷-studien. Vid visuell inspektion ser det ut som att den modellerade Yervoy armen är något överskattad jämfört med observerad data i andra studier.

TLV bedömer att det är en styrka att total överlevnad för Yervoy modelleras efter observerad långtidsdata, det minskar osäkerheten för jämförelsealternativet, trots att det finns begränsningar med den långtidsdata som används.

Den modellerade kurvan för total överlevnad för Yervoy visar dock på en högre överlevnad jämfört med observerad data från Schandendorf-studien. Detta i kombination med den korta uppföljningstiden i KEYNOTE-006 medför osäkerhet och en potentiell överskattning kring den effekt Keytruda och Yervoy har på den totala överlevnaden.

Vidare bedömer TLV att det finns en förhöjd osäkerhet hos de övriga jämförelsealternativen då det saknas direkta jämförande studier mot dessa.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av melanom, och detta speglas i modellen. De nyttovikter som används i modellen är härledda från patienterna i KEYNOTE-006 studien. Under studien mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret.¹⁸ Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[12] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burstrom et al.[13]). Den svenska tariffen används i företagets grundscenario.

Företaget har även valt att presentera nyttovikterna i grundscenariot enligt time-until-death-metoden¹⁹ vilket innebar att patienter kategoriserades i sex grupper beroende på tiden fram till död, se Tabell 8. EQ-5D data samlades in för varje kategori och det estimerade medelvärdet i de olika kategorierna användes sedan i analysen, se Tabell 8.

Tabell 8. Nyttovikter enligt time-to-death metoden (svenska tariffen)

| Tid-till-död (dagar) | Keytruda | Yervoy |
|----------------------|----------|--------|
| >=360 | 0,89 | 0,88 |
| 270 till 360 | 0,84 | 0,84 |
| 180 till 270 | 0,81 | 0,81 |
| 90 till 180 | 0,82 | 0,82 |
| 30 till 90 | 0,77 | 0,77 |
| <30 | 0,65 | 0,65 |

I den hälsoekonomiska modellen finns det även möjlighet att koppla varje hälsostadium till en genomsnittlig nyttovikt, vilket är en vanligare metod att modellera livskvalitet i än ”time-to-death”.

¹⁷ Långtids överlevnadsdata på Yervoy.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

Tabell 9. Nyttovikter indelat för de olika hälsostadierna

| <i>Nyttovikter</i> | <i>Progressionsfri sjukdom</i> | <i>Prograderad sjukdom</i> |
|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <i>Svenska tariffen</i> | 0,88 | 0,83 |
| <i>Brittiska tariffen</i> | 0,80 | 0,70 |

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskning sker i samband med varje biverkan som uppstod i KEYNOTE-006. Livskvalitetsminskningen baseras på den totala prevalensen av de biverkningar som uppstod för de olika behandlingsalternativen.

Företaget antar att den genomsnittliga tiden som biverkningarna pågår är 8 veckor och att livskvalitetsminskningen under denna tid är differensen mellan de patienter som drabbades av biverkningar och de patienter som inte drabbades av biverkningar. Livskvalitetsminskningen till följd av biverkningar modelleras som en engångs minskning under den första veckan av simuleringarna.

TLV:s bedömning: Det är en styrka att nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från KEYNOTE-006 och är därmed baserade på den relevanta patientpopulationen.

Företaget har valt att använda den svenska tariffen i kombination med "time-to-death" metoden för att skatta patienternas livskvalitet. Detta innebär högre nyttovikter jämfört med om den brittiska tariffen används, och att nyttovikter kopplas till de olika hälsostadierna i modellen.

TLV använder den brittiska tariffen i sitt grundscenario och gör känslighetsanalyser med den svenska. Vidare bedömer TLV att nyttovikterna bör kopplas till de olika hälsostadierna. Vilken metod som används har dock mindre påverkan på resultatet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista för 2014–2015, Karolinska sjukhusets prislista för 2014–2015, TLV:s databas för 2015, Apoteket AB från 2015, KPP-databasen för 2015 och Statistiska centralbyrån från 2015.

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom intervjuer med fyra stycken onkologer och genom en publicerad artikel.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Keytruda som används i modellen är 18 929 för en injektionsflaska á 50 mg. Läkemedlet ska administreras var tredje vecka med en dos på 2 mg per kg kroppsvikt. Genomsnittligt i KEYNOTE-006 gick det åt 3,72 injektionsflaskor per patient och doseringstillfälle vilket resulterade i en kostnad på 70 416 kronor per doseringstillfälle.

Priset för Yervoy som används i modellen är 39 654 kronor för en injektionsflaska á 50 mg. Läkemedlet ska administreras totalt fyra gånger i tre veckors intervaller med en dos på 3 mg per kg kroppsvikt. Genomsnittligt i KEYNOTE-006 gick det åt 5,28 vialer per patient och doseringstillfälle vilket resulterade i en kostnad på 209 448 kronor per doseringstillfälle.

Priset för Zelboraf som används i modellen är 14 279 kronor för en förpackning á 56 tabletter. Den rekommenderade dagliga dosen är 1 920 mg vilket är 8 tabletter. Kostnaden per vecka för Zelboraf uppgår till 14 279 kronor.

Priset för Tafinlar som används i modellen är 38 967 kronor för en förpackning á 120 tabletter. Den rekommenderade dagliga dosen är 300 mg vilket är 4 tabletter. Kostnader per vecka för Tafinlar uppgår till 9 092 kronor.

Priset för Dakarbazin som används i modellen är 203 kronor för en injektionsflaska á 500 mg. Läkemedlet ska administreras var tredje vecka med en dos på 850 mg/m². Kostnaden per cykel som används i modellen är 1 910 kronor.

Enligt KEYNOTE-006 studien behandlas patienter med Keytruda fram till progression eller maximalt i 24 månader. I företagets grundscenario görs ett antagande om att 50 procent av de patienter som fortfarande befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet vid månad 24 behandlas med Keytruda i ytterligare 12 månader eller fram tills dess att patienterna dör om det sker innan 12 månader har passerat.

Företaget har räknat med kostnader för läkemedelskassation i sina analyser, både för Keytruda och jämförelsealternativen. Eftersom det bara finns en storlek på injektionsflaskan för Keytruda, och läkemedlet doseras efter vikt, så kommer mer eller mindre läkemedel kasseras beroende på patientens vikt.

För en person som väger 75 kg uppkommer ingen kassation med Keytruda. För en person som väger 70 kg blir kasseras 10 mg per administreringstillfälle, vilket motsvarar 3 786 kronor. För en person som väger 80 kg blir det ett svinn på 40 mg per administreringstillfälle vilket motsvarar 15 143 kronor. För en person som väger 85 kg blir det ett svinn på 30 mg per administreringstillfälle, vilket motsvarar 11 357 kronor.

Tabell 10. Kostnad för läkemedel

| Läkemedel | Genomsnittlig behandlingslängd (i modellen) | Läkemedelskostnad per månad | Administreringskostnad per doseringstillfälle |
|------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Keytruda (första linjen) | 13,1 månader* | 102 045 kr | 2 192 kr |
| Yervoy (första linjen) | 2,3 månader | 303 525 kr | 2 192 kr |
| BRAF-hämmare (första linjen) | ca 7,1 månader | ca 51 000 kr | 0 kr |
| Dakarbazin (första linjen) | 8,4 månader | 2 768 kr | 2 192 kr |

*Utan behandlingsstopp efter 24 månader (50 procent av patienterna fortsätter behandling om de inte upplevt progression).

TLV:s bedömning: Företagets antagande om att 50 procent av patienterna i det progressionsfria hälsostadiet skulle behandlas med Keytruda i ytterligare 12 månader är troligtvis ett konservativt antagande som ökar den genomsnittliga läkemedelskostnaden.

TLV bedömer i enlighet med de kliniska experterna, att patienter skulle fortsätta behandling efter två år som mindre rimlig. Därför används den maximala behandlingslängden på 24 månader från KEYNOTE-006-studien i TLV:s grundscenario.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnad för administrering av Keytruda, Yervoy och dakarbazin beräknas i den hälsoekonomiska modellen vara 403 kronor för förberedelse av infusionen och 1 789 kronor för administreringen i sig vilket resulterar i en kostnad på 2 192 kronor per doseringstillfälle.

Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram från en kanadensisk hälsoekonomisk analys där Tafinlar jämförs mot dakarbazin[14]. Svenska priser och kostnader har sedan applicerats på de ingrepp och läkarbesök som en patient kan tänkas behöva. Hälsostadiet progressionsfri sjukdom är kopplat till en genomsnittlig veckokostnad på 559 kronor och den genomsnittliga veckokostnaden för progredierad sjukdom var 1 261 kronor.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen, dock förefaller företagets antagande vara något underskattat jämfört med andra ärenden TLV fått in inom samma terapiområde och kommer därmed justeras i TLV:s grundscenario.

3.2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Intervjuer med fyra kliniska experter från Sahlgrenska och Karolinska sjukhuset användes för att validera resursutnyttjande och kostnader associerade med de biverkningar som observerades i KEYNOTE-006 studien. Kostnader av biverkningar kopplade till Keytruda uppskattades till 5 906 kronor, 13 554 kronor för Yervoy, 9 709 kronor för Zelboraf, 2 749 kronor för Tafinlar och 7 838 kronor för dakarbazin. Kostnaderna modelleras som en engångskostnad under den första veckan av simuleringarna.

TLV:s bedömning: I modellen har varken kostnaderna eller nyttoavdragen för biverkningar någon större inverkan på kostnadseffektkvoten.

3.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår i form av produktionsbortfall vid sjukdom. Företaget använder humankapital-metoden där den förlorade produktiviteten är skattad genom inkomst. En timmes produktion uppskattas till 201 kronor vilket resulterar i en kostnad på 3 320 kronor per vecka. Företaget antar att samtliga patienter mellan 60-65 år i det progredierade hälsostadiet är sjukskrivna. För patienterna mellan 60-65 år i det progressionsfria hälsostadiet antar företaget att 50 procent arbetar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets antagande om de indirekta kostnaderna som rimliga, då liknande skattningar har setts i tidigare ärenden.

4 Resultat

4.1 TLV:s grundscenario

Det är troligt att den största användningen av Keytruda kommer ske som första linjens behandling. TLV redovisar jämförelsen mellan Keytruda och Yervoy hos patienter som behandlas i första linjen detaljerat (Tabell 11), medan övriga jämförelsealternativ i första och andra linjens behandling redovisas i en sammanfattande tabell (Tabell 12).

TLV bedömer att den bästa uppskattningen för kostnad per vunnet QALY vid första linjens behandling med Keytruda jämfört med Yervoy till ungefär 490 000 kronor (inklusive indirekta kostnader), respektive 620 000 kronor (exklusive indirekta kostnader).

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Nyttovikter baseras på den brittiska tariffen.
- Nyttovikter kopplas till hälsostadium.
- Tidshorisonten är satt till 20 år.
- Inga patienter får fortsatt behandling med Keytruda efter 24 månader.
- Övriga sjukvårdskostnader ökas till 1 600 kronor för det progressionsfria hälsostadiet och till 3 000 kronor för det progredierade hälsostadiet.

4.1.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario (Keytruda vs Yervoy i första linjen)

| | Keytruda | Yervoy | Ökning/ minskning |
|---|--------------|--------------|-------------------|
| Läkemedelskostnad | 1 167 702 kr | 692 503 kr | 475 199 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 803 275 kr | 638 406 kr | 164 870 kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | - 245 351 kr | - 118 206 kr | - 127 145 kr |
| Kostnader, totalt | 1 725 627 kr | 1 212 703 kr | 512 924 kr |
| Levnadsår (LY) | 4,88 | 3,64 | 1,23 |
| QALYs | 3,87 | 2,84 | 1,03 |
| Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader | | | 622 323 kr |
| Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader | | | 498 703 kr |

Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Keytruda blir ungefär 500 000 kronor då den jämförs mot Yervoy hos patienter som behandlas i första linjen och leder till en QALY vinst på 1,03. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 620 000 kronor.

Läkemedelskostnaden är en viktig parameter i modellen. Behandling med Keytruda innebär en betydligt högre läkemedelskostnad över patientens livstid jämfört med behandling med Yervoy (1 167 702 kr respektive 692 503 kr). Det beror dels på att Keytruda är ett dyrare läkemedel än Yervoy. Eftersom Keytruda dessutom leder till att patienterna lever längre utan att progrediera jämfört med Yervoy så kommer de också att behandlas längre. Det bidrar också till den högre läkemedelskostnaden över en livstid för Keytruda jämfört med Yervoy.

Tabell 12. Kostnad per QALY för övriga jämförelsealternativ

| Jämförelsealternativ | Kostnad per QALY (inklusive indirekta kostnader) | Kostnad per QALY (exklusive indirekta kostnader) |
|----------------------------------|--|--|
| Första linjens behandling | | |
| BRAF-hämmare | 329 683 – 546 477 kr | 352 771 – 567 197 kr |
| Andra linjens behandling | | |
| Yervoy | 248 455 kr | 341 056 kr |
| Dakarbazin | 522 686 kr | 572 620 kr |

När Keytruda jämförs med Yervoy som andra linjens behandling (hos patienter som tidigare fått systemisk behandling, dock inte Yervoy, PD-1 hämmare eller PD-L1 hämmare) blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 250 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Keytruda blir ungefär 370 000 – 580 000 kronor då den jämförs mot BRAF-hämmare hos patienter som behandlas i första linjen. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 410 000 – 630 000 kronor. När Keytruda jämförs mot dakarbazin i första linjen blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 620 000 kronor, utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 700 000 kronor.

4.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i Tabell 13 nedanför, där den största kostnaden per QALY ges vid antagandet att samtliga patienter behandlas fram till progression. Enligt de kliniska experterna verkar det mindre troligt troligt att patienter skulle behandlas i mer än två år med Keytruda. Vilken tidshorisont som används i modellen har ingen nämnvärd påverkan på resultaten, med undantag för om en tidshorisont på 10 eller färre år används.

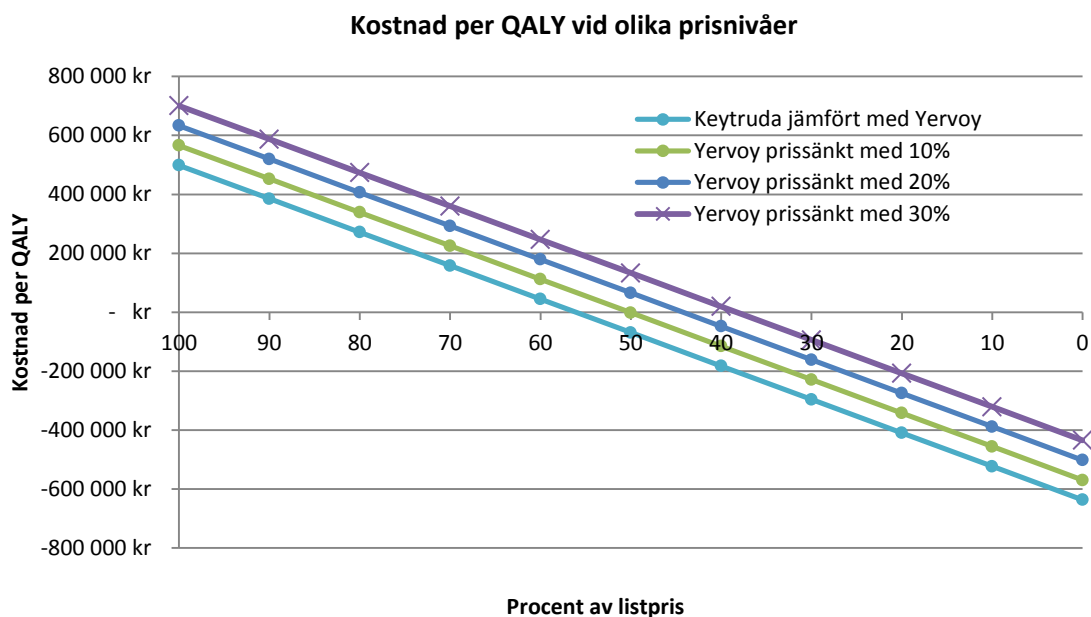
Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|---------------------------------------|---------------|-----------|--------------|
| TLV:s grundscenario | 512 924 kr | 1,03 | 498 703 kr |
| Behandling till progression | 1 384 271 kr | 1,03 | 1 345 893 kr |
| Tidshorisont 10 år | 441 123 kr | 0,72 | 615 731 kr |
| Tidshorisont 30 år | 536 155 kr | 1,13 | 475 981 kr |
| Tidshorisont 40 år | 543 716 kr | 1,16 | 469 462 kr |
| Svenska nyttovikter | 512 924 kr | 1,16 | 442 113 kr |
| Företagets sjukvårdskostnader används | 422 225 kr | 1,03 | 410 519 kr |

4.1.3 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 tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget. TLV har även analyserat kostnaden per vunnet QALY för Keytruda vid olika prisnivåer när priset på Yervoy är nedsatt med 10, 20 och 30 procent.

Figur 10. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4.2 Företagets grundscenario

Jämförelsen mellan Keytruda och Yervoy hos patienter som behandlas i första linjen presenteras detaljerat (Tabell 14), medan övriga jämförelsealternativ i första och andra linjens behandling redovisas i en sammanfattande tabell (Tabell 15).

4.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Nyttovikter baseras på den svenska tariffen.
- Företaget använder time-to-death för att skatta nyttovikterna.
- Tidshorisonten är satt till 40 år.
- Företaget antar att 50 procent av de patienter som fortfarande befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet efter 24 månader kommer behandlas med Keytruda i ytterligare 12 månader.

4.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

När Keytruda jämförs med Yervoy som första linjens behandling blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 440 000 kronor, se Tabell 14.

Tabell 14. Resultat från företagets grundscenario (Keytruda vs Yervoy i första linjen)

| | Keytruda | Yervoy | Ökning/ minskning |
|---|--------------|--------------|-------------------|
| Läkemedelskostnad | 1 317 435 kr | 692 503 kr | 624 932 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 430 038 kr | 337 617 kr | 92 420 kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | - 245 351 kr | - 118 206 kr | - 127 145 kr |
| Kostnader, totalt | 1 502 121 kr | 911 914 kr | 590 207 kr |
| Levnadsår (LY) | 4,88 | 3,64 | 1,23 |
| QALYs | 5,16 | 3,80 | 1,36 |
| Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader | | | 529 172 kr |
| Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader | | | 435 381 kr |

Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Keytruda blir ungefär 440 000 kronor då den jämförs mot Yervoy hos patienter som behandlas i första linjen och leder till en QALY vinst på 1,36. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 530 000 kronor.

Tabell 15. Kostnad per QALY för övriga jämförelsealternativ

| Jämförelsealternativ | Kostnad per QALY | Kostnad per QALY utan indirekta kostnader |
|----------------------------------|----------------------|---|
| Första linjens behandling | | |
| BRAF-hämmare | 220 852 – 341 225 kr | 241 637 – 363 559 kr |
| Andra linjens behandling | | |
| Yervoy | 225 273 kr | 294 957 kr |
| Dakarbazin | 315 985 kr | 347 385 kr |

När Keytruda jämförs med Yervoy som andra linjens behandling (hos patienter som tidigare fått systemisk behandling, dock inte Yervoy, PD-1 hämmare eller PD-L1 hämmare) blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 230 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Keytruda blir ungefär 220 000 – 340 000 kronor då den jämförs mot BRAF-hämmare hos patienter som behandlas i första linjen. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 240 000 – 360 000 kronor. När Keytruda jämförs mot dakarbazin i första linjen blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 320 000 kronor, utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 350 000 kronor.

4.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har presenterat ett flertal känslighetsanalyser, såväl probabilistiska- som envägs-känslighetsanalyser. Analyserna visar att resultaten är mest känsliga för förändringar i diskonteringsräntan på både kostnader och effekter, om tidshorisonten sänks till 10 år och om stoppgelnen på 24 månader används i modellen.

Tabell 16. Känslighetsanalyser (Keytruda vs Yervoy i första linjen)

| Känslighetsanalyser | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|--|----------------------|------------------|---------------------|
| Företagets grundscenari | 590 207 kr | 1,36 | 435 381 kr |
| Tidshorisont 10 år | 544 973 kr | 0,80 | 680 651 kr |
| Diskonteringsränta kostnader 3% effekter 0% | 590 207 kr | 1,88 | 313 513 kr |
| Diskonteringsränta 0% för både kostnader och effekter | 660 040 kr | 1,88 | 350 608 kr |
| Produktionsbortfall ej medräknat | 717 352 kr | 1,36 | 529 172 kr |
| Nyttovikter brittiska tariffen | 590 207 kr | 1,24 | 476 555 kr |
| Nyttovikter enligt hälsostadium | 590 207 kr | 1,31 | 448 952 kr |
| Stoppregel, inga patienter får behandling efter 24 månader | 435 818 kr | 1,36 | 321 492 kr |

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

En begränsning med den hälsoekonomiska modellen är den korta uppföljningstiden i KEYNOTE-006 studien, där data är hämtat ifrån. KEYNOTE-006 hade en uppföljningstid för progressionsfri överlevnad på 14 månader, och 18 månader för total överlevnad. Eftersom modellen har en tidshorisont på 40 år används därför andra studier för att skatta långsiktig överlevnadsdata efter det första året. Långsiktig överlevnadsdata för Keytruda baseras på hazardkvoter som appliceras på Schandendorf-studien för ipilimumab och register-studien vilket kan skapa osäkerhet i resultaten. Men med den data som finns tillgänglig är detta det bästa som finns att tillgå i dagsläget.

De övriga jämförelsealternativen är indirekta jämförelser baserade på en nätverks-metaanalys vilket gör det svårt att validera resultaten.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka 520 patienter med malignt melanom kan bli aktuella för behandling med Keytruda årligen.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s experter förefaller den uppskattade siffran på 520 patienter per år vara något överskattad. Många patienter har för avancerad eller för snabbt progredierande sjukdom för att bli aktuella för behandling med Keytruda. TLV bedömer tillsammans med de kliniska experterna att ungefär 430 patienter kan tänkas få behandling med Keytruda årligen.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det mest troliga scenariot i klinisk praxis är att patienter kommer behandlas med Keytruda i första linjen och att jämförelsealternativet bör vara Yervoy. Givet detta landar kostanden per vunnet QALY för Keytruda på ungefär 500 000 kronor med indirekta kostnader och 620 000 kronor utan indirekta kostnader vid behandling av avancerat malignt melanom hos patienter som inte erhållit tidigare behandling.

Subvention och prisnivåer i andra länder

4.5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ej aktuellt då ingen utvärdering finns tillgänglig.

5 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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 Sammanvägning

Keytruda (pembrolizumab) är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att det finns flera relevanta jämförelsealternativ beroende på behandlingslinje och eventuell BRAF-mutation. Yervoy och BRAF-hämmare bedöms som de, i kliniken, mest använda. Keytruda har i de studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet visat på en bättre effekt än jämförelsealternativet i respektive studie. Keytruda visade även på en bättre effekt i en direkt jämförande studie mot Yervoy i första linjens behandling. I avsaknad av direkt jämförande studier mellan vissa jämförelsealternativ har man gjort indirekta jämförelser. Då studierna är olika i både studiedesign och patientkaraktäristika blir resultatet av en sådan jämförelse osäker.

Kostnaden per vunnet QALY för första linjens behandling med Keytruda i jämförelse mot Yervoy är ungefär 500 000 kronor när indirekta kostnader är medräknat och 620 000 kronor utan de indirekta kostnaderna. För andra linjens behandling blir kostnaden per QALY för Keytruda i jämförelse mot Yervoy ungefär 250 000 kronor inklusive indirekta kostnader och 340 000 kronor exklusive indirekta kostnader. När Keytruda jämförs med BRAF-hämmare i första linjen är kostnaden mellan 330 000 – 550 000 kronor med indirekta kostnader och mellan 350 000 – 570 000 kronor utan indirekta kostnader. I en känslighetsanalys där patienter behandlas fram till progression uppgår kostnaden till ungefär 1 350 000 kronor.

7 Referenser

- [1] Cancer Research UK. (2015-06-07). Melanoma Skin cancer. Available: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/melanoma/>
- [2] Regionalt Cancercentrum i samverkan. (RCC), "Malignt melanom Nationellt vårdprogram," November 2014.
- [3] C. Robert, J. Schachter, G. V. Long, A. Arance, J. J. Grob, L. Mortier, et al., "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 2521-32, Jun 25 2015.
- [4] D. e. al., "A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Muntlig presentation Melanoma Bridge Meeting 2014, Neapel, Italien, 3-6 December 2014.."
- [5] O. Hamid, C. Robert, A. Daud, F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. Kefford, et al., "Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma," *N Engl J Med*, vol. 369, pp. 134-44, Jul 11 2013.
- [6] C. Robert, A. Ribas, J. D. Wolchok, F. S. Hodi, O. Hamid, R. Kefford, et al., "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial," *Lancet*, vol. 384, pp. 1109-17, Sep 20 2014.
- [7] A. Hauschild, J. J. Grob, L. V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, et al., "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 380, pp. 358-65, Jul 28 2012.
- [8] P. B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert, J. B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, et al., "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation," *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 2507-16, Jun 30 2011.
- [9] D. Schadendorf, F. S. Hodi, C. Robert, J. S. Weber, K. Margolin, O. Hamid, et al., "Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 1889-94, Jun 10 2015.
- [10] C. M. Balch, A. C. Buzaid, S. J. Soong, M. B. Atkins, N. Cascinelli, D. G. Coit, et al., "Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma," *J Clin Oncol*, vol. 19, pp. 3635-48, Aug 15 2001.
- [11] G. A. McArthur, P. B. Chapman, C. Robert, J. Larkin, J. B. Haanen, R. Dummer, et al., "Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study," *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 323-32, Mar 2014.
- [12] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [13] 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.
- [14] T. E. Delea, J. Amdahl, A. Wang, M. M. Amonkar, and M. Thabane, "Cost effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in Canada," *Pharmacoeconomics*, vol. 33, pp. 367-80, Apr 2015.