

Hälsoekonomisk bedömning av Keytruda (pembrolizumab) i kombination med lenvatinib

Keytruda är i form av koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Keytruda i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometrie-cancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Klinisk expert: Kjell Bergfeldt, specialist i gynekologisk onkologi. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Diarienummer: 1955/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP¹ eller AUP²	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

¹ AIP = apotekens inköpspris

² AUP = apotekens utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Den aktuella utvärderingen avser Keytruda i kombination med lenvatinib för behandling av avancerad eller recidiverande endometrie-cancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.
- Keytruda, med den aktiva substansen pembrolizumab, är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celldöd-1” (PD-1) och ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancer-celler. Lenvatinib är en receptortyrosinkinase (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna som är involverade i bildningen av nya blodkärl. I studier har PD-1-hämmare och RTK-hämmare i kombination demonstrerat en högre antitumoral effekt än respektive behandling var för sig.
- TLV bedömer att en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak) är det relevanta jämförelsealternativet till pembrolizumab i kombination med lenvatinib (pembrolizumab+lenvatinib). För en andel patienter, som inte är aktuella för KarPak, bedömer TLV att pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är det relevanta jämförelsealternativet. För patienter med defekt mismatch reparations-system (dMMR) bedömer TLV att dostarlimab (Jemperli) är det relevanta behandlingsalternativet.
- TLV har efterfrågat jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib med KarPak, PLD och Jemperli. Företaget anser att KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib, samt anger att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse mot KarPak. Avseende Jemperli anser företaget att det redan finns andra behandlingsalternativ för avsedd patientpopulation varför företaget har valt att inte komma in med en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot Jemperli. Vidare menar företaget att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot PLD. Då TLV bedömer att den kliniska effekten från jämförelsearmen i KEYNOTE-775 (TPC) och PLD är snarlik har TLV accepterat företagets analys, men det medför en osäkerhet gällande den relativa effekten.
- Effekt och säkerhet av pembrolizumab+lenvatinib har utvärderats i en pågående, öppen, multicenter, randomiserad, fas-III studie KEYNOTE-775. Baserat på studieresultaten bedömer TLV att det föreligger en behandlingsfördel för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med prövarens val av behandling (TPC), bestående av doxorubicin eller paklitaxel, för patientpopulationen som ingick i studien. Behandlingseffekten var något bättre för den totala patientpopulationen (pMMR+dMMR) jämfört med patienter med fungerande MMR (pMMR).
- TLV bedömer att studiepopulationen i KEYNOTE-775 är yngre, har ett bättre allmäntillstånd samt färre samtida sjukdomar än en svensk patientpopulation aktuell för behandling med pembrolizumab+lenvatinib. TLV bedömer att överförbarheten av studiens effektresultat till en svensk patientpopulation är därför förknippad med osäkerheter.
- I den hälsoekonomiska utvärderingen används den kliniska effekten av TPC som proxy för effekten av PLD, vilket innebär en osäkerhet. Analyser visar även på något sämre klinisk effekt för pMMR-populationen än hela patientpopulationen (dMMR och pMMR).
- Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst på att tidshorisonten och val av extrapoleringsfördelning för OS har relativt stor inverkan på resultatet, då en andel av QALY-vinsten uppstår efter studietiden när behandlingseffekten är osäker. Utifrån rådande kunskapsläge är varken TLV:s eller företagets antaganden kring detta möjliga att validera med externa data.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 1,65 miljoner kronor vid jämförelse med PLD.
- När TLV varierar antaganden som bedöms som osäkra i känslighetsanalyserna ligger kostnaden per vunnen QALY mellan 1,43 och 2,1 miljoner kronor, men resultatet i merparten av känslighetsanalyserna ligger kring TLV:s grundscenario.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Endometriecancer	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	25
	Effektmått.....	25
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	31
3	Resultat	36
3.1	Företagets grundscenario.....	36
3.2	TLV:s grundscenario	37
3.3	Budgetpåverkan.....	40
3.4	Samlad bedömning av resultaten	40
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	42
5	Referenser.....	43

1 Medicinskt underlag

1.1 Endometriecancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från nationellt vårdprogram om livmoderkroppscancer [1].

Livmoderkroppscancer, som också kallas endometriecancer eller corpuscancer, är den vanligaste gynekologiska tumörformen i Sverige och den sjätte vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Den utgår från livmoderkroppens slemhinna. Det är en cancerform med förhållandevis god prognos då den vanligtvis upptäcks innan den är spridd, eftersom den ofta ger tidiga symptom i form av oregelbundna blödningar. Medianåldern vid insjuknande är 71 år och mycket få kvinnor drabbas före 50 års ålder. Sjukdomen ökar i många länder och mycket talar för att den stigande incidensen som ses i västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer såsom övervikt, diabetes mellitus samt en åldrande population. Fetma är en stark riskfaktor och kan bidra till livmoderkroppscancer även hos yngre kvinnor.

Personer med Lynchs syndrom (LS), ett multi-tumörsyndrom, har en ökad risk för endometriecancer. Lynchs syndrom orsakar cirka 3 procent av all livmoderkroppscancer och den kumulativa risken är 40–60 procent för en kvinna med LS att drabbas av livmoderkroppscancer. Medelåldern för att insjukna i sjukdomen hos mutationsbärare är 49 år, men variationen är stor. Profylaktisk hysterektomi³ och bilateral salpingooforektomi⁴ rekommenderas för postmenopausala mutationsbärare samt premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller senast runt 40 års ålder.

Livmoderkroppscancer klassificeras histologiskt i två huvudgrupper:

- Typ I: endometrioid och mucinös cancer associerad med hyperöstrogenism och med generellt bättre prognos. Åttio procent av patienterna tillhör denna grupp.
- Typ II: icke-endometrioid (serös, klarcellig, karcinosarkom, dedifferentierad, odifferentierad, hormonoberoende och hormonreceptornegativ cancer) med större risk för spridning och återfall samt sämre prognos.

Livmoderkroppscancer drabbar till stor del äldre kvinnor med många samtidiga sjukdomar, varför all behandling måste utgå ifrån vad patienten bedöms klara av. De patienter som får återfall bör diskuteras individuellt vid en multidisciplinär konferens för att bedöma om kurativt syftande behandling kan erbjudas i form av strålbehandling eller kirurgi. I annat fall rekommenderas läkemedelsbehandling. Även om cytostatika har effekt är denna oftast kortvarig. Med tanke på att denna patientgrupp till stor del är äldre kvinnor med flera andra sjukdomar är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation. Vid återfall av sjukdomen är den många gånger inte botbar. Den kan ofta bromsas med onkologisk behandling och behöver inte vara symptomgivande. Om sjukdomen är i palliativt skede bör man överväga anslutning till specialiserad palliativ vård.

1.2 Läkemedlet

Keytruda innehåller den verksamma substansen pembrolizumab. Keytruda har sedan tidigare centralt godkännande för flera olika indikationer. Denna utvärdering rör Keytruda i kombination med lenvatinib för behandling av avancerad eller recidiverande endometriecancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning. Centralt godkännande från europeiska kommissionen för denna indikation erhöles den 29 november 2021.

³ Hysterektomi; avlägsnande av livmodern.

⁴ Salpingooforektomi; avlägsnande av äggledare och äggstockar.

Lenvatinib har sedan november 2021 centralt godkännande för indikationen avancerad eller recidiverande endometrieccancer.

1.2.1 Indikation

Keytruda i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometrieccancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

1.2.2 Verkningsmekanism

Pembrolizumab är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celldöd-1” (PD-1). Härigenom blockeras interaktionen mellan PD-1 och liganderna PD-L1 och PD-L2 som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. Bindningen mellan PD-1 och PD-L1/PD-L2 inaktiverar immuncellerna så att de inte kan angripa cancer. Genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Pembrolizumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

Lenvatinib⁵ är en receptortyrosinkinaser (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna som är involverade i bildningen av nya blodkärl, såsom receptorerna för vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGFR) och fibroblast tillväxtfaktor (FGFR). Genom att blockera dessa RTK kan tillväxten av cancer saktas ner. Lenvatinib kan också hämma andra receptortyrosinkinaser som är involverade i patogen bildning av blodkärl (angiogenes), tumörtillväxt och progression av cancer, såsom PDGFR α ⁶, KIT⁷ och RET⁸.

Den antiangiogena effekten hos lenvatinib i kombination med den immunstimulerande effekten hos pembrolizumab resulterar i en mikromiljö för tumören med högre T-cellsaktivering, vilket hjälper till att överkomma primär och förvärvad resistens mot immunterapi. Detta kan förbättra tumörens behandlingssvar jämfört med monoterapi med respektive behandling. I prekliniska musmodeller har PD-1-hämmare och RTK-hämmare i kombination demonstrerat en högre antitumoral effekt än respektive behandling var för sig [2]

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade från nationellt vårdprogram om livmoderkroppscancer [1].

Kirurgi, i första hand minimalinvasiv, bör vara den första terapeutiska åtgärden för majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer. Den ska minst omfatta hysterektomi och bilateral salpingooforektomi. Omentresektion/större omentbiopsi⁹ bör utföras vid icke-endometrioid subtyp. När cytostatikabehandling rekommenderas är det i första hand en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak). Omfattningen av kirurgi och eventuell postoperativ behandling avgörs med stor hänsyn till ålder och samsjuklighet.

Behandling av återfall

Vid återfall av livmoderkroppscancer bör man i första hand överväga om kirurgi eller strålbehandling är möjlig i kurativt syfte. Även om cytostatika har effekt är denna oftast kortvarig.

⁵ Lenvatinib hämmar vaskulära endoteliala tillväxtfaktor (VEGF)-receptorerna, VEGFR₁ (FLT₁), VEGFR₂ (KDR) och VEGFR₃ (FLT₄), andra proangiogena och onkogen signalvägsrelaterade RTK, omfattande fibroblasttillväxtfaktor (FGF)-receptorerna FGFR₁, 2, 3 och 4 samt receptorn för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF) PDGFR α , KIT och RET.

⁶ PDGFR α ; platelet derived growth factor alpha = trombocytrelaterad tillväxtfaktor

⁷ KIT; en tyrosin kinas recepter mer känd som CD117

⁸ RET; rearranged during transfektion = en tyrosin kinas receptor. Genen för RET kan mutera eller slå sig samman med andra gener vilket kan öka risken för vissa cancerformer.

⁹ Omentresektion; avlägsnande av den förklädesliknande fettväven som från tjocktarmen hänger ner mot bukhålans nedre del.

Med tanke på att denna patientgrupp till stor del är äldre kvinnor med flera andra sjukdomar är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation.

- Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²), 4–6 cykler med 3 veckors intervall. Om patienten tidigare fått denna behandling i postoperativ situation och det gått minst 6 månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m²).
- Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen god evidens för nytta av ytterligare cytostatikabehandling, men kliniskt ser man ofta effekt av veckovis paklitaxel (80 mg/m²).
- Hormonbehandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade hormonreceptorpositiva tumörer.
- Immunterapi bör bara ges inom ramen för kliniska studier vid recidiverande livmoderkroppscancer.
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv.

dMMR¹⁰ MSI-H status

Det nationella vårdprogrammet anger att vid återfall bör remiss skickas till patologen för analys av MMR-proteiner på primärtumör eller om tillgång till preparat i återfallssituationen finns, inför ställningstagande till eventuell målriktad behandling.

Lynch syndrom

TLV:s kliniska expert uppger att patienter med LS behandlas i princip på liknande sätt som patienter som inte har LS idag. Skillnaden mellan grupperna skulle främst komma att bestå i att patienter med LS generellt sett är yngre än patienter med endometriecancer i allmänhet.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger paklitaxel respektive doxorubicin som relevanta jämförelsealternativ till pembrolizumab i kombination med lenvatinib. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ med att vårdprogrammet rekommenderar liposomalt doxorubicin i andra linjen samt att paklitaxel och doxorubicin utgjorde läkarens val av behandling i företagets kliniska studie, KEYNOTE-775.

Företaget menar vidare KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab i kombination med lenvatinib eftersom patienter som inkluderades i företagets kliniska studie, KEYNOTE-775, har fått ett tidigare återfall under pågående behandling med platinumbaserad kemoterapi eller har fått återfall inom 12 månader sedan sista behandling med platinumbaserad kemoterapi och antas därför vara platinumresistenta.

Enligt aktuella vårdprogrammet rekommenderas KarPak som första linjens cytostatikabehandling. Om patienten tidigare fått denna behandling i postoperativ situation och det gått minst sex månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling. Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen KarPak den mest använda cytostatikabehandling även vid recidiverande sjukdom. Enligt rekommendationerna kan liposomalt doxorubicin övervägas i andra hand, det vill säga i de situationer KarPak inte kan ges igen. Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen god evidens för nytta av ytterligare cytostatikabehandling, men kliniskt ser man ofta effekt av veckovis paklitaxel [1].

Enligt TLV:s kliniska expert är följsamheten till det nationella vårdprogrammet stort i Sverige. Enligt experten får flertalet patienter med recidiverande sjukdom behandling med KarPak, givet att patienten bedöms ha ett allmäntillstånd som tillåter detta. Experten anger att behandling med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) väljs i andra hand, ofta på grund av att

¹⁰ dMMR: deficient mismatch repair. Felaktigt DNA reparation.

KarPak av olika skäl inte kan ges, bland annat på grund av samsjuklighet, biverkningar efter första linjens behandling och när det gått mindre än sex månader sedan första linjens behandling med KarPak avslutades. Enligt TLV:s kliniska expert har PLD ersatt doxorubicin i Sverige på grund av att doxorubicin är förenad med svårare toxicitet. I tredje linjen kan andra alternativ provas, vanligtvis veckovis paklitaxel, dock är det enligt TLV:s kliniska expert ovanligt att man når fram till en tredje linjes behandling på grund av att patienterna är äldre och har oftast andra samtidiga sjukdomar. Patienter med hormonreceptorpositiv endometrie-cancer kan få endokrin behandling.

Varken karboplatin, paklitaxel eller PLD har indikationen endometrie-cancer. I nationellt vårdprogram för livmoderkroppscancer (endometrie-/corpuscancer) anges det att trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen KarPak den mest använda i första linjens cytostatikabehandling och vid recidiverande sjukdom. Utifrån vårdprogrammet har ett flertal retrospektiva studier utvärderat effekten av platinainnehållande cytostatika vid återfall hos patienter som tidigare fått platina i postoperativ situation. Även om studierna är små är resultaten positiva, med upp till 65 procent respons hos patienter där det förflutit mer än sex månader från avslutande av primärbehandling. Vårdprogrammet anger också att tidigare erfarenhet pekar på att antracykliner har effekt vid livmoderkroppscancer och de prövas därför ofta i andra linjen. På grund av lindrigare biverkningsprofil väljs ofta liposomalt doxorubicin i dosen 40 mg/m² var fjärde vecka [1]. I enlighet med TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar kan ett relevant jämförelsealternativ i särskilda situationer utgöras av läkemedel som inte har samma indikation som det läkemedel som utvärderas hos TLV. Med stöd av aktuellt vårdprogram, utlåtande från TLV:s kliniska expert samt kliniska studier, bedömer TLV att en sådan särskild situation föreligger som gör att karboplatin, paklitaxel och PLD kan utgöra relevanta jämförelsealternativ till pembrolizumab i kombination med lenvatinib.

Inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget har TLV gjort en hälsoekonomisk bedömning av Jemperli (dostarlimab; dnr 3699/2020)[3]. Jemperli, som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrie-cancer med defekt mismatch reparationssystem (dMMR¹¹) eller hög mikrosatellit-instabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. Baserat på NT-rådets rekommendation [4] till regionerna bedöms dostarlimab vara ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab i kombination med lenvatinib för patienter med recidiverande eller avancerad endometrie-cancer med dMMR.

TLV har bett företaget komma in med jämförelser av pembrolizumab i kombination med lenvatinib mot både KarPak och PLD samt dostarlimab för patienter med dMMR. Företaget anser att KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib, samt anger att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse mot KarPak. Avseende Jemperli anser företaget att det redan finns andra behandlingsalternativ för avsedd patientpopulation varför företaget har valt att inte komma in med en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot Jemperli. Vidare menar företaget att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot PLD. I aktuellt underlag utvärderar således TLV inte pembrolizumab i kombination med lenvatinib mot dostarlimab och KarPak. TLV:s kliniska expert anser att doxorubicin och paklitaxel kan förväntas ha en snarlik klinisk antitumoral effekt på aktuell patientpopulation. TLV accepterar därför att kontrollarmen, bestående av doxorubicin och paklitaxel, i företagets kliniska studie används som proxy för PLD (se "TLV:s diskussion" på sidan 22). Aktuell utvärdering baseras således på en jämförelse av pembrolizumab i kombination med lenvatinib med PLD.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med befintligt vårdprogram, kliniska studier samt utlåtande från TLV:s kliniska expert att en kombination av karboplatin och paklitaxel

¹¹ dMMR: deficient mismatch repair. Felaktigt DNA reparation.

¹² pMMR: proficient mismatch repair. Funktionell DNA reparation

(KarPak) är relevant jämförelsealternativet till pembrolizumab i kombination med lenvatinib. Inte alla patienter är lämpliga för behandling med KarPak, varför TLV bedömer att även PLD är ett relevant jämförelsealternativ. För patienter med dMMR bedömer TLV att Jemperli är det relevanta jämförelsealternativet.

Varken karboplatin, paklitaxel eller PLD har indikationen endometrie cancer. Utifrån TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:1) om ekonomiska utvärderingar, har TLV möjligheten att i särskilda situationer göra jämförelser med läkemedel som saknar godkänd indikation. Baserat på aktuellt vårdprogram, utlåtande från TLV:s kliniska expert samt kliniska studier bedömer TLV att det föreligger en sådan särskild situation i aktuell utvärdering.

Då företaget inte har kommit in med underlag för pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med KarPak respektive Jemperli kan TLV inte utvärdera kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med KarPak och Jemperli. Företaget anser att KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib. Avseende Jemperli anser företaget att det redan finns andra behandlingsalternativ för avsedd patientpopulation varför företaget har valt att inte komma in med en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot Jemperli. Vidare menar företaget att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot PLD. TLV:s kliniska expert anser att doxorubicin och paklitaxel kan förväntas ha en snarlik klinisk antitumoral effekt på aktuell patientpopulation. TLV anser därför, med stöd av TLV:s kliniska expert att doxorubicin och paklitaxel i företagets underlag kan utgöra en proxy för PLD. Således baseras aktuell utvärdering på pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med PLD.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget för pembrolizumab i kombination med lenvatinib består av en pågående, öppen, multicenter, randomiserad, fas-III studie (KEYNOTE-775; KEYNOTE775; NCT03517449). Studien förväntas vara klar i oktober 2024 [5]. Övrig information om klinisk effekt och säkerhet är hämtad från EMA¹³:s utredningsrapport [6], produktresumé [2] samt uppgifter av företaget. Marknadsgodkännande baseras på KEYNOTE-775 studien, med stöd av KEYNOTE-146-studien. För marknadsgodkännande inkluderades även studierna KEYNOTE-158 och KEYNOTE-028 för att dokumentera effekten och säkerheten av kombinationsbehandlingen jämfört med effekten av monoterapierna.

1.4.1 Kliniska studier

Metod

KEYNOTE-775 undersöker effekt och säkerhet av pembrolizumab i kombination med lenvatinib (hädanefter pembrolizumab+lenvatinib) jämfört med effekt av prövarens val av behandling (hädanefter TPC) bestående av paklitaxel eller doxorubicin hos patienter med avancerad endometrie cancer som tidigare behandlats med åtminstone en tidigare platinabaserad kemo-terapi behandling inklusive som neoadjuvant och adjuvant behandling (figur 1). Studiedeltagare kan ha fått upp till totalt två behandlingar innehållande platina, givet att en av dem gavs som neoadjuvant eller adjuvant behandling. Kvinnor som var 18 år eller äldre, hade histologiskt bekräftad endometrie cancer, dokumenterad avancerad, återfallen eller metastaserad sjukdom, radiografiskt dokumenterad sjukdomsprogression efter en tidigare systemisk platinabaserad behandling, adekvat organfunktion och ECOG PS¹⁴ 0 eller 1, inkluderades i studien. Patienter med endometriellt sarkom, carcinosarkom, redan förekommande fistel av grad ≥ 3 , okontrollerat blodtryck ($> 150/90$ mm Hg), signifikant kardiovaskulär försämring eller händelse inom de senaste 12 månaderna, eller patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, eller patienter som tidigare erhållit över en tidigare systemisk behandling som inte var adjuvant eller neoadjuvant för

¹³ EMA: European Medicines Agency

¹⁴ ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status = En skala 0-5 med vilken man skattar individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.

endometrie-cancer samt erhållit något läkemedel mot anti-PD-1, anti-PD-L1 eller anti-PD-L2 exkluderades från studien. Inga restriktioner förekom avseende tidigare hormonell behandling.

Randomiseringen stratifierades efter MMR¹⁵-status (dMMR eller pMMR), ECOG PS (0 eller 1), geografisk region (Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Israel; Region 2: resten av världen) samt tidigare strålning av bäckenet (je/nej). Ytterligare stratifiering av pMMR-stratum utfördes efter ECOG PS, geografiskt område och strålning av bäckenet i anamnesen.

Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gång dagligen. Pembrolizumab administrerades i högst 24 månader.
- prövarens val av antingen doxorubicin 60 mg/m² var 3:e vecka eller paklitaxel 80 mg/m² varje vecka i 3 veckors behandlingscykler följt av 1 veckas behandlingsuppehåll.

Studien inkluderade 827 patienter. Patienterna randomiserades till pembrolizumab+lenvatinib (n=411) eller prövarens val av doxorubicin (n=306) eller paklitaxel (n=110). 697 patienter med pMMR och 130 patienter med dMMR inkluderades i studien. MMR-status undersöktes med immunhistokemi. Behandling med pembrolizumab+lenvatinib fortsatte tills sjukdomsprogression bedömd av en blindad oberoende central granskningskommitté (BICR) enligt RECIST¹⁶ version 1.1 (RECIST 1.1), tills oacceptabel toxicitet inträffade eller då patienterna behandlats med pembrolizumab i högst 24 månader. Behandling med doxorubicin fortsatte tills sjukdomsprogression eller tills en total kumulativ livslång dos av 500–550 mg/m² uppnåddes. Administrering av behandling i studien tilläts bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om prövaren ansåg att patienten kunde tolerera den samt ha klinisk nytta av den. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 8:e vecka. Överkorsning (cross-over) tilläts inte i studien.

Primära effektmått var:

- Progressionsfri överlevnad (PFS), definierad som tiden från randomisering till tiden för första dokumenterade sjukdomsprogression bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1, eller om patienten avlider.
- Total överlevnad (OS), definierad som tiden från randomisering till tiden då patienten avlider oavsett anledning.

Sekundära effektmått var:

- Objektiv responsfrekvens (ORR), definierad som andelen patienter som uppnådde det bästa totala svaret av komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1.
- Hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL¹⁷) fastställd med EORTC QLQ-C30¹⁸.
- Biverkningar
- Farmakokinetik

Några exploratoriska effektmått:

- Responsduration (DOR), definierad som tiden från första dokumenterade behandlingsrespons till tiden för första dokumenterade sjukdomsprogression vid BICR och av prövaren av oberoende radiologisk granskning enligt RECIST 1.1, eller om patienten avlider.

¹⁵ MMR: mismatch repair = DNA reparation

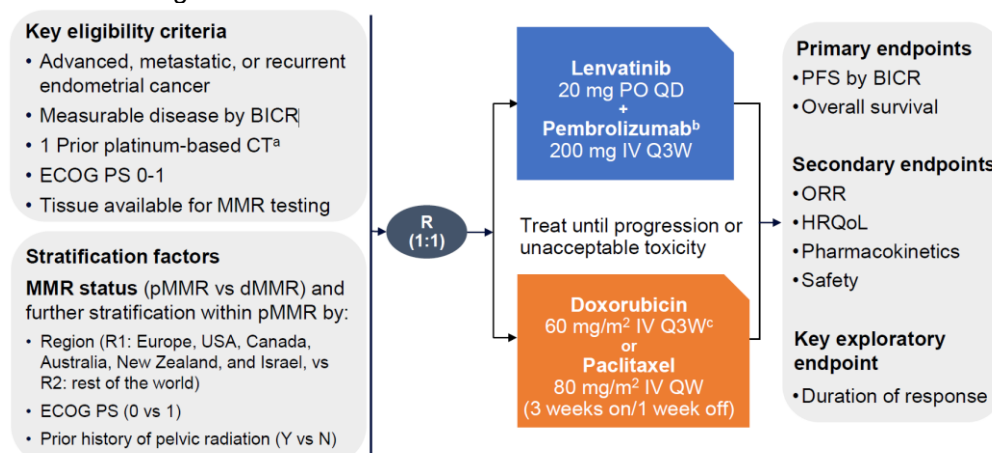
¹⁶ RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. Ett standardsätt att mäta hur väl en patient svarar på behandling baserat på om tumörer krymper, förblir desamma eller blir större.

¹⁷ HRQoL: Health related quality of life; hälsorelaterad livskvalitet.

¹⁸ EORTC QLQ-C30: frågeformulär med vilket man kan mäta hälsorelaterad livskvalitet hos cancerpatienter.

- Prövarbedömd PFS, definierad som tiden från randomisering till tiden för första dokumenterade sjukdomsprogression bedömd av prövaren enligt RECIST 1.1 eller om patienten avlider.
- Sjukdoms kontrollfrekvens (DCR), definierad som frekvensen patienter med bästa totala responsfrekvensen av CR, PR eller stabil sjukdom (SD) bedömt vid BICR och av prövaren enligt RECIST 1.1. För att räknas som bästa totala responsfrekvens måste stabil sjukdom ha uppnåtts efter 7 eller flera veckor efter randomisering.
- Klinisk nyttofrecvens (CBR), definierad som proportionen patienter som har bästa totala respons av CR, PR eller SD bedömt vid BICR och av prövaren enligt RECIST 1.1 (duration av SD \geq 23 veckor efter randomisering).
- Hälsorelaterad livskvalitet utvärderad med EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24¹⁹ och EuroQoL EQ-5D-5L²⁰.

Figur 1. Studiedesignen för KEYNOTE-775



a. Patienterna kan ha fått upp till två tidigare platinumbaserade behandlingar om en av dem getts som neoadjuvant eller adjuvant behandling.

b. Maximalt 35 doser.

c. Maximal kumulativ dos på 500 mg/m²

Förkortningar: TPC, prövarens val av behandling; BICR, oberoende central granskning; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRQoL, hälsorelaterad livskvalitet; IV, intravenös; PFS, progressionsfri överlevnad; pMMR, korrekt DNA reparation; ORR, total responsfrekvens; PO, per oralt (genom munnen); QD, en gång per dag; Q3W, var tredje vecka; QW, en gång per vecka.

Resultat för pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med TPC

Patienter inkluderades i studien mellan juni 2018 och februari 2020, från 21 länder. Resultaten som redovisas i underlaget baseras på den första interimanalysen från 22 februari 2021 med databrytpunkten 26 oktober 2020. Effektanalyserna baseras på ITT²¹-populationen och redovisas för alla patienter (pMMR+dMMR) respektive patienter med pMMR och dMMR. Säkerhetsanalyserna baseras på alla patienter såsom behandlats och som erhållit minst en dos av läkemedlet som undersökts. Patientrapporterade utfall baseras på alla randomiserade patienter som erhållit minst en dos av läkemedlet som undersökts och som avslutat minst en patientrapporterad utfallsanalys. Resultaten är hämtade från företagets underlag, publicerad artikel [7], FASS [2] och EPAR [6].

Vid första interimanalysen (databrytpunkt 26 oktober 2020) var median uppföljningstid cirka 12,2 månader (spann: 0,3–26,9 månader) för pembrolizumab+lenvatinib och 10,7 månader (spann: 0,3–26,3 månader) för TPC. Vid databrytpunkten var 30,5 procent av alla patienter

¹⁹ EORTC QLQ-EN24: frågeformulär med vilken man kan mäta hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med endometrie cancer.

²⁰ EuroQoL EQ-5D-5L: livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-5L beskriver hälsan i 5 dimensioner (rörlighet, personlig vård, vanliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet) och 5 allvarlighetsgrader.

²¹ ITT: intention-to-treat, analys innefattar patienter enligt ursprunglig randomisering.

och 27,8 procent av pMMR patienterna som börjat sin behandling med pembrolizumab+lenvatinib fortfarande på behandling. 2,6 procent av alla patienter och 2,8 procent av pMMR patienter som påbörjat sin behandling med TPC stod på behandling vid databrytpunkten. Sjukdomsprogression var den primära orsaken till behandlingsavbrott.

Totalt 121/411 (29 procent) av patienterna som behandlats med pembrolizumab+lenvatinib fick fortsatt behandling i studien bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression. Median-durationen för behandling med pembrolizumab+lenvatinib efter progression var 2,8 månader. Mindre än 5 procent av patienterna i TPC-armen fick behandling bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression med en median behandlingstid på 1,7 månader.

Trots att överkorsning (cross-over) inte var tillåtet i studien var det 9,1 procent av alla patienter och 7,7 procent av pMMR patienter som fick pembrolizumab+lenvatinib som efterföljande behandling.

För dMMR-patienter fanns ingen formell hypotesprövning varför endast nominala p-värden presenteras för denna patientpopulation.

En sammanfattning av några av effektresultaten från KEYNOTE-775 redovisas i tabell 8 nedan.

Baslinjekarakteristika

Behandlingsgrupperna var i regel väl matchade med avseende på patientkarakteristika, demografi, tumör subtyp och MMR status (tabell 1 och tabell 2). Sammanfattningsvis var medianålder 65 år (intervall: 30-86) i studien. Hälften av patienterna var 65 år eller äldre och 61 procent var vita, 21 procent var asiater och 4 procent var svarta. 59 procent av patienterna hade ECOG PS 0 medan all resterande, utom en patient i interventionsarmen hade ECOG PS 1. 84 procent av patienterna hade pMMR tumörstatus och 16 procent hade dMMR tumörstatus. De histologiska subtyperna var endometrioid karcinom (60 procent), serös (26 procent), klarcellscancer (6 procent), blandade (5 procent) och övriga (3 procent). Samtliga 827 patienter hade fått tidigare systemisk behandling för endometrie-cancer: 69 procent hade fått en, 28 procent hade fått två och 3 procent hade fått tre eller flera tidigare systemiska behandlingar. Trettiosju procent av patienterna hade tidigare fått enbart neoadjuvant eller adjuvant behandling. Baslinjekarakteristikan för alla (pMMR + dMMR) patienter redovisas i tabell 1 och baslinjekarakteristika för patienter med pMMR redovisas i tabell 2.

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för alla patienterna i KEYNOTE-775 [6, 7].

Characteristic	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)		TPC (N=416)		Total (N=827)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Female	411	100.0	416	100.0	827	100.0
Age, years						
<65	206	50,1	204	49,0	410	49,6
>= 65	205	49,9	212	51,0	417	50,4
Mean	63.2	-	63.8	-	63.5	-
SD	9.1	-	9.2	-	9.1	-
Median	64.0	-	65.0	-	65.0	-
Range	30 - 82	-	35 - 86	-	30 - 86	-
Region †						
Region 1	234	56.9	240	57.7	474	57.3
Region 2	177	43.1	176	42.3	353	42.7
MMR Status						
pMMR	346	84.2	351	84.4	697	84.3
dMMR	64	15.8	65	15.6	130	15.7
ECOG						

Characteristic	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)		TPC (N=416)		Total (N=827)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	246	59.9	241	57.9	487	58.9
1	164	39.9	175	42.1	339	41.0
3	1	0.2	0	0.0	1	0.1
Prior Pelvic Radiation						
Yes	168	40.9	173	41.6	341	41.2
No	243	59.1	243	58.4	486	58.8
Histology of Initial Diagnosis						
Clear cell carcinoma	30	7.3	17	4.1	47	5.7
Endometroid carcinoma	83	20.2	103	24.8	186	22.5
Endometroid carcinoma with squamous differentiation	7	1.7	7	1.7	14	1.7
High grade endometroid carcinoma	94	22.9	90	21.6	184	22.2
High grade mucinous carcinoma	0	0.0	1	0.2	1	0.1
High grade serous	65	15.8	65	15.6	130	15.7
Low grade endometroid carcinoma	59	14.4	54	13.0	113	13.7
Low grade mucinous carcinoma	1	0.2	0	0.0	1	0.1
Mixed	22	5.4	16	3.8	38	4.6
Neuroendocrine	2	0.5	0	0.0	2	0.2
Serous carcinoma	38	9.2	50	12.0	88	10.6
Unclassified	0	0.0	3	0.7	3	0.4
Undifferentiated histology	4	1.0	3	0.7	7	0.8
Other	6	1.5	7	1.7	13	1.6
Prior Lines of systemic therapy						
1	297	72,3	277	66,6	574	69,4
2	103	25,1	126	30,3	229	27,7
>=3	11	0,2	0	0	1	0,1
Prior Lines of Platinum Based Therapy						
0	1	0,2	0	0	1	0,1
1	326	79,3	315	75,7	641	77,5
2	83	20,2	101	24,3	184	22,2
>=3	1	0,2	0	0	1	0,1

Noteringar: † Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Israel; Region 2: resten av världen.
Förkortningar: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; dMMR: defect DNA reparation; ITT: Intent to treat; MMR: DNA mismatch reparation; pMMR: funktionell DNA reparation; TPC: prövarens val av behandling; n = antal; SD = standardavvikelse.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för patienter med pMMR i KEYNOTE-775 [6].

Characteristic	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)		TPC (N=416)		Total (N=827)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	346		351		697	
Female	346	100	351	100	697	100
Age, years						
<65	171	49,4	165	47,0	336	48,2
>= 65	175	50,6	186	53,0	361	51,8
Mean	63,3	-	64,0	-	63,7	-
SD	8,9	-	9,2	-	9,0	-
Median	66,0	-	66,0	-	65,0	-

Characteristic	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)		TPC (N=416)		Total (N=827)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Range	30 - 82	-	35 - 86	-	30 - 86	-
Region †						
Region 1	202	58,4	204	58,1	406	58,2
Region 2	144	41,6	147	41,9	291	41,8
MMR Status						
pMMR	346	100	351	100	697	100
ECOG						
0	212	61,3	207	59,0	419	60,1
1	133	38,4	144	41,0	277	39,7
3	1	0,3	0	0,0	1	0,1
Prior Pelvic Radiation						
Yes	136	39,3	139	39,6	275	39,5
No	210	60,7	212	60,4	422	60,5
Histology of Initial Diagnosis						
Clear cell carcinoma	29	8,4	17	4,8	46	6,6
Endometroid carcinoma	60	17,3	74	21,1	134	19,2
Endometroid carcinoma with squamous differentiation	5	1,4	6	1,7	11	1,6
High grade endometroid carcinoma	73	21,1	77	21,9	150	21,5
High grade mucinous carcinoma	0	0,0	1	0,3	1	0,1
High grade serous	62	17,9	64	18,2	126	18,1
Low grade endometroid carcinoma	50	14,5	41	11,7	91	13,1
Low grade mucinous carcinoma	1	0,3	0	0,0	1	0,1
Mixed	18	5,2	13	3,7	31	4,4
Neuroendocrine	2	0,6	0	0,0	2	0,3
Serous carcinoma	37	10,7	48	13,7	85	12,2
Unclassified	0	0,0	2	0,6	2	0,3
Undifferentiated histology	4	1,2	2	0,6	6	0,9
Other	5	1,4	6	1,7	11	1,6
Prior Lines of systemic therapy						
1	244	70,5	226	64,4	470	67,4
2	92	26,6	114	32,5	206	29,6
>=3	10	2,9	11	3,1	21	3,0
Prior Lines of Platinum Based Therapy						
0	1	0,3	0	0	1	0,1
1	269	77,7	257	73,2	526	75,5
2	75	21,7	94	26,8	169	24,2
>=3	1	0,3	0	0	1	0,1

Noteringar: † Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Israel; Region 2: resten av världen.

Förkortningar: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; dMMR: defect DNA reparation; ITT: Intent to treat; MMR: DNA mismatch reparation; pMMR: funktionell DNA reparation; TPC: provarens val av behandling; n = antal; SD; standardavvikelse

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Nästan lika många händelser observerades i de båda behandlingsgrupperna (68 procent). PFS för pembrolizumab+lenvatinib i alla patienterna var i median 7,2 månader (5,7–7,6) och i median 3,8 månader (3,6–4,2) för patienter med TPC. Hazardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,56 (95% KI: 0,47–0,66; p<0,001). Vid 6, 12, 18 och 24 månader var Kaplan-Meier estimaten för PFS högre för pembrolizumab+

lenvatinib jämfört med TPC (tabell 3 och 8, figur 2A). Median prövarbedömd PFS (exploratoriskt effektmått) för hela patientpopulationen var 16,0 månader (95% KI 13,0-19,5) för pembrolizumab+lenvatinib och 9,5 månader (95% KI 8,6-10,7) för TPC (HR=0,56 [95% KI 0,46-0,67]; p<0,001).

Tabell 3. Progressionsfri överlevnad i KEYNOTE-775.

	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	TPC (N=416)
Number of patients with event, n (%)	281 (68.4)	286 (68.8)
Median PFS, months (95% CI, months) ‡	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
PFS HR (95% CI) *	0.56 (0.47, 0.66)	
p-value †	<0.0001	
6-month PFS, % (95% CI) ‡	53.5 (48.4, 58.3)	34.3 (29.2, 39.4)
12-month PFS, % (95% CI) ‡	31.2 (26.4, 36.0)	13.2 (9.3, 17.8)
18-month PFS, % (95% CI) ‡	25.0 (20.4, 29.9)	7.6 (4.1, 12.6)
24-month PFS, % (95% CI) ‡	20.9 (16.0, 26.2)	3.8 (0.6, 12.7)

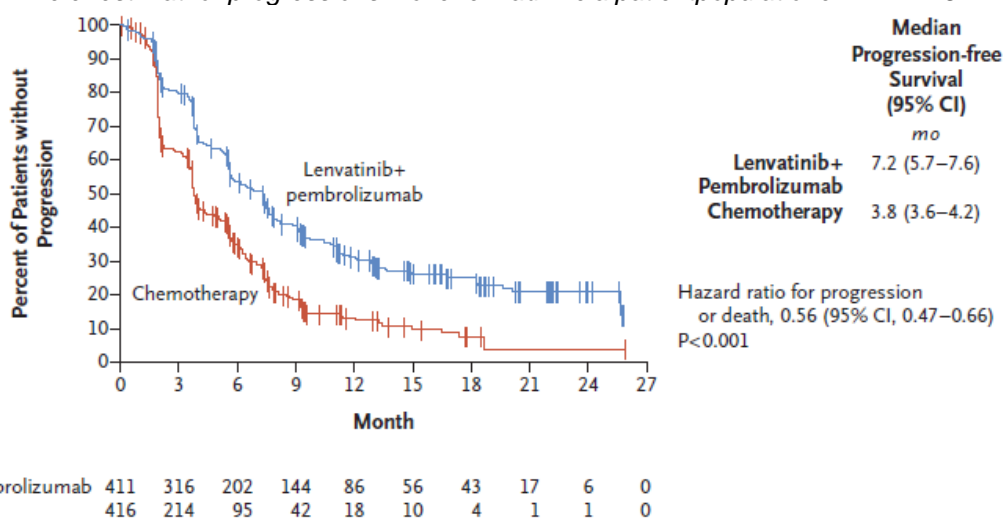
‡ From product-limit (KM) method for censored data.

* Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

† One-sided p-value based on log-rank test stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

Förkortningar: BICR: oberoende central granskning; CI = konfidensintervall; HZ = hazardkvot; ITT: Intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; MMR = DNA mismatch reparation; PFS; progressionsfri överlevnad; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TPC: prövarens val av behandling; n = antal; PFS= progressionsfri överlevnad.

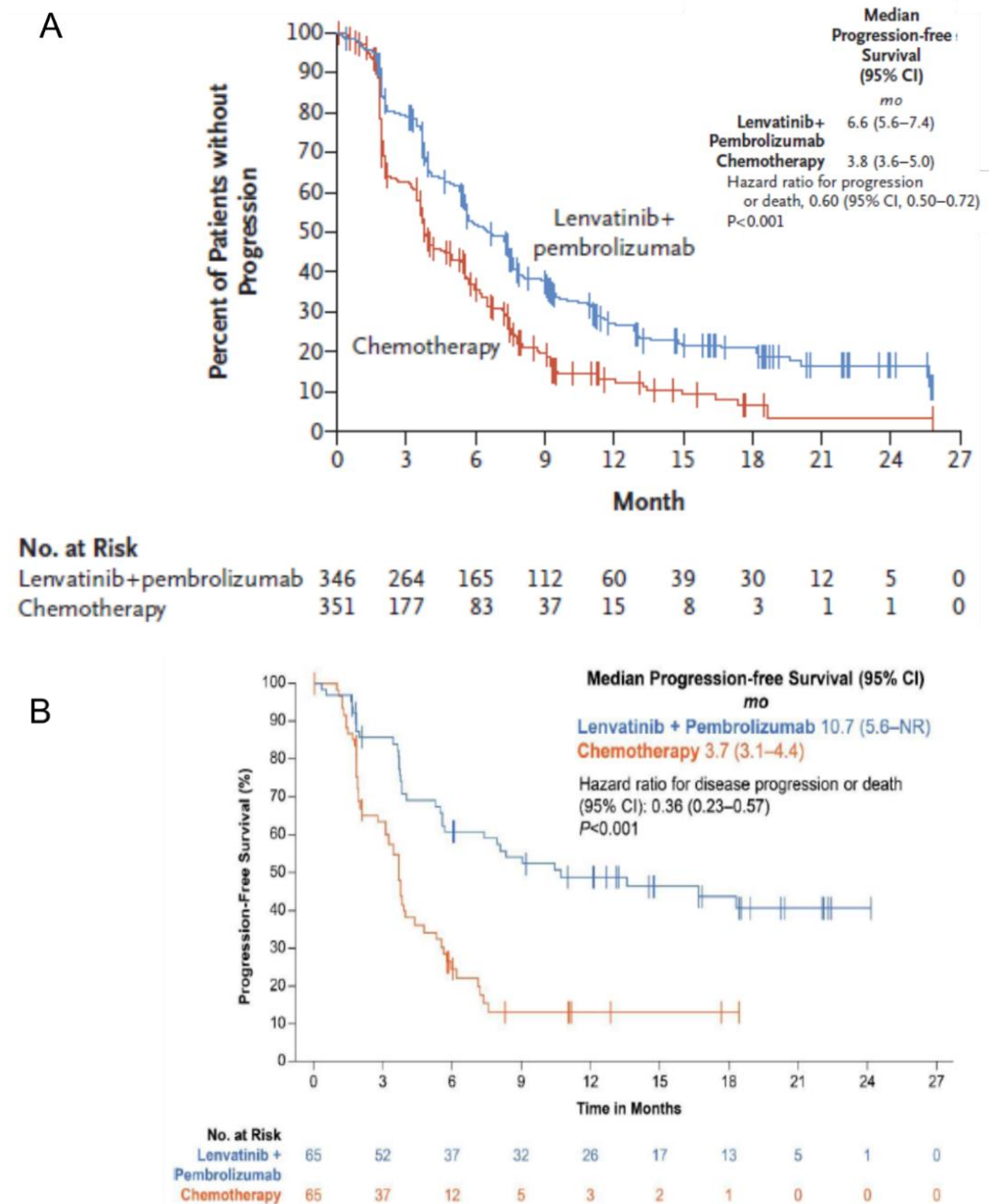
Figur 2. Kaplan-Meier estimat för progressionsfri överlevnad i hela patientpopulationen i KEYNOTE-775



Förkortningar: BICR: oberoende central granskning; ITT: Intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; PFS; progressionsfri överlevnad; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TPC: prövarens val av behandling; n = antal.

PFS för pMMR patienter var statistiskt signifikant längre med pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC. PFS för pMMR patienter med pembrolizumab+lenvatinib var 6,6 månader (95% KI 5,6-7,4) jämfört med 3,8 månader (95% KI 3,6-5,0) för pMMR patienter med TPC (HR=0,60 [95% KI 0,50-0,72]; p<0,001); figur 3A, tabell 8). PFS för dMMR patienter med pembrolizumab+lenvatinib var 10,7 månader (95% KI 5,6-nej uppnådd) jämfört med 3,7 månader (95% KI 3,1-4,4) för dMMR patienter med TPC (HR=0,36 [95% KI 0,23-0,57]; p<0,0001; figur 3B, tabell 8).

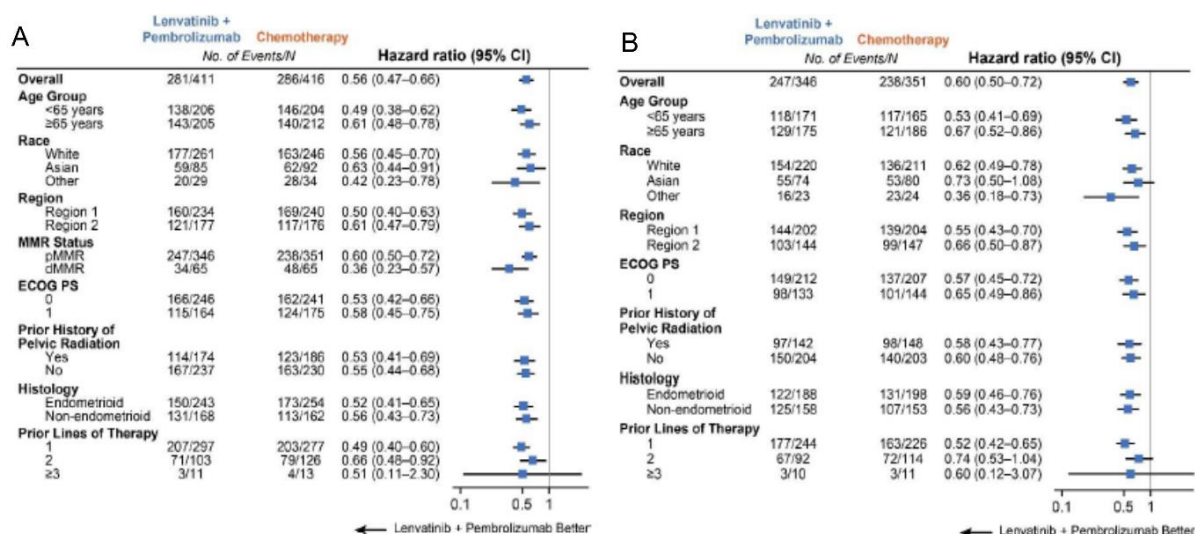
Figur 3. Progressionsfri överlevnad i pMMR (A)- respektive dMMR (B)-populationen i KEYNOTE-775.



Förkortningar: CI: konfidensintervall; NR: ej uppnådd; mo: månader; no: antal.

Resultaten från subgruppsanalyser av PFS visade generellt en fördel för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC i samtliga subgrupper och var lika för både hela patient- och pMMR-populationen (tabell 4).

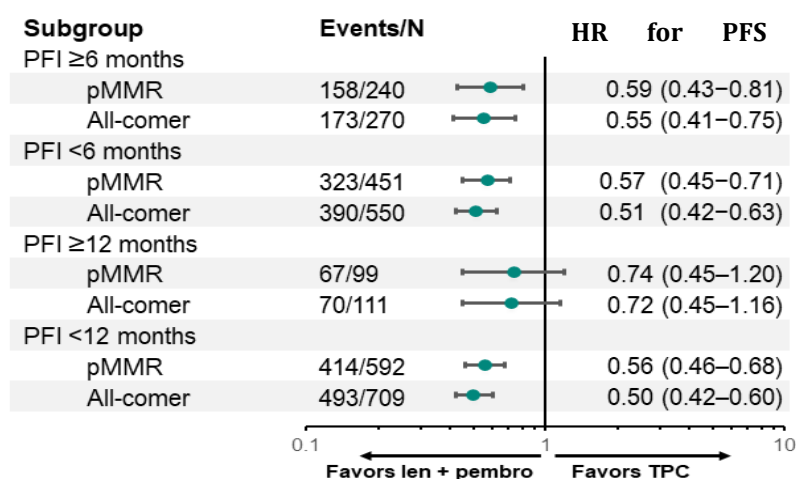
Tabell 4. Subgruppsanalys av progressionsfri överlevnad för hela och pMMR populationen i KEYNOTE-775.



Noteringar: † Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Israel; Region 2: resten av världen. Förkortningar: CI: konfidensintervall; dMMR: mismatch repair deficient; ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status; MMR: mismatch repair; pMMR: mismatch repair proficient.

Post-hoc analyser av PFS baserat på hur långt det platinumfria intervallet var hos patienter redovisas i tabell 5. Dessa analyser var inte prespecifierade vid designen av studien men visar att patienter som haft ett platinumfritt intervall på under 12 månader hade bättre PFS jämfört med patienter med ett platinumfritt intervall på 12 månader eller längre (tabell 5). Alla patienter och patienter med pMMR som fått en tidigare platinumbaserad behandling hade en mer fördelaktig PFS med pembrolizumab+lenvatinib (HR 0,50 [95% KI 0,41–0,61] för alla patienter och 0,54 [95% KI 0,44–0,67] för pMMR patienter) jämfört med patienter som har fått fler än en platinumbaserad behandling (HR 0,69 [95% KI 0,48–0,99] för alla patienter och 0,75 [95% KI 0,52–1,09] för pMMR patienter).

Tabell 5. Post-hoc analyser av PFS baserat på hur långt det platinumfria intervallet var hos patienter i KEYNOTE-775.



Förkortningar: PFI: platinum fritt intervall; HR: hasardkvot; PFS: progressionsfri överlevnad; n: antal, CI: konfidensintervall.

Total överlevnad (OS)

Total överlevnad definierades som tid från randomisering fram till död, oavsett anledning. Ungefär 10 procent fler händelser observerades bland patienter med TPC jämfört med pembrolizumab+lenvatinib (59% vs 46%). En statistiskt signifikant längre total överlevnad på cirka 7 månader i median observerades för alla patienter som behandlats med pembrolizumab+lenvatinib jämfört med alla patienter som behandlats med TPC. Median OS för pembrolizumab+lenvatinib var 18,3 månader (95% KI: 15,2–20,5) och 11,4 månader (95% KI: 10,5–12,9) för TPC (HR=0,62 [95% KI: 0,51–0,75]; p<0,001). Kaplan-Meier estimaten för OS var högre för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC vid 6, 12, 18 och 24 månader (tabell 6 och 8, figur 4).

Tabell 6. Total överlevnad för hela patientpopulationen i KEYNOTE-775.

	Pembrolizumab + lenvatinib (N=411)	TPC (N=416)
Number of patients with event, n (%)	188 (45.7)	245 (58.9)
Median OS, months (95% CI, months) ‡	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
OS HR (95% CI) *	0.62 (0.51, 0.75)	
p-value †	<0.0001	
6-month OS, % (95% CI) ‡	82.4 (78.4, 85.8)	75.4 (70.9, 79.3)
12-month OS, % (95% CI) ‡	62.5 (57.5, 67.1)	47.9 (42.7, 53.0)
18-month OS, % (95% CI) ‡	50.9 (45.2, 56.3)	28.6 (23.2, 34.3)
24-month OS, % (95% CI) ‡	42.0 (35.1, 48.8)	21.4 (14.2, 29.6)

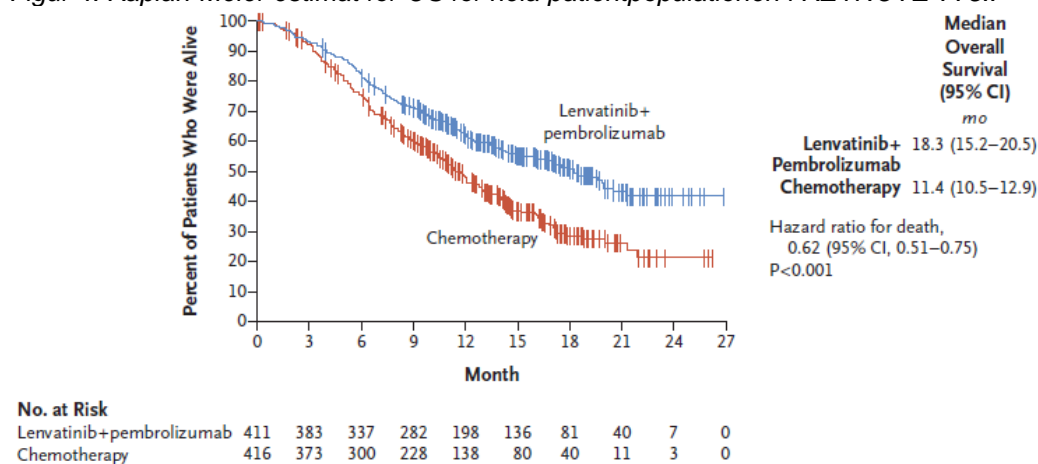
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

* Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

† One-sided p-value based on log-rank test stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

Förkortningar; CI = konfidensintervall; HR = hazardkvot; ITT: Intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; MMR = DNA mismatch repair; PFS; progressionsfri överlevnad; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TPC: provarens val av behandling; n = antal; OS = total överlevnad.

Figur 4. Kaplan-Meier estimat för OS för hela patientpopulationen i KEYNOTE-775..

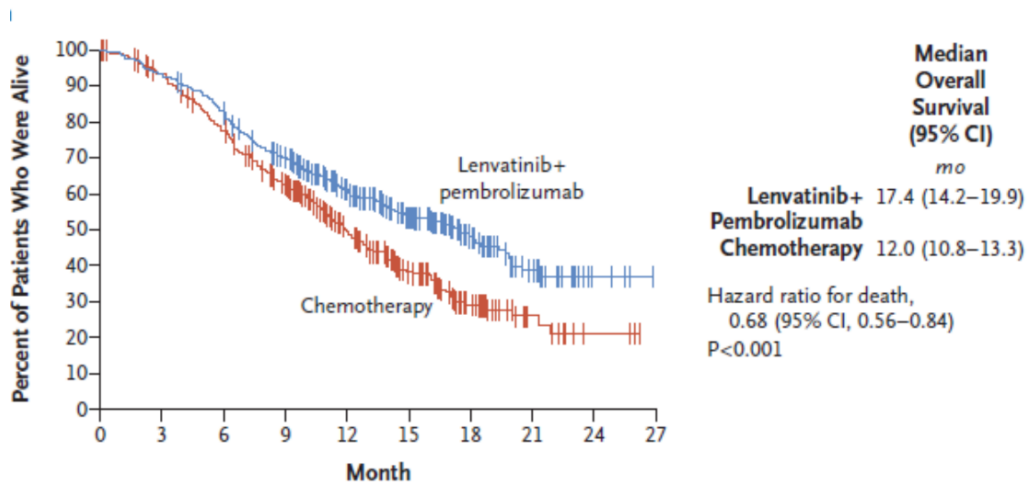


Förkortningar: ITT: Intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; OS; total överlevnad; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TPC: provarens val av behandling; n = antal.

Total överlevnad för pMMR-patienter var statistiskt signifikant längre för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC. Median OS för pembrolizumab+lenvatinib var 17,4 månader (95% KI 14,2–19,9) och 12,0 månader (95% KI 10,8–13,3) för TPC (HR=0,68 [95% KI 0,56–0,84]; p<0,001; figur 5A, tabell 8). Median OS för dMMR patienter var inte uppnådd jämfört med 8,6 månader (95% KI 5,5–12,9) för TPC (HR=0,37 [95% KI, 0,22–0,62], p<0,001; figur 5B, tabell 8) [2].

Figur 5. Total överlevnad hos patienter med pMMR (A) och dMMR (B) i KEYNOTE-775..

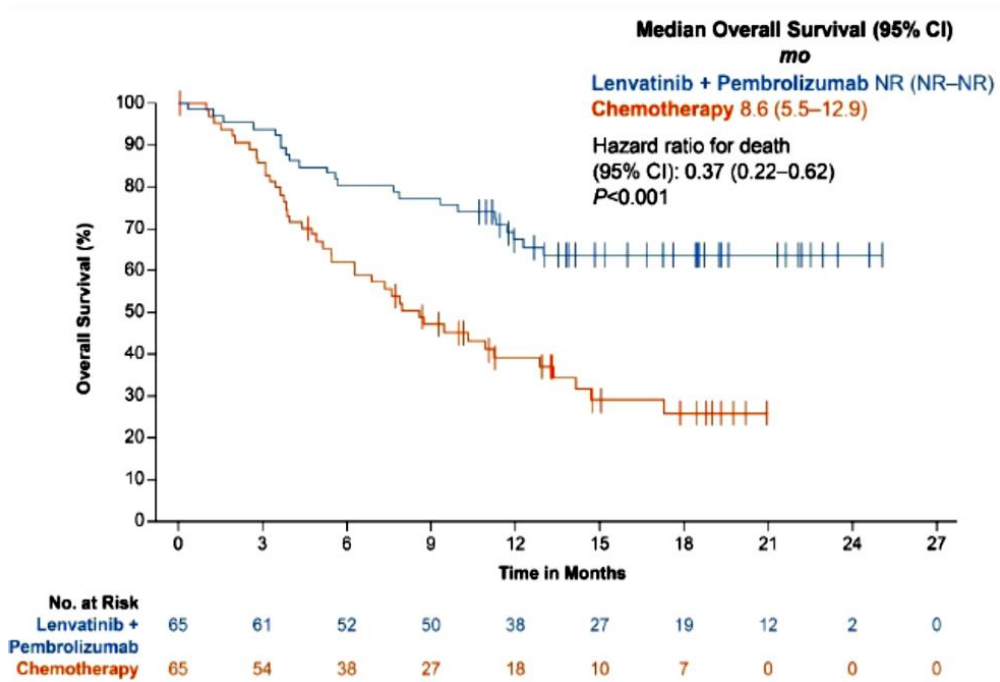
A



No. at Risk

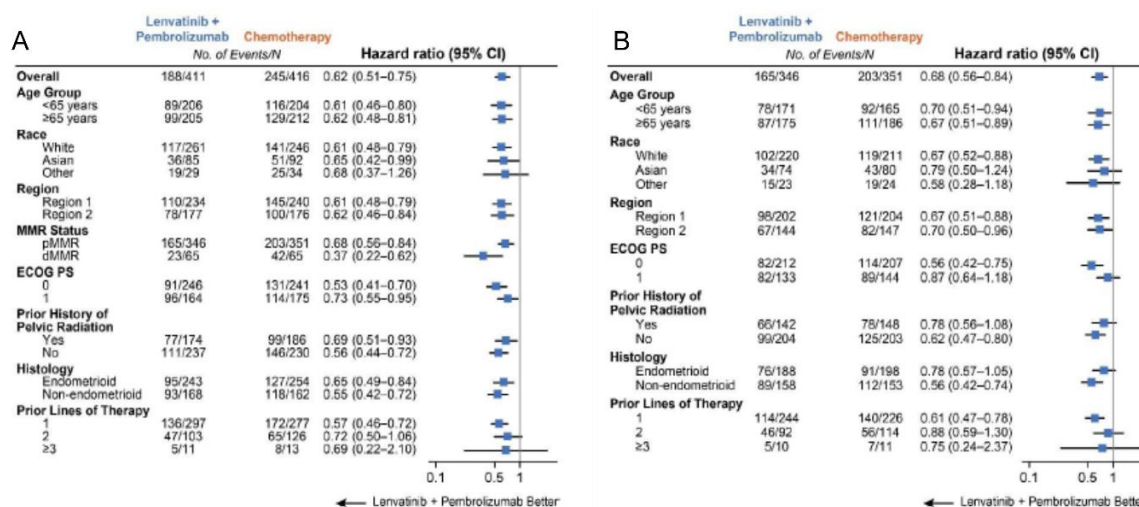
Lenvatinib+pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
Chemotherapy	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

B



Resultaten från subgruppsanalyser av OS visade generellt en fördel för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC i samtliga subgrupper och var lika för både hela och pMMR populationen (tabell 7).

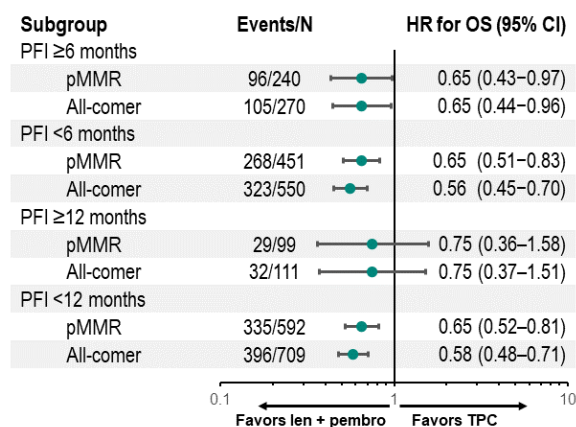
Tabell 7. Subgruppsanalys av total överlevnad för hela populationen (A) och pMMR-patienter (B) i KEYNOTE-775.



Noteringar: † Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Israel; Region 2: resten av världen. Förkortning: CI: konfidensintervall; dMMR: mismatch repair deficient; ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status; MMR: mismatch repair; pMMR: mismatch repair proficient.

Post-hoc analyser av OS baserat på hur långt det platinumfria intervallet var hos patienter redovisas i tabell 7. Dessa analyser var inte prespecifierade vid designen av studien men visar att patienter som haft ett platinumfritt intervall på under 12 månader hade bättre OS än patienter med ett platinumfritt intervall på 12 månader eller längre (tabell 7). Alla patienter och patienter med pMMR som fått en tidigare platinumbaserad behandling hade en mer fördelaktig OS med pembrolizuman+lenvatinib (HR på 0,54 [95% KI 0,44–0,67] för alla patienter och 0,58 [95% KI 0,45–0,73] för pMMR patienter) jämfört med patienter som fått fler än en platinumbaserad behandling (HR 0,93 [95% KI 0,62–1,38] för alla patienter och 1,10 [95% KI 0,73–1,66] för pMMR patienter).

Tabell 7. Post-hoc analyser av OS baserat på hur långt det platinumfria intervallet var hos patienter i KEYNOTE-775.



Förkortningar: PFI: platinum fritt intervall; HR: hasardkvot; OS: total överlevnad; n: antal; TPC: provarens val av behandling.

Objektiv responsfrekvens, responsduration och tid till respons

Objektiv responsfrekvens/behandlingsvar (ORR) omfattar andelen patienter med fullständig tillbakagång av tumören (komplett respons) och andelen patienter med ett partiellt tumorsvar (partiell respons) bedömt av BICR enligt RECIST 1.1. ORR, bästa totala responsen, median responsduration samt mediantid till respons för hela patient-, pMMR och dMMR populationen presenteras i tabell 7 och 8.

Tabell 7. Sammanfattning av ORR, responsduration och tid till respons för hela patient-, pMMR- och dMMR- populationen i KEYNOTE-775.

End Point	pMMR Population		All Patients		dMMR Population	
	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=346)	Chemotherapy (N=351)	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=411)	Chemotherapy (N=416)	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=65)	Chemotherapy (N=65)
Objective response						
No. of patients	105	53	131	61	26	8
Percent (95% CI)	30.3 (25.5 to 35.5)	15.1 (11.5 to 19.3)	31.9 (27.4 to 36.6)	14.7 (11.4 to 18.4)	40 (28 to 53)	12 (5 to 23)
Best overall response						
Complete response						
No. of patients	18	9	27	11	9	2
Percent (95% CI)	5.2 (3.1 to 8.1)	2.6 (1.2 to 4.8)	6.6 (4.4 to 9.4)	2.6 (1.3 to 4.7)	14 (7 to 25)	3 (<1 to 11)
Partial response						
No. of patients	87	44	104	50	17	6
Percent (95% CI)	25.1 (20.7 to 30.1)	12.5 (9.3 to 16.5)	25.3 (21.2 to 29.8)	12.0 (9.1 to 15.5)	26 (16 to 39)	9 (3 to 19)
Stable disease						
No. of patients	168	139	193	167	25	28
Percent (95% CI)	48.6 (43.2 to 54.0)	39.6 (34.4 to 44.9)	47.0 (42.0 to 51.9)	40.1 (35.4 to 45.0)	38 (27 to 51)	43 (31 to 56)
Progressive disease						
No. of patients	54	108	61	123	7	15
Percent (95% CI)	15.6 (11.9 to 19.9)	30.8 (26.0 to 35.9)	14.8 (11.5 to 18.7)	29.6 (25.2 to 34.2)	11 (4 to 21)	23 (14 to 35)
Could not be evaluated†						
No. of patients	2	7	5	8	3	1
Percent (95% CI)	0.6 (0.1 to 2.1)	2.0 (0.8 to 4.1)	1.2 (0.4 to 2.8)	1.9 (0.8 to 3.8)	5 (1 to 13)	2 (0 to 8)
Not assessed‡						
No. of patients	17	44	21	57	4	13
Percent (95% CI)	4.9 (2.9 to 7.8)	12.5 (9.3 to 16.5)	5.1 (3.2 to 7.7)	13.7 (10.5 to 17.4)	6 (2 to 15)	20 (11 to 32)
Median duration of response (range) — mo§	9.2 (1.6 to 23.7)	5.7 (0.0 to 24.2)	14.4 (1.6 to 23.7)	5.7 (0.0 to 24.2)	NR (2.1 to 20.4)	4.1 (1.9 to 15.6)
Median time to response (range) — mo	2.1 (1.5 to 9.4)	3.5 (1.0 to 7.4)	2.1 (1.5 to 16.3)	2.1 (1.0 to 7.4)	2.9 (1.7 to 16.3)	1.9 (1.8 to 3.7)
Disease control¶						
No. of patients	248	163	296	194	48	31
Percent (95% CI)	71.7 (66.6 to 76.4)	46.4 (41.1 to 51.8)	72 (67.4 to 76.3)	46.6 (41.8 to 51.6)	74 (61 to 84)	48 (35 to 60)

* NR denotes not reached.

† A postbaseline assessment was available for these patients, but they could not be evaluated for response by the independent imaging vendor (e.g., owing to poor radiographic technique, poorly defined tumor margins, lesions that had been identified at screening not being imaged at a subsequent time point, or the lesion being obstructed by another body part and thus being unable to be measured or evaluated).

‡ No postbaseline assessment was available for response evaluation.

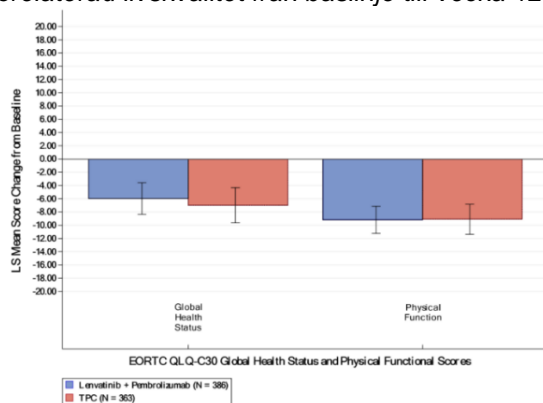
§ Duration of response was assessed only in patients with a complete or partial response.

¶ Disease control was defined as a best overall response of complete response, partial response, or stable disease at 7 weeks or more after randomization.

Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med enkäterna EORTC QLQ-C30 (sekundärt effektmått), EORTC QLQ-EN24 (exploratoriskt effektmått), och EuroQoL EQ-5D-5L (exploratoriskt effektmått). Vid baslinje var den hälsorelaterade livskvaliteten hos alla patienter med pembrolizumab+lenvatinib snarlik den hos patienter med TPC. Under 12 veckor sågs en minskning av hälsorelaterad livskvalitet i båda patientgrupperna. Lägre minskningar sågs i patientgruppen med pembrolizumab+lenvatinib (-5.97 [95% KI: -8.36, -3.58]) jämfört med TPC (-6.98 [95% KI: -9.63, -4.33]). Skillnaden mellan grupperna vid vecka 12 var 1,01 poäng (95% KI: -2.28, 4.31; p=0,5460; figur 6). Medelförändringar under 45 veckor var snarlik mellan grupperna.

Figur 6. Förändringar i hälsorelaterad livskvalitet från baslinje till vecka 12 för hela populationen.



Förkortningar: CI: konfidensintervall; FAS: hela patientpopulationen; TPC: prövarens val av behandling.

Tabell 8. Sammanfattning av några effektresultaten från KEYNOTE-775.

End point	Total patientpopulation		pMMR population		dMMR population	
	K+L	TPC	K+L	TPC	K+L	TPC
Median PFS, månader, (KI 95%)	7.2 (5,7-7,6)	3.8 (3,6-4,2)	6,6 (5,6-7,4)	3,8 (3,6-5,0)	10,7 (5,6-NR)	3,7 (3,1-4,4)
PFS HR, (KI 95%), p-värde	0.56 (0.47, 0.66) <0,0001		0,60 (0,50-0,72), <0,001		0,36 (0,23-0,57) <0,0001	
Median OS, månader (KI 95%)	18.3 (15,2-20,5)	11.4 (10,5-12,9)	17,4 (14,2-19,9)	12,0 (10,8-13,3)	NR	8,6 (5,5-12,9)
OS HR, (KI 95%) p-värde	0.62 (0.51, 0.75) <0.0001		0,68 (0,56-0,84) <0,001		0,37 (0,22-0,62) <0,001	
ORR, % (KI 95%)	31,9 (27,4-36,6)	14,7 (11,4-18,4)	30,3 (25,5-35,5)	15,1 (11,5-19,3)	40 (28-53)	12 (5-23)
Skillnad vs TPC, % (95% KI), p-värde	17,2 (11,5-22,9) <0,001		15,2 (9,1-21,4) <0,001		28 (13-42) <0,001	
CR, % (KI 95%)	6.6 (4,4, 9,4)	2.6 (1,3, 4,7)	5,2 (3,1-8,1)	2,6 (1,2-4,8)	14 7-25	3 (<1-11)
PR, % (95% KI)	25,3 (21,2-29,8)	12,9 (9,1-15,5)	25,1 (20,7-30,1)	12,5 (9,3-16,5)	26 (16-39)	9 (3-19)
Median DOR månad (spann)	14,4 (1,6-23,7)	5,7 (0,0-24,2)	9,2 (1,6-23,7)	5,7 (0,0-24,2)	NR (2,1-20,4)	4,1 (1,9-15,6)
Median tid till respons, månad, (spann)	2,1 (1,5-16,3)	2,1 (1,0-7,4)	2,1 (1,5-9,4)	3,5 (1,0-7,4)	2,9 (1,7-16,3)	1,9 (1,8-3,7)

Förkortningar: K+L: Keytruda+Lenvatinib (pembrolizumab+lenvatinib); pMMR: mismatch proficient; dMMR: mismatch deficient; TPC: prövarens val av behandling; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; HR: hasradkvot; KI: konfidensintervall; ORR: objektiv responsfrekvens; CR: komplett respons; PR: partiell respons; DOR: responsduration; NR: not reached=ej uppnådd.

Resultat för pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med doxorubicin

Progressionsfri överlevnad

Median progressionsfri överlevnad var 7,2 månader (95% KI 5,7–7,6) för alla patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 3,7 månader (95% KI 3,3–3,9) för patienter med doxorubicin (HR=0,47 [95% KI 0,39–0,58]). PFS estimerat vid 6 månader var 53,6 procent (95% KI 47,5–59,2) för alla patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 30,2 procent (95% KI 24,4–36,1) för alla patienter med doxorubicin.

Median progressionsfri överlevnad var 6,4 månader (95% KI 5,6–7,4) för pMMR patienter som fått pembrolizumab+lenvatinib och 3,6 månader (95% KI 2,9–3,9) för pMMR patienter som fått doxorubicin (HR=0,52 [95% KI 0,41–0,64]). PFS estimerat vid 6 månader var 51,5 procent (95% KI 44,8–57,7) för pMMR patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 32,3 procent (95% KI 25,8–39,0) för pMMR patienter med doxorubicin.

Total överlevnad

Median OS var 18,8 månader (95% KI 16,1–21,3) för alla patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 10,0 månader (95% KI 8,4–11,3) för alla patienter med doxorubicin (HR=0,49 [95% KI 0,39–0,61]). OS estimerat vid 12 månader var 64,1 procent (95% KI 58,1–69,4) för alla patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 42,1 procent (95% KI 36,2–48,0) för alla patienter med doxorubicin.

Median OS var 17,4 månader (95% KI 14,9–20,0) för pMMR patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 10,7 månader (95% KI 8,9–12,1) för alla patienter med doxorubicin (HR=0,54 [95% KI 0,43–0,69]). OS estimerat vid 12 månader var 62,8 procent (95% KI 56,2–68,7) för pMMR patienter med pembrolizumab+lenvatinib och 44,1 procent (95% KI 37,5–50,5) för pMMR patienter med doxorubicin.

Resultat för patienter som behandlats med pembrolizumab+lenvatinib eller TPC efter progression

Totalt 29 procent av patienter med pembrolizumab+lenvatinib och mindre än 5 procent av patienter med TPC fick fortsatt behandling i studien bortom RECIST-definerad och prövarbedömd sjukdomsprogression. Resultat av post-hoc analyser för dessa patienter sammanfattas i tabell 9 nedan.

Tabell 9. Post-hoc analyser av effekten på patienter som behandlades efter progression.

Endpoint	All-comer Participants		pMMR Participants	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=121)	TPC (N=16)	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=106)	TPC (N=16)
PFS				
Median PFS ^a , months (95% CI) ^b	5.6 (4.2, 7.4)	3.5 (1.9, 5.5)	5.6 (4.6, 7.4)	3.5 (1.9, 5.5)
HR (95% CI) ^c	0.50 (0.28, 0.87)		0.51 (0.29, 0.91)	
PFS at 6 months (95% CI) ^b	46.8 (37.6, 55.4)	16.5 (2.8, 40.3)	45.8 (36.1, 55.0)	16.5 (2.8, 40.3)
OS				
Median OS, months (95% CI) ^b	19.4 (17.2, NR)	11.7 (9.2, NR)	18.5 (17.2, NR)	11.7 (9.2, NR)
HR (95% CI) ^c	0.45 (0.23, 0.90)		0.47 (0.23, 0.95)	
OS at 12 months (95% CI) ^b	70.4 (61.0, 77.9)	46.9 (20.4, 69.7)	71.4 (61.5, 79.2)	46.9 (20.4, 69.7)
Objective Response				

ORR difference, % (95% CI) ^{a, d}	26.4 (18.8, 35.2)	6.3 (0.2, 30.2)	26.4 (18.3, 35.9)	6.3 (0.2, 30.2)
CR, n (%)	7 (5.8)	0 (0.0)	5 (4.7)	0 (0.0)
PR, n (%)	25 (20.7)	1 (6.3)	23 (21.7)	1 (6.3)
Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CR = complete response; HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; pMMR = mismatch repair proficient; PR = partial response; TPC = treatment of physician's choice.				
a.	Based on BICR assessment per RECIST 1.1.			
b.	From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.			
c.	Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.			
d.	Only confirmed responses are included.			
Database Cutoff Date: 26OCT2020				

Efterföljande behandling

I hela patientpopulationen fick 28 procent av patienterna med pembrolizumab+lenvatinib och 48,1 procent av patienterna med TPC efterföljande behandling. I TPC-armen fick 9,1 procent av pMMR-patienter pembrolizumab+lenvatinib som efterföljande behandling och 16,9 procent av dMMR-patienter fick PD-1-riktad behandling (monoterapi) eller annan kombinationsbehandling som efterföljande behandling.

Önskad händelser i den kliniska studien [7]

Övergripande säkerhetsprofil för pembrolizumab+lenvatinib baseras på alla patienter som har behandlats och som har erhållit minst en dos av behandling. De observerade biverkningarna vid kombinationsbehandlingen var lik de som observerats med monoterapi av pembrolizumab eller lenvatinib, med undantag av att fler patienter erhöll hypotyreos, hypertyreos och kolit med kombinationsbehandlingen. Generellt var de biverkningar som observerats i studien hanterbara med stödjande medicinering, dosreduktion och behandlingsavbrott.

För patienterna som utgjorde säkerhetspopulationen var median behandlingstid 231 dagar (spänn 1–817) för pembrolizumab+lenvatinib och 104,5 dagar (spänn 1–785) för TPC. Median dosintensitet för lenvatinib var 13,8 mg per dag och median antal cykler var 10 hos patienter som fick pembrolizumab+lenvatinib. Median antal behandlingcykler var 5 för doxorubicin och 6 för paklitakel för patienter som fick TPC. Median tid till första dosreduktion av lenvatinib var 1,9 månader (spänn 0,1–22,8). 45,6 procent av patienterna med pembrolizumab+lenvatinib hade två eller flera dosreduktioner av lenvatinib.

Nästan alla patienter i båda behandlingsarmar (>99%) hade någon behandlingsrelaterad biverkning och båda behandlingsarmarna resulterade i snarlika biverkningsfrekvenser (tabell 10). Incidensen av biverkningar av grad 3 till 5, läkemedelsrelaterade biverkningar av grad 3 till 5, allvarliga biverkningar samt läkemedelsrelaterade allvarliga biverkningar var högre för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC. Incidensen av läkemedelsrelaterade dödsfall var lik i de två behandlingsgrupperna. Sex av 23 dödsfall ansågs vara relaterade till behandling med pembrolizumab+lenvatinib. Inget kliniskt mönster noterades bland de 23 dödsfallen.

De vanligaste (incidens ≥ 30 procent) behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs²²) som rapporterades hos patienter med pembrolizumab+lenvatinib var hypertension (61,1%), hypotyreos (54,4%), diarré (42,1%), illamående (38,9 %) och nedsatt aptit (36,7%). De vanligaste (incidens ≥ 30 %) behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs) som rapporterades hos patienter med TPC var illamående (40,5%), anaemia (38,7%), neutropeni (32,7%) och håravfall (30,2%).

Ingen kliniskt meningsfull skillnad i biverkningsprofil sågs mellan grupperna när man jämförde med avseende på geografisk region, ras, ECOG PS, leverfunktion och njurfunktion. Fler

²² TEAEs: Treatment emergent adverse event = behandlingsrelaterade biverkningar.

dödsfall noterades hos patienter som var över 75 år jämfört med andra åldrar (17,1%, 3,0 %, and 5,9% dödsfall hos patienter med en ålder på >75, 65–74, respektive <65) med pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC. Andelen patienter över 75 år var låg i studien och ingen trend bland biverkningar som resulterande i dödsfall noterades.

Tabell 10. Sammanfattning av biverkningar i KEYNOTE-775 för hela patientpopulationen

	pembrolizumab + lenvatinib (N=406)		TPC (n=388)	
	n	(%)	n	(%)
All-cause AE, n (%)				
Any grade	405	99.8	386	99.5
No AE	1	0.2	2	0.5
Grade 3-5	361	88.9	282	72.7
SAEs	214	52.7	118	30.4
Led to death	23	5.7	19	4.9
Discontinued* drug due to an AE	134	33.0	31	8.0
Discontinued* drug due to a SAE	88	21.7	14	3.6
Treatment-related AEs, n (%)				
Any grade**	395	97.3	364	93.8
Grade 3-5	316	77.8	229	59.0
SAEs	135	33.3	55	14.2
Led to death	6	1.5	8	2.1
Discontinued* drug due to an AE	108	26.6	22	5.7
Discontinued* drug due to a SAE	61	15.0	8	2.1

*All study medications withdrawn; **Determined by the investigator to be related to the drug.

Note, Grades are based on NCI CTCAE version 4.03. Non-serious AEs up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included

Abbreviations: AE: Adverse event; APaT; All patients as treated; SAE: Serious adverse event; TPC: Treatment of physician's choice

Biverkningar enligt produktresumén [2]

Enligt produktresumén var de mest frekvent förekommande biverkningar med pembrolizumab+lenvatinib diarré (58%), hypertoni (54%), hypotyreos (46%), trötthet (41%), nedsatt aptit (40%), illamående (40%), artralgi (30%), kräkningar (28%), viktnedgång (28%), dysfoni (28%), buksmärta (28%), proteinuri (27%), palmar-plantar erytrodysestesi (26%), hudutslag (26%), stomatit (25%), förstoppning (25%), muskuloskeletal smärta (23%), huvudvärk (23%) och hosta (21%).

EMA:s diskussion [6]

EMA anser att inklusions- och exklusionskriterier för KEYNOTE-775 är relevanta för en studie avsedd för att utvärdera en immunterapi. I studien inkluderades patienter med ECOG 0–1 vilket tillsammans med inklusions- och exklusionskriterierna resulterade i att patientpopulationen som ingick i KEYNOTE-775 inte helt återspeglar patienter med avancerad endometrie-cancer. EMA ansåg att patientpopulationen som inkluderats i KEYNOTE-775-studien var friskare än vad patienterna kan förväntas vara i verkligheten. De flesta patienter som fick en efterföljande behandling kunde få minst två ytterligare behandlingsregimer, något som EMA anser indikerar att patienterna som inkluderats i studien var friskare än vad som ses i verkligheten. Bortsett från detta anser EMA att sjukdomskaraktistikan över lag är representativ för en patientpopulation med avancerad endometrie-cancer. Enligt EMA fanns det något fler förbehandlade patienter i kontrollarmen jämfört med interventionsarmen.

EMA anser att en öppen studiedesign inte är optimal men menar på att det är förstående med hänsyn till den behandling som patienterna fick. EMA menar att det inte är helt oväntat att fler patienter inte fick den behandling som de randomiserats till i kontrollarmen och att fler patienter avslutade behandlingen i kontrollarmen jämfört med interventionsarmen. Den största orsaken till behandlingsavbrott i båda armarna var sjukdomsprogression, med en högre andel progredierade med TPC. En högre andel patienter i interventionsarmen avslutade sin

behandling på grund av biverkningar jämfört med TPC. Baserat på säkerhetsprofilen anser EMA att data pekar på att pembrolizumab+lenvatinib bättre tolereras av en friskare och yngre patientpopulation. Fler patienter som var 75 år eller äldre upplevde särskilda biverkningar, dog eller avbröt behandling med lenvatinib jämfört med de andra åldersgrupperna. Dock anser EMA att slutsatserna begränsas av att patientgruppen som bestod av 75 år och äldre var få till antalet.

EMA konkluderar att patienternas PD-1 uttryck inte har analyserats i KEYNOTE-775 varför också inga subgruppsanalyser avseende PD-1 uttryck har genomförts. EMA anser att detta är en osäkerhet samt en begränsning av de observerade fördelaktiga effekter som observerats med pembrolizumab+lenvatinib.

Trots att överkorsning (cross-over) inte var tillåtet i studien var det 9,1 procent av alla patienter och 7,7 procent av pMMR patienter som fick pembrolizumab+lenvatinib som efterföljande behandling. EMA anser att det är osannolikt att detta skulle ha en relevant inverkan på finala OS resultat.

Avseende pMMR populationen var de observerade resultaten något lägre än för hela patientpopulationen men då resultaten var statistiskt signifikanta ansåg EMA att de var kliniskt relevanta.

dMMR subgruppen var inte prespecificerad i studien. Även då dMMR inte var statistiskt analyserad ansåg EMA att OS- och PFS-fördelen med pembrolizumab+lenvatinib var kliniskt relevant och resultaten för dMMR verkade bättre än vad som observerats i pMMR populationen.

EMA menar att nyttan av kombinationsbehandlingen jämfört med TPC ses i hela patientpopulationen samt i pMMR- och dMMR-populationen. Enligt EMA är det svårt att veta hur mycket varje enskilt läkemedel i kombinationsbehandlingen bidrar till effekten då en jämförelse mot de enskilda läkemedlen saknas. Baserat på indirekta jämförelser med studier med monoterapier menar EMA att både Ketryda och Lenvima bidrar till effekten som observeras i pMMR populationen. Avseende dMMR populationen anser EMA att det är svårt att dra några definitiva slutsatser från de indirekta jämförelser då dessa resultat är förknippade med osäkerheter, men menar att den observerade effekten av kombinationsbehandlingen i dMMR populationen resulterar från pembrolizumab medan Lenvima bidrar till biverkningar.

Över lag anser EMA att det finns en effektfördel med pembrolizumab+lenvatinib, då både OS och PFS var statistiskt signifikant skilda ifrån kontrollarmen. Trots att det fanns en statistiskt signifikant effekt avseende OS och median OS var uppnådd för både den totala och pMMR populationen, var data för OS omogna vid tidpunkten för analysen vilket EMA anser utgör en osäkerhet samt försvårar estimeringen av effekten. Företaget har därför rekommenderats att redovisa finala OS-data för både den totala patientpopulationen och MMR subpopulationerna. Avseende säkerheten anser EMA att kombinationen av pembrolizumab+lenvatinib över lag inte tolereras särskilt väl. Dock anser EMA att nytto-risk balansen är positiv och anser att pembrolizumab+lenvatinib representerar ett effektivt behandlingsalternativ för patienter med andra linjens återfall eller avancerad endometrie-cancer jämfört med kemoterapi.

TLV:s diskussion

Effekt och säkerhet av pembrolizumab+lenvatinib baseras på en randomiserad öppen fas-III studie, KEYNOTE-775, i vilken pembrolizumab+lenvatinib jämförs med prövarens val av behandling bestående av antingen doxorubicin eller paklitaxel. I studien erhöll 25,5 procent av patienterna paklitaxel och 74,5 procent doxorubicin i kontrollarmen. I företagens underlag redovisas resultaten för doxorubicin och paklitaxel som ett resultat för TPC, och inte individuellt. EMA har i sin utvärdering av Keytruda+Lenvima noterat att resultaten för patienter som behandlats med doxorubicin var något sämre än resultaten för patienter som behandlats med paklitaxel. Dock kommenterar EMA att patientantalet som fick paklitaxel var lågt varför det också är svårt att dra några definitiva konklusioner [6]. TLV:s kliniska expert anser att

doxorubicin och paklitaxel kan förväntas ha en snarlik klinisk antitumoral effekt på aktuell patientpopulation varför TLV har godtagit TPC-armen i KEYNOTE-775 som representativ för doxorubicin. Detta antagande styrks något av att PFS- och OS-resultaten för hela patientpopulationen samt pMMR-populationen som behandlats med TPC är i linje med de resultat som ses hos totala patientpopulationen samt pMMR-patienterna som behandlats med enbart doxorubicin (se avsnitt 2.4.1).

Patientkaraktäristikan i studien var jämnt fördelad mellan behandlingsgrupperna vilket styrker studiens interna validering. Medianålder var 64 år för pembrolizumab+lenvima-armen och 63 år för TPC-armen och patienterna som inkluderats i studien hade ECOG funktionsstatus på 0 eller 1. Enligt TLV:s kliniska expert, liksom EMA, är patientpopulationen som ingick i studien friskare (bättre ECOG funktionsstatus), har färre samtida sjukdomar och är yngre än vad som motsvarar svenska patienter. Detta faktum kan påverka både PFS och OS samt överförbarheten av studieresultatet till en svensk patientpopulation. Det är inte uteslutet att behandlingsresponsen kan bli något sämre i en svensk patientpopulation än vad man har sett i KEYNOTE-775.

Studiens primära effektmått var PFS och OS. Den öppna studiedesignen påverkade inte utvärderingen av PFS, då båda bedömdes av en oberoende blindad granskningskommitté. Vid databrytpunkten 26 oktober 2020 var median uppföljningstid 11,4 månader. Avseende PFS var data mogna för båda behandlingsarmarna medan data för OS var mogna för TPC-armen (59%) och nästan mogna för pembrolizumab+lenvatinib-armen (46%). Studien var designad för formell statistisk testning av utfallsmåtten för hela patientpopulationen och pMMR-populationen men inte för dMMR-populationen, varför resultaten för dMMR-populationen som redovisas i underlaget bör tolkas med viss försiktighet. Studiens öppna design kan bidra till bias avseende de patientrapporterade utfallsmåtten och därmed också påverka de nyttovikter som är av vikt vid en hälsoekonomisk utvärdering. Totalt 29 procent av patienter med pembrolizumab+lenvatinib och mindre än 5 procent av patienter med TPC fick fortsatt behandling i studien bortom RECIST-definerad, prövarbedömd sjukdomsprogression. TLV:s kliniska expert menar att OS kan påverkas av att man behandlar patienter efter progression. Resultat som företaget har redovisat (tabell 8) visar att det finns en viss påverkan på OS med pembrolizumab+lenvatinib efter att man har behandlat efter progression men att påverkan kan antas vara marginell då endast 5,8 procent av de patienter som behandlats med pembrolizumab+lenvatinib har uppnått komplett respons.

Baserat på aktuellt vårdprogram, NT-rådets rekommendationer samt med hänsyn till de inklusionskriterier som företaget har angett för KEYNOTE-775 anser TLV att KarPak (för de patienter som progredierar efter sex månader och inom ett år efter avslutad platinumbaserad behandling och som kan antas vara lämpliga för en platinumbaserad återbehandling), PLD och Jemperli (för dMMR-patienter) är relevanta jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib. Företaget har valt paklitaxel respektive doxorubicin som relevanta jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib. Företaget baserar valet av jämförelsealternativ på ESMO:s²³ behandlingsrekommendationer [8] och KEYNOTE-775 och menar att KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib eftersom patienter som inkluderades i KEYNOTE-775 har fått ett tidigare återfall under pågående behandling med platinumbaserad kemoterapi eller har fått återfall inom 12 månader efter avslutad platinumbaserad kemoterapi och antas därför vara platinumresistenta. Företaget hänvisar till post-hoc analyser (figurer 5 och 7) som visar att patienter som behandlas med pembrolizumab+lenvatinib inom 12 månader från sista platinumbaserade behandling har bättre effektresultat i form av PFS och OS än patienter som behandlas med pembrolizumab+lenvatinib efter ett 12-månaders platinumfritt intervall. Baserat på ovan motivering, har företaget valt att inte jämföra pembrolizumab+lenvatinib med KarPak. Företaget har också valt att inte jämföra Keytruda-Lenvima med Jemperli, varför TLV inte kan bedöma effekten och därmed kostnadseffekten av

²³ ESMO: European Society for Medical Oncology; en europaomspännande organisation för professionella inom det onkologiska fältet i Europa

pembrolizumab+lenvatinib jämfört med KarPak och Jemperli. Givet ovan, avser aktuell utvärdering att jämföra pembrolizumab+lenvatinib med doxorubicin för pMMR-patienter.

Resultaten för pMMR-patienterna som utgör 85 procent av den totala patientpopulationen var något sämre än för hela patientpopulationen, men var fortfarande statistiskt signifikanta och bedömdes av EMA som kliniskt relevanta. Median OS var 17,4 månader och 12 månader för pembrolizumab+lenvatinib respektive TPC med en hasardkvot på 0,68 ($p=0,001$). Median PFS var 6,6 månader i pembrolizumab+lenvatinib-armen och 3,8 månader i TPC-armen, med en statistiskt signifikant hasardkvot på 0,60. PFS-resultaten stöddes av prövarbedömd PFS ($HR=0,62$). En förbättring avseende ORR (30,3% jämfört med 15,1%), median DOR (9,2 jämfört med 5,7 månader) och ihållande respons (65,6% jämfört med 42,1% av responsen varade ≥ 6 månader) sågs med pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC. Subgruppsanalyser avseende OS, PFS och ORR för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med TPC var konsekvent för den analyserade subgruppen. I företagets hälsoekonomiska modell används effektresultaten för hela patientpopulationen. Givet att effektresultaten för pMMR-populationen var något sämre än för hela patientpopulationen anser TLV att effekten av Keytruda+Lenvima avseende pMMR-populationen kan vara något överskattad i den hälsoekonomiska modellen.

Enligt TLV:s kliniska expert har PLD ersatt doxorubicin i Sverige på grund av att doxorubicin har svårare toxicitet jämfört med PLD. Företaget anger att de har valt att inte jämföra effekten av pembrolizumab i kombination med lenvatinib med PLD då det saknas publika effektresultat för PLD. TLV:s kliniska expert anser att doxorubicin och PLD har liknande antitumorala effekter och baserar sitt utlåtande på en studie av Rafiyath et. al. 2012 [9]. Studien visar att liposomalt doxorubicin och PLD har fördelaktig toxicitet men bibehållen antitumoral effekt jämfört med vanlig doxorubicin. TLV godtar därför att doxorubicin, som av TLV är likställd med TPC-armen i KEYNOTE-775, representerar den förväntade effekten av PLD i aktuell utvärdering. TLV bedömer dock att antagandet om att TPC i KEYNOTE-775 motsvarar förväntad effekt av PLD i en svensk pMMR-patientpopulation bidrar till osäkerheter vid tolkningen av effektresultaten.

TLV:s bedömning: Effektresultaten för pMMR-patienterna som utgör största andelen av den totala patientpopulationen var något sämre än för hela patientpopulationen (pMMR+dMMR), men var fortfarande statistiskt signifikanta. TLV bedömer att det föreligger en behandlingsfördel för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med PLD för pMMR patienter.

TLV bedömer att den relativa effekten mellan pembrolizuman+lenvatinib och PLD är förknippad med viss osäkerhet då jämförelsen baseras på TPC, bestående av paklitaxel och doxorubicin, från KEYNOTE-775 och inte av en direkt jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib och PLD.

Baserat på ålder och ECOG-status samt interkurrenta sjukdomar bedömer TLV att studiepopulationen i KEYNOTE-775 är friskare än en svensk patientpopulation aktuell för behandling med pembrolizumab+lenvatinib. TLV bedömer att överförbarheten av studiens effektresultat till en svensk patientpopulation är därför förknippad med osäkerheter.

En viss grad av överkorsning från TPC till pembrolizumab+lenvatinib skedde men TLV, liksom EMA, bedömer att överkorsningen inte påverkar utfallet.

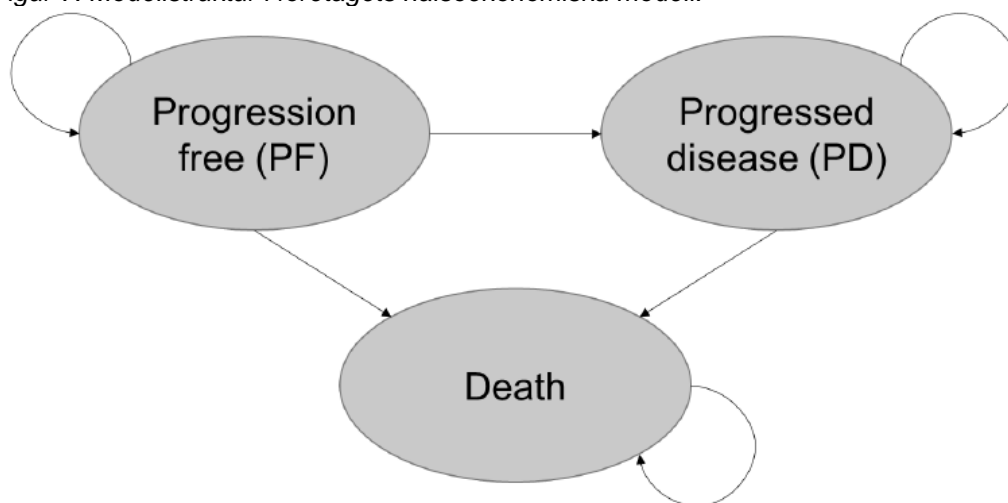
TLV bedömer att behandling efter progression kan ha en påverkan på OS. Enligt TLV:s kliniska expert och behandlingsrekommendationer är behandling efter progression inte aktuellt i svensk klinisk praxis.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival-modell där företaget jämför kombinationsbehandlingen Keytruda och Lenvima mot provarens val av behandling (TPC; paklitaxel eller doxorubicin).

Företagets hälsoekonomiska modell inkluderar tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 7. Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet. Vid slutet av varje cykel, vars längd motsvarar en vecka, kan patienter i det progressionsfria tillståndet stanna kvar i samma stadie, gå vidare till progredierad sjukdom eller dö. Patienternas tid i respektive tillstånd samt behandlingens längd baseras på data från KEYNOTE775-studien samt extrapoleringar av studiens Kaplan-Meier (KM)-data. Varje hälsotillstånd är associerat med en hälsorelaterad livskvalitet liksom specifika kostnader.

Figur 7. Modellstruktur i företagets hälsoekonomiska modell.



Patientkaraktäristika i modellen är baserade på KEYNOTE775-studiens hela patientpopulation (ITT-population) med en genomsnittsålder på 63,5 år vid behandlingsstart, en medelvikt på 70,5 kg, och en kroppsyta på 1,77 m². Patienterna har fått minst en men upp till två tidigare platinumbaserade behandlingar, givet att en av behandlingarna gavs som neoadjuvant eller adjuvant behandling. Modellen antar ett livstidsperspektiv om 40 år, vilket enligt företaget fångar patienternas förväntade livstid. Analysen utgår ifrån ett svenskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta på 3 procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen reflekterar sjukdomsförloppet för aktuell indikation. I TLV:s grundscenari justeras genomsnittsåldern vid behandlingsstart upp till 69 år, baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Som tidigare nämnt bedömer TLV att PLD (peglyerat liposomalt doxorubicin) är relevant jämförelsealternativ, se TLV:s diskussion i avsnitt 2. Dock har företaget inte inkommit med den efterfrågade analysen. Då TLV bedömer att effekten mellan TPC (paklitaxel och doxorubicin), och PLD (peglyerat liposomalt doxorubicin) är snarlik så kommer TPC utgöra en proxy för effekten av PLD i den hälsoekonomiska analysen. Kostnaderna kommer däremot ersättas av kostnaderna för PLD.

Effektmått

Effektdata baseras på den öppna, randomiserade fas III-studien KN-775 med ett datauttag med brytdatumet 26 oktober 2020. Detta resulterar i en medianuppföljningstid på 11,4 månader (mellan 0,3–26,9 månader). Data för progressionsfri överlevnad (PFS) samt total

överlevnad (OS) i TPC-armen är mogna. OS-data i Keytruda + Lenvima-armen var omogna vid datauttaget. Den klinisk effekten i den hälsoekonomiska analysen baseras på data för hela studiepopulationen (dMMR och pMMR).

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmått i modellen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data.

Total överlevnad (OS)

Företaget extrapolerar OS-kurvorna för både Keytruda + Lenvima-armen och TPC-armen med en så kallad two-piece-metod, där de för båda armarna använder KM-data fram till vecka 26 och därefter extrapolerar OS-kurvorna med den log-logistiska extrapoleringsfördelningen. Valet av extrapoleringsfördelning för OS baserades på undersökning av hasardfunktionernas utveckling över tid²⁴. Vidare valideras valet med statistisk passform och utlåtanden från företagens kliniska experter. Företagets extrapoleringar av OS-kurvorna visas i figur 8, och företagets extrapolering över hela tidshorisonten har visualiserats av TLV i figur 9. Resultaten för den valda extrapoleringen valideras även med OS-data från studien KEYNOTE 146²⁵ [10], som visas med svart streckning i figur 8.

Figur 8. Företagets extrapolering av total överlevnad.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

²⁴ Visuellt jämförelse mellan när hasardfunktionen extrapoleras med en SPLINE-fördelning relativt de vanliga extrapoleringsfördelningarna, med two-piece respektive med one-piece-metod.

²⁵ KEYNOTE146 var en multicenter, öppen, enarmad fas I/IIb kliniska prövning, (KN146, NCT02501096), där effekten och säkerheten av Keytruda 200 mg var tredje vecka, i kombination med Lenvima 20 mg dagligen utvärderades för behandling av 286 patienter med avancerade solida tumörer, där totalt 125 patienter behandlades för endometrie cancer.

Figur 9. Företagets extrapolering av total överlevnad - visualisering av hela tidshorisonten

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Crossover

Crossover förekom i KEYNOTE775-studien, men mot bakgrund av EMA:s bedömning kommer TLV inte justera för crossover i sina analyser. Se mer om crossover i TLV:s diskussion i avsnitt 2.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

I likhet med extrapoleringen av OS-kurvan väljer företaget att extrapolera PFS-kurvorna för både Keytruda + Lenvima-armen och TPC-armen med two-piece-metod. Företaget använder KM-data fram till vecka 10 och därefter extrapoleras båda PFS-kurvorna med den log-logistiska extrapoleringsfördelningen. Företaget motiverar sitt val av parametrisk extrapoleringsfördelning med statistisk passform till de bakomliggande KM-estimaten och hasardfunktionernas utveckling över tid som ansågs ge kliniskt rimliga estimat. Företagets extrapolering av PFS presenteras i figur 10.

Figur 10. Företagets extrapolering av progressionsfri överlevnad.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

Extrapolering av OS

Valet av extrapoleringsfördelning för OS har stor påverkan på resultatet. Modellerad medianöverlevnad i företagets grundscenario är något överskattad men stämmer relativt väl överens med den som uppmättes i studien. KM-data för total överlevnad i Keytruda + Lenvima-armen

i KEYNOTE775-studien är dock omogna, vilket innebär att modelleringen av OS är förenad med osäkerhet.

Enligt TLV:s kliniska expert är de svenska patienterna som är aktuella för behandlingen äldre, har ett sämre allmäntillstånd samt har mer interkurrenta sjukdomar än patientpopulationen i KEYNOTE775. Vidare framhåller TLV:s kliniska expert att det är osäkert hur länge patientpopulationen lever, då det finns begränsat med överlevnadsdata för patientgruppen i befintliga register. TLV:s kliniska expert menar att överlevnaden i patientpopulationen sällan överstiger 20 år från diagnos, men att en andel av patientpopulationen kan överleva på längre sikt då det har varit fallet i andra immunterapistudier. Uppföljningstiden i KEYNOTE775 är dock kort och KM-data för PFS uppvisar inte den plåtå man kan förvänta sig när en andel patienter uppnår långtidsöverlevnad. TLV:s kliniska expert bedömer att företagets modellerade överlevnad i båda armarna är överskattad relativt förväntad överlevnad i den svenska patientpopulationen.

Företagets externa validering av OS för Keytruda + Lenvima-armen med KN146 är förenad med osäkerhet. TLV:s kliniska expert anser att KN146-studiens OS-kurva skulle kunna användas för att uppskatta trenden för KEYNOTE775-studiens OS-kurva. Dock var medianuppföljningstiden inte mycket längre än i KEYNOTE-775 (18,8 månader) och det var endast ca 10 procent patienter kvar vid risk efter månad 24. Enligt TLV:s kliniska expert skiljer sig patientkaraktäristika mellan studierna åt, särskilt avseende tumörtyp, vilket kan påverka överlevnadsresultaten.

Som nämns i avsnitt 2 har företaget inkommit med en subgrupps-analys, där överlevnaden för pMMR-populationen har redovisats. I Keytruda + Lenvima-armen var medianöverlevnaden något sämre för pMMR populationen, 17,4 månader jämfört med hela populationen (18,3 månader). I TPC-armen var medianöverlevnaden för hela populationen 11,4 månader, men för pMMR populationen var den 12 månader. Resultaten indikerar därmed att effektfördelen av behandling med Keytruda + Lenvima är mindre än i företagets analys för den aktuella svenska patientpopulationen.

Som nämns i avsnitt 2 uppvisar de patienter som behandlas efter progression en längre medianöverlevnad, [---] månader i hela populationen och [---] månader i pMMR populationen jämfört med 18,3 i KEYNOTE775. TLV:s kliniska expert anser att resultaten i post-hoc analysen indikerar att behandling efter progression kan ha påverkat KM-data för total överlevnad i Keytruda + Lenvima-armen. Behandling efter progression är dock inte i enlighet med behandlingsrekommendationerna. Detta indikerar att effekten av behandlingen i företagets inkomna analys möjligen är överskattad.

Avseende extrapoleringsmetod så bedömer TLV att hasardprofilerna inte är så komplexa att two-piece-metod är motiverat. Med two-piece-metod används mindre KM-data vid tillpassningen av extrapoleringsfördelningarna, vilket ökar osäkerheten i estimaten. Enligt Latimer (2013) [11] ska endast KM-data utelämnas om de är felaktiga. I TLV:s grundscenari extrapoleras överlevnaden i stället med one-piece-metod.

Företagets undersökning av hasardfunktionerna visar på att hasarden initialt ökar och sedan minskar i båda behandlingsarmarna, vilket är hasardegenskaper som fördelningarna lognormal, log-logistisk och generaliserad gamma har. I TLV:s grundscenari tillämpas lognormalfördelningen i Keytruda + Lenvima-armen och log-logistiska extrapoleringsfördelningen i TPC-armen. Dessa extrapoleringsfördelningar uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimatet liksom har hasardprofiler som stämmer överens med företagets undersökningar. Den log-logistiska fördelningen ger en medianöverlevnad på [---] månader för TPC-armen, vilket är kortare än den medianöverlevnad som uppmättes i KEYNOTE775-studien men längre än den medianöverlevnad företaget modellerade för TPC-armen. För Keytruda + Lenvima-armen resulterar lognormalfördelningen i en medianöverlevnad på [---] månader, vilket är en kortare medianöverlevnad än vad som uppmättes i KEYNOTE775 (18,3 månader), men längre än medianöverlevnaden för pMMR-populationen ([---] månader).

TLV undersökte även, men frångick, alternativet att anta samma risk för att avlida i båda behandlingsarmarna från år tre ($HR_{OS}=1$). Tidpunkten valdes då mindre än 10 procent av patienterna i Keytruda + Lenvima-armen är progressionsfria och än färre patienter står kvar på behandling. Överlevnadsestimaten med företagets grundscenario samt tillämpning av $HR=1$ från år tre bedömdes som rimligt av TLV:s kliniska expert, dock med förbehållet att TPC-armen bör justeras ner. En sådan justering i kombination med justeringen $HR=1$ skulle resultera i mer konservativa överlevnadsestimat för Keytruda + Lenvima-armen än TLV:s kliniska expert bedömde rimligt. Keytruda + Lenvima-armens överlevnadsestimat med $HR=1$ vid år tre är dock snarlika i TLV:s grundscenario med lognormal extrapoleringsfördelning, men i TLV:s grundscenario justeras även TPC-armen enligt TLV:s kliniska experts utlåtande.

TLV:s justering av OS-kurvorna framgår i figur 11. Val av extrapoleringsfördelning undersöks i TLV:s känslighetsanalyser.

Figur 11. TLV:s justering av total överlevnad one-piece-metod, lognormal extrapoleringsfördelning för Keytruda + Lenvima-armen, log-logistisk extrapoleringsfördelning för TPC-armen

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Extrapolering av PFS

Valet av extrapoleringsfördelning för PFS har en liten påverkan på resultatet, oavsett om two-piece-metod eller one-piece-metod tillämpas. Då PFS-data är mogna är osäkerheten förknippad med val av extrapoleringsfördelning liten.

TLV:s bedömning: TLV:s kliniska expert bedömer företagets extrapoleringar av OS som överskattade relativt aktuell svensk patientpopulation. I TLV:s grundscenario extrapoleras OS med one-piece-metod. TLV bedömer att det är lämpligt att använda en lognormalfördelning för Keytruda + Lenvima-armen och log-logistisk fördelning för TPC-armen. Då den relativa effekten av behandlingen på överlevnaden på längre sikt är osäker undersöker TLV alternativa justeringar av extrapoleringsfördelningar av OS i känslighetsanalyser.

För PFS behåller TLV företagets two-piece-metod och log-logistisk extrapoleringsfördelning då data för PFS i KEYNOTE775-studien är mogna och justeringar har liten påverkan på resultatet.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I KEYNOTE775-studien samlades data över patienters livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Totalt 7 263 observationer samlades in under studietiden. Företaget har omvandlat EQ-5D-5L-data till EQ-5D-3L-data och har därefter transformerat dessa data till nyttovikter med hjälp av den brittiska tariffen. I studien uppmättes patienternas påverkan av progressionsstatus,

behandlingsalternativ, biverkningar, om de står på eller av behandling, samt påverkan av tid till död.

Företagets resultat påvisar att patienter som har progredierat har en lägre livskvalitet än patienter som är progressionsfria oberoende av behandlingsstatus.

I företagets grundscenario används nyttovikter som tar hänsyn till biverkningar samt tid till död, se tabell 11. Företaget argumenterar för att det är bättre att utgå från tid till död i stället för progressionsstatus då man undviker osäkerheten kring den kliniska bedömningen av progressionsstatus. Företaget inkluderar en nyttoförlust till följd av biverkningar baserat på externa studier. För att inte dubbelräkna nyttoförlusten för biverkningar tas nyttoförlusten beräknad i KEYNOTE775-studien bort från resultatet.

Tabell 11. Nyttovikter i företagets grundscenario.

Tid till död	Nyttovikt
<30 dagar	0,439
30-89 dagar	0,596
90-179 dagar	0,671
180-269 dagar	0,669
270-359 dagar	0,738
≥360 dagar	0,744

Nyttovikterna åldersjusteras enligt Burström et. al. 2001 [12] för att ta hänsyn till normalförloppet av en minskad livskvalitet med stigande ålder.

TLV:s diskussion

Det finns stora osäkerheter gällande variabeln tid till död då 3 216 mätningar saknade denna mätpunkt, men endast 62 saknade progressionsstatus. Med hänsyn till ett stort databortfall samt att progressionsstatus och tid till död inte är signifikant oberoende från varandra bedömer TLV det mer rimligt att utgå från nyttovikter baserade på progressionsstatus, se tabell 12.

Tabell 12. Nyttovikter i TLV:s grundscenario.

Hälsotillstånd	Nyttovikt
PFS	0,718
PD	0,663

I TLV:s grundscenario inkluderas även nyttoförluster till följd av biverkningar baserade på resultatet från KEYNOTE775-studien för att fånga nyttoförlusten för biverkningar associerade med respektive behandling. Detta kan leda till en viss överskattning av nyttoförlusten i TPC-armen, då PLD har mildare biverkningar än doxorubicin. Resultatet med tillämpning av nyttovikter baserade på företagets litteratursökning samt utan nyttoförluster av biverkningar uppmätta i KEYNOTE775-studien undersöks i en känslighetsanalys.

Att KEYNOTE775-studien var en öppen studie kan innebära bias i den patientrapporterade livskvaliteten, men enligt EMA sågs ingen större skillnad i den patientrapporterade livskvaliteten mellan armarna.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario används nyttovikter baserade på progressionstillstånd till följd av omfattande osäkerheter gällande mätningen tid till död. TLV inkluderar nyttoförluster till följd av behandlingsbiverkningar uppmätta i KN-775-studien. TLV bedömer det fördelaktigt att använda tillståndsspecifika nyttovikter samt att använda livskvalitetsdata uppmätt i studien.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Det är främst läkemedelskostnaderna Keytruda och Lenvima som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Även efterföljande behandling påverkar något, men övriga kostnader som redovisas i detta avsnitt utgör tillsammans en liten del av den totala kostnadsskillnaden.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 13 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 13. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Keytruda	Koncentrat till infusionsvätska	25 mg/ml	1 st (4 ml)	33 519,50 kr
Lenvima	Tablett	10 mg/tablett	30 st	16 180,61 kr
Lenvima	Tablett	4 mg/tablett	30 st	16 179,59 kr
Doxorubicin	Koncentrat till infusionsvätska	2 mg/ml	1 st (100 ml)	557 kr
Doxorubicin	Koncentrat till infusionsvätska	2 mg/ml	1 st (25 ml)	203,50 kr
Doxorubicin	Koncentrat till infusionsvätska	2 mg/ml	1 st (5 ml)	67,50 kr
Paklitaxel	Pulver till infusionsvätska	6mg/ml	1 st (5 ml)	146,25 kr
Paklitaxel	Pulver till infusionsvätska	5,99 mg/ml	1 st (16,7 ml)	386,93 kr
Paklitaxel	Pulver till infusionsvätska	6 mg/ml	1 st (50 ml)	1066,25 kr
*Peglyerat liposomalt doxorubicin	Koncentrat till infusionsvätska	2 mg/ml	1 st (10 ml)	3667,95 kr

*Inkluderat i uppdaterad modell, används i TLV:s grundscenario

Keytruda har ett avtalat pris som skiljer sig från priset ovan. Det avtalade priset omfattas av sekretess. Det innebär att den reella kostnaden för läkemedlet är lägre än vad som redovisas i tabellen ovan. Med anledning av detta presenterar TLV kostnader per vunnen QALY vid olika återbäringsnivåer på läkemedlet (se avsnitt 4.2.4).

För läkemedel vars dosering är beroende av patienters vikt eller kroppsytta är doseringen baserad på medelpatientens storlek enligt KEYNOTE775-studien. Medelpatienten i studien vägde 70,5 kg och hade kroppsytan 1,77 m². Dosintensiteten i KEYNOTE775 uppgick till [---] procent i Keytruda-armen och 88,6 procent i Lenvima-armen. I Lenvima-armen innebär den lägre dosintensiteten relativt måldosen 20 mg per dag att färre tabletter förbrukades.

För TPC-armen är dosintensitet i företagens analys 125 procent för paklitaxel och 150 procent för doxorubicin. Dosintensiteten för PLD antas vara densamma som för doxorubicin och uppgår därmed till 150 procent. Vialkassation är inkluderat i företagens grundscenario. I tabell 14 redovisas läkemedelskostnad per patient och månad i företagens grundscenario.

I den hälsoekonomiska modellen tillämpar företaget en stoppregel för Keytruda vid 24 månader och för doxorubicin vid 6 månader. Det innebär att ingen patient behandlas med Keytruda, doxorubicin eller pegylerat liposomalt doxorubicin längre än 24 respektive 6 månader, oberoende av huruvida patienten har progredierat eller ej.

Tabell 14. Läkemedelskostnad per patient och månad

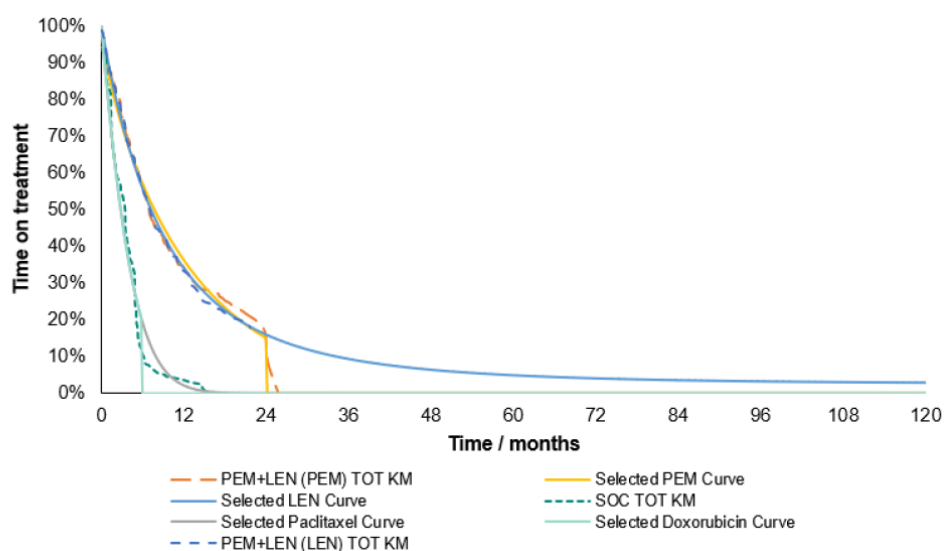
Behandling	Frekvens/dosregim	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och månad
Keytruda + Lenvima				
Keytruda	Var 3:e vecka, maximalt i 24 månader	200 mg	[---] % /KEYNOTE775	[---] kr
Lenvima	Dagligen, till progression	20 mg	88,6%/KEYNOTE775	32 810 kr
TPC				
Doxorubicin	Var 3:e vecka, till progression, maximalt livstidskumulativ dos på 500 mg/m ²	60mg/m ²	150% /KEYNOTE775	657 kr
Paklitaxel	En gång per vecka i 3 veckor under en 4 veckors cykel	80 mg/m ²	125%/KEYNOTE775	697 kr
*Pegylerat liposomalt oxrubicin	Var 4:e vecka, till progression, maximalt livstidskumulativ dos på 500 mg/m ²	40 mg/m ²	150%	14 672 kr

*Inkluderat i uppdaterad modell, används i TLV:s grundscenario

2.2.2 Behandlingslängd

Behandlingsduration i företagens analys utgörs av ToT-kurvor (time on treatment, tid på behandling) baserade på KM-data från KEYNOTE775-studien. Då KM-data för behandlingsduration inte var fullständiga för Lenvima extrapoleras ToT-kurvor över tidshorisonten. Generaliserad gamma var den extrapoleringsfördelning med bäst statistisk passform när företaget identifierade vilken fördelning som hade bäst statistisk passform sett till alla behandlingarnas möjliga extrapoleringar för ToT-kurvorna. ToT-kurvorna extrapolerades sedan individuellt för respektive behandling med fördelningen generaliserad gamma. Företagens extrapolering av ToT-kurvorna framgår i figur 12.

Figur 12. Behandlingslängd



TLV:s diskussion

Läkemedelskostnader

Enligt TLV:s kliniska expert följs behandlingsrekommendationerna för doxorubicin, paklitaxel och PLD i hög utsträckning i Sverige. TLV justerar därför ned den relativa dosintensiteten i TPC-armen till 100 procent för att inte överskatta behandlingskostnaden. TLV undersöker hur en dosintensitet om 150 procent påverkar resultatet i en känslighetsanalys.

Behandlingslängd

Generaliserad gamma har den bästa statistiska passformen för Keytrudas ToT-kurva. Den extrapoleringsfördelning som har bäst statistisk passform för Lenvimas ToT-kurva, Gompertz, innebär en kurva som antar att en högre andel patienter behandlas än som är progressionsfria, vilket troligtvis beror på att 29 procent av patienterna i Keytruda + Lenvima-armen behandlades efter progression i KEYNOTE775-studien. Enligt TLV:s kliniska expert och behandlingsrekommendationer är behandling efter progression inte aktuellt i svensk klinisk praxis. Företagets extrapolering av behandlingens längd med fördelningen generaliserad gamma leder till att ToT-kurvan för Lenvima först ligger över PFS-kurvan för att sedan placeras under PFS-kurvan vid cirka månad 30 för Lenvima. Då behandlingen efter progression kan ha en inverkan på KM-estimatet anser TLV att behandlingens kostnad för tiden på behandling efter progression bör inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. TLV gör därför ingen justering av ToT-kurvan i sitt grundscenario. ToT-kurvornas inverkan på resultatet undersöks i TLV:s känslighetsanalys där PFS-kurvan som proxy för behandlingens längd undersöks.

Enligt TLV:s kliniska expert är följsamheten till behandlingsrekommendationerna stor i Sverige. Stoppregeln företaget implementerat för Keytruda och Doxorubicin tillämpas därför vid 24 respektive 6 månader i TLV:s grundscenario. I TLV:s känslighetsanalys undersöks påverkan av längre behandling på resultatet.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario justeras den relativa dosintensiteten i TPC-armen ned till 100 procent. TLV bedömer företagets valda ToT-kurvor som rimliga.

2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska modellen inkluderas även kostnader för administrering av läkemedel, olika typer av vårdbesök, hemsjukvård, biverkningskostnader samt kostnader för efterföljande behandling. Även en engångskostnad för vård i livets slutskede har inkluderats.

Administreringskostnader

Varje infusion av läkemedel är förknippad med en engångskostnad för administrering om 5 878 kronor. Administreringskostnaden baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2021 (DT016, läkemedelstillförelse, intravenös).

Vårdbesök

Företagets modell inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård, se tabell 15. Antal vårdbesök är baserade på NICE:s TA620 (2020).

Tabell 15. Enhetskostnader för vårdbesök per patient per vecka

Typ av besök	Frekvens	Kostnad per tillfälle	Källa
Läkarbesök, återbesök onkologi	PFS: 0,23 PD: 0,07	3245 kr	Södra sjukvårdsregionen år 2021
Skiktröntgen/Datortomografi	PFS: 0,11 PD: 0,00	2190 kr	Södra sjukvårdsregionen år 2021
Blodprov	PFS: 0,23 PD: 0,00	538 kr	Södra sjukvårdsregionen år 2021
TOTAL KOSTNAD PER VECKA		PFS: 1121,84 kr PD: 223,89 kr	Beräkning

Biverkningskostnader

I modellen inkluderas kostnader för biverkningar av grad 3 och över som rapporterats hos åtminstone tre procent av patienterna i KEYNOTE775-studien. Biverkningskostnaden appliceras som en enhetskostnad per cykel och presenteras i tabell 16.

Tabell 16. Enhetskostnad för biverkningar per cykel

Behandling	Enhetskostnad per cykel	Källa
Keytruda + Lenvima	303,26 kr	KEYNOTE775 & Södra sjukvårdsregionen år 2021

TPC	1 041,35 kr	KEYNOTE775 & Södra sjukvårdsregionen år 2021
-----	-------------	--

Kostnader för efterföljande behandling

I KEYNOTE775 fick 28 procent av patienterna i Keytruda + Lenvima-armen efterföljande behandling. Motsvarande andel i TPC-armen var 48 procent. Alla efterföljande behandlingar som administrerades till mer än 5 procent av patienterna i studien är inkluderade i företagens grundscenario, oavsett behandlingsarm och om behandlingarna används i svensk klinisk praxis. De efterföljande behandlingarna varierade mellan ytterligare platinum-baserad kemo-terapi och taxaner till PD1/PD-L1- och VEGF/VEGFR-hämmare. För de efterföljande behandlingar som ingick som primärbehandling i KEYNOTE775-studien användes dosintensiteten från studien. För resterande behandlingar antogs en relativ dosintensitet på 100 procent. Kostnaden för efterföljande behandling är beräknad utifrån antal veckor patienterna i studien stod på efterföljande behandling, men är applicerad som en engångskostnad vid progression i modellen. I tabell 17 redovisas andelen patienter som fick respektive behandling samt den engångskostnad som företaget beräknat för respektive arm och applicerar för patienter vid progression.

Tabell 17. Efterföljande behandling i företagens grundscenario.

Efterföljande behandling	Andel patienter	
	Initial behandling	
	Keytruda + Lenvima	TPC
Pembrolizumab	3%	23%
Karboplatin	26%	26%
Doxorubicin	50%	9%
Paklitaxel	30%	29%
Bevacizumab	6%	9%
Levantinib	3%	16%
Hormonterapi	22%	28%
TOTAL KOSTNAD	66 033,88 kr	88 966,07 kr

Kostnader för efterföljande hemsjukvård

Företaget antar att 69 procent av patienterna i båda behandlingsarmarna, oberoende av om patienten får efterföljande läkemedelsbehandling eller inte, får hemsjukvård efter progression. Företaget antar att hemsjukvården med sjuksköterska pågår 2 timmar om dagen i 6 veckor. Kostnaden för hemsjukvården är hämtad från Södra sjukvårdsregionens prislista 2021 och uppgår till totalt 85 932 kronor per patient.

Vård i livets slutskede

Företaget antar en engångskostnad om 97 326,87 kronor för vård i livets slutskede och hänvisar till TLV:s utredning av Opdivo och Yervoy (dnr 2406/2016).

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s klinisk expert och det nationella vårdprogrammet är det aktuellt att genomföra test för MSI och MMR-protein för den aktuella patientgruppen inför behandling med Keytruda + Lenvima. I TLV:s grundscenario inkluderas därför kostnader för testning med PCR- och immunhistokemi (IHC). Denna justering har dock liten inverkan på resultatet.

TLV justerar administreringskostnaderna enligt Södra sjukvårdsregionens prislista år 2022.

Företaget antar ett lägre antal vårdbesök för patienter som har progredierat än för patienter som är progressionsfria. Enligt TLV:s kliniska expert kan man förvänta sig något fler vårdbesök hos patienter som har progredierat jämfört med patienter som är progressionsfria. TLV

justerar därför kostnaden för vårdbesök i det progredierade tillståndet till samma frekvens på vårdkontakter, och därav kostnad, som för det progressionsfria tillståndet.

TPC-armens biverkningskostnader är sannolikt något överskattade då PLD har mindre biverkningar än vanligt doxorubicin. TLV undersöker biverkningskostnaders effekt på resultatet i en känslighetsanalys.

I TLV:s grundscenario inkluderas ingen justering av andelarna patienter som får efterföljande behandling i respektive behandlingsarm, då det har en mindre inverkan på resultatet. I TLV:s känslighetsanalyser undersöks en justering om att lika stora andelar i respektive behandlingsarm får efterföljande behandling.

TLV justerar andelen patienter på respektive efterföljande behandling i enlighet med utlåtande från TLV:s kliniska expert, se tabell 18. Detta justeras i TLV:s grundscenario för att kostnadsbilden mer korrekt ska representera svensk klinisk praxis. Denna justering har viss inverkan på resultatet.

Tabell 18. Efterföljande behandling i TLV:s grundscenario.

Efterföljande behandling	Andel patienter	
	Initial behandling	
	Keytruda + Lenvima	TPC
Karboplatin	40% (i kombo med paklitaxel)	0%
Peglyerat Liposomalt Doxorubicin	30%	0%
Paklitaxel	40% (i kombo med Karboplatin)	50%
Hormonterapi	30%	50%
TOTAL KOSTNAD	82 923,23 kr	12 745,20 kr

Företaget antar att 69 procent av alla patienter får efterföljande behandling i form av hemsjukvård oavsett om de får efterföljande läkemedelsbehandling eller inte. Enligt TLV:s kliniska expert ges vård efter progression i Sverige främst i form av specialistvård på sjukhus eller avancerad sjukvård i hemmet. Palliativ vård efter progression pågår livslångt. Tillgängligheten varierar mellan regionerna. TLV gör ingen justering av detta i sitt grundscenario då det har en mindre inverkan på resultatet, men undersöker inverkan av att exkludera hemsjukvård liksom att andelarna som får hemsjukvård motsvarar andelen som inte får efterföljande läkemedelsbehandling i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario inkluderas testkostnaden för MSI och MMR-protein för alla patienter aktuella för behandlingen. TLV justerar även upp administreringskostnaderna för intravenös infusion av läkemedel, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista år 2022. TLV bedömer att frekvensen av vårdbesök inte bör vara lägre i det progredierade tillståndet än i det progressionsfria tillståndet, baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert. TLV justerar andelen patienter som erhåller respektive efterföljande behandling i enlighet med TLV:s kliniska experts utlåtande, för att motsvara svensk klinisk praxis.

3 Resultat

Företaget presenterar ett grundscenari där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 894 000 kronor när kombinationsbehandling med Keytruda + Lenvima jämförs med TPC. Företagets grundscenari presenteras i avsnitt 4.1 och känslighetsanalys presenteras i stycke 4.1.3.

I TLV:s grundscenari används TPC som proxy för PLD i jämförelsearmen, dock används läkemedelskostnaderna för PLD. TLV:s jämförelsealternativ kommer därför att benämnas PLD i det här avsnittet. I TLV:s grundscenari, avsnitt 4.2, uppgår kostnader per QALY till cirka 1,65 miljoner kronor vid jämförelse mot PLD. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.2.3.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Tidshorizonten är 40 år.
- Patienternas medelålder vid behandlingsstart är 63,5 år.
- Effektdata baseras på hela patientpopulationen (ITT-populationen: dMMR och pMMR).
- Jämförelsealternativet utgörs av TPC (doxorubicin och paklitaxel).
- Samtliga behandlingsarmar för PFS och OS extrapoleras med two-piece-metod och log-logistisk extrapoleringsfördelning.
- Tid-till-död-metoden tillämpas för estimering av nyttovikter.
- Efterföljande behandlingar är estimerade enligt KEYNOTE775-studien.
- 150% relativ dosintensitet används för läkemedlen i TPC-armen.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 894 000 kronor vid behandling med Keytruda och Lenvima när jämförelsealternativet utgörs av TPC. Resultaten återfinns i tabell 19. Skillnader i kostnader uppgår till cirka 1,27 miljoner kronor och antalet vunna QALYs är 1,42.

Tabell 19. Resultat i företagets grundscenari

	Keytruda + Lenvima	TPC	Skillnad
Läkemedelskostnader (PFS & PD)	1 248 847 kr	5 509 kr	1 243 338 kr
Övriga kostnader	329 061 kr	299 742 kr	29 319 kr
Kostnader totalt	1 577 908 kr	305 251 kr	1 272 657 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,17	0,53	0,64
Totala levnadsår (odiskonterade)	3,89	1,93	1,96
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,78	1,36	1,42
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			893 597 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser omfattar de tio parametrar som har störst inverkan på kostnadseffektiviteten enligt företaget. De undersöker övre och lägre rimliga värden för dessa

variabler, vilka presenteras i tabell 20. Enligt känslighetsanalyserna är resultatet robust och det enda som påverkar resultatet nämnvärt är relativ dosintensitet för Keytruda.

Tabell 20. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY
Företagets grundscenario (Konfidensintervall, procent)		893 597 kr
Relativ dosintensitet: Keytruda	0,73 (73%)	748 308 kr
	1,09 (109%)	1 021 797 kr
Efterföljande behandling TPC – andel kemoterapi	0,39 (39%)	892 261 kr
	0,57 (57%)	877 791 kr
Hemsjukvård – andel i TPC-armen	0,55 (55%)	892 474 kr
	0,81 (81%)	878 455 kr
Medianålder	62,88 år	879 509 kr
	64,12 år	891 130 kr
Vårdkostnader och resursförbrukning: kostnad för läkarbesök	2640 kr	879 765 kr
	3911 kr	890 877 kr
Relativ dosintensitet: Doxorubicin	1,21 (121%)	889 901 kr
	1,79 (179%)	880 204 kr
Hemsjukvård – Keytruda + Lenvima-armen	0,55 (55%)	880 076 kr
	0,81 (81%)	889 476 kr
Livskvalitet – tid till död-metoden – dag 30–89 i Keytruda + Lenvima-armen	0,55	888 949 kr
	0,64	881 250 kr
Relativ dosintensitet: Paklitakel	1,01 (101%)	888 669 kr
	1,49 (149%)	881 435 kr
Livskvalitet – tid till död-metoden – dag <30 i Keytruda + Lenvima-armen	0,36	888 621 kr
	0,52	881 438 kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- I likhet med företaget utgörs effekten i jämförelsearmen av TPC, dock bedömer TLV att TPC utgör en proxy för effekten av PLD, vilket TLV bedömer som relevant jämförelsealternativ.
- Kostnaderna i jämförelsearmen utgörs till 100 procent av PLD.
- Relativ dosintensitet antas vara 100 procent för läkemedel i jämförelsearmen.
- Patienternas medelålder vid behandlingsstart är 69 år.
- OS-kurvorna extrapoleras med one-piece-metod.
- Keytruda + Lenvima-armens OS-kurva extrapoleras med lognormal extrapoleringsfördelning och jämförelsearmens OS-kurva med log-logistisk extrapoleringsfördelning.
- Tillståndsspecifika nyttovikter tillämpas, med avdrag för behandlingsspecifika nyttoförluster av biverkningar uppmätt i KN775-studien.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 1,65 miljoner kronor vid behandling med Keytruda och Lenvima när jämförelsealternativet utgörs av PLD. Resultaten återfinns i tabell 21. Skillnader i kostnader uppgår till 1,3 miljoner kronor och antalet vunna QALYs är 0,8.

Tabell 21. Resultat i TLV:s grundscenari

	Keytruda + Lenvima	Jämförelsearmen	Skillnad
Läkemedelskostnader (PFS & PD)	1 248 847 kr	56 766 kr	1 192 081 kr
Övriga kostnader	396 326 kr	278 265 kr	118 061 kr
Kostnader totalt	1 645 173 kr	335 031 kr	1 310 142 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)			
	1,16	0,53	0,63
Totala levnadsår (odiskonterade)			
	2,75	1,52	1,23
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)			
	1,82	1,02	0,8
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			1 646 680 kr

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerhet, vilka framgår i tabell 22. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är:

- Extrapoleringsfördelning för OS
- Tidshorisonten

I känslighetsanalyserna varierar TLV valet av extrapoleringsfördelning för OS-kurvorna med de övriga fördelningarna som hade god statistisk passform samt undersöker effekten av att anta samma risk för att avlida i båda behandlingsarmarna efter tre år ($HR_{OS}=1$). Resultatet av att behålla företagets valda extrapoleringsmetod och fördelning, samt därtill tillämpa $HR=1$ från år 3, ger ett resultat i linje med TLV:s grundscenari. Då TLV:s kliniska expert bedömde extrapoleringen enligt företagets modellering av OS samt med $HR=1$ vid år 3 som rimlig är TLV:s bedömning att kombinationen av $HR=1$ vid år 3 och TLV:s grundscenari bör anses konservativt.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 1,43 och 2,1 miljoner kronor vid jämförelse med PLD.

Tabell 22. TLV:s känslighetsanalyser

	Grundscenari	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad (SEK)	Skillnad i QALY	ICER (SEK)
Grundscenari			1 310 142 kr	0,80	1 646 680 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	40 år	10 år	1 294 214 kr	0,67	1 927 813 kr
		20 år	1 307 393 kr	0,77	1 687 843 kr
		30 år	1 310 039 kr	0,80	1 647 321 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	1 342 939 kr	0,94	1 432 537 kr
		5%	1 291 870 kr	0,72	1 784 159 kr
Ålder	69 år	71,5 (+2,5 år)	1 309 654 kr	0,76	1 723 940 kr
		66,5 år (-2,5 år)	1 310 520 kr	0,82	1 604 007 kr
		63,5 år (-5,5 år)	1 310 870 kr	0,85	1 535 773 kr
Relativ dosintensitet TPC-armen	100%	Företagets grundscenari: 150% (doxorubicin)	1 284 247 kr	0,80	1 614 133 kr
Relativ dosintensitet Keytruda	[---] %	[---] % (-[---]%)	1 256 368 kr	0,80	1 579 093 kr
		[---] % (+[---]%)	1 365 908 kr	0,80	1 716 770 kr

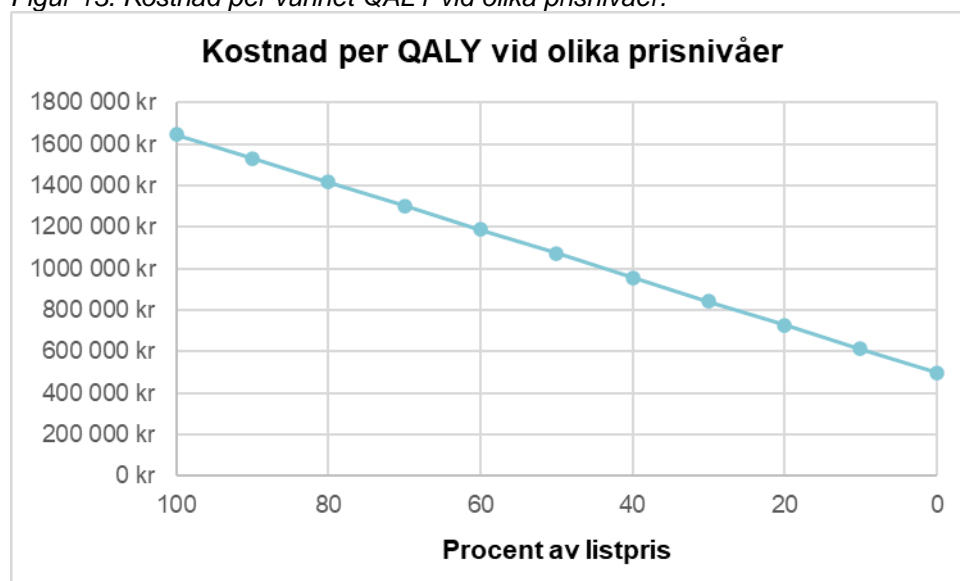
Relativ dosintensitet Lenvima	Kostnaden baserad på mindre antal förbrukade tabletter, enligt KN775-studien	Kostnaden baserad på kostnaden för måldosen multiplicerat med RDI (88,6%)	1 340 615 kr	0,80	1 684 979 kr
Relativ effekt					
OS extrapolering	One-piece-metod, K+L: lognormal, TPC: log-logistisk	Företagets modellering av OS (two-piece-metod, log-logistisk) samt HR=1 år 3	1 310 804 kr	0,78	1 676 118 kr
		TLV:s grundscenario och HR=1 år 3	1 291 817 kr	0,61	2 116 983 kr
		One-piece-metod, lognormal fördelning i båda armarna	1 311 673 kr	0,81	1 626 715 kr
		One-piece-metod, loglogistisk fördelning i båda armarna	1 301 318 kr	0,71	1 825 685 kr
PFS extrapolering	Two-piece-metod, log-logistisk	One-piece- loglogistisk	1 307 723 kr	0,80	1 641 077 kr
		One-piece- lognormal	1 305 393 kr	0,80	1 639 505 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd	TTD: Generaliserad gamma	PFS som estimat för behandlingslängd	1 361 722 kr	0,80	1 711 611 kr
	Stoppregel månad 24 Keytruda	Stoppregel månad 28 Keytruda	1 359 823 kr	0,80	1 709 125 kr
	Stoppregel månad 6 doxorubicin	Stoppregel månad 10 doxorubicin	1 297 064 kr	0,80	1 629 267 kr
Kostnader					
Kostnader för biverkningar	Inkluderat	K+L-armen exkluderad	1 310 142 kr	0,80	1 629 316 kr
		TPC-armen exkluderad	1 310 142 kr	0,79	1 653 736 kr
Andelen patienter som får efterföljande behandling	Keytruda+Lenvima: 28% TPC: 48%	48% i båda armarna	1 317 597 kr	0,80	1 656 049 kr
Andelen patienter som får hemsjukvård	69% i båda armarna	0% i båda armarna	1 330 448 kr	0,80	1 672 201 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttovikter	Tillståndsspecifika nyttovikter med nyttoförlust av biverkningar	Företagets grundscenario: Tid till död-metoden	1 310 142 kr	0,86	1 519 225 kr
Nyttoförlust av biverkningar uppmätt i KN775	Inkluderat	Keytruda + Lenvima-armen exkluderad	1 310 142 kr	0,80	1 629 316 kr
Nyttoförlust av biverkningar uppmätt i KN775	Inkluderat	TPC-armen exkluderad	1 310 142 kr	0,79	1 653 736 kr

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 13 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Keytruda. Varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per QALY för Keytruda med 114 821 kronor. Även om Keytruda skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka

500 000 kronor per QALY vilket beror på att övriga vårdkostnader samt kostnaden för Lenvima finns kvar även när läkemedlet Keytruda inte kostar något.

Figur 13. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer.



3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög.

I den hälsoekonomiska utvärderingen används den kliniska effekten av TPC som proxy för effekten av PLD, vilket innebär en osäkerhet.

Tidshorizonten och valet av extrapoleringsfördelning för OS har en stor påverkan på resultatet, till följd av att en andel av QALY-vinsten sker när uppmätt data saknas. Den långsiktiga behandlingseffekten av Keytruda +Lenvima är i nuläget okänd. Utifrån rådande kunskapsläge är varken TLV:s eller företagets antaganden kring detta möjliga att validera med externa data.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [---] patienter per år kan vara aktuella för behandling med denna kombination. Förväntad omsättning framgår inte i företagets underlag.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Effekt och säkerhet av pembrolizumab+lenvatinib har utvärderats i en pågående, öppen, multicenter, randomiserad, fas-III studie (KEYNOTE-775). Baserat på studieresultaten bedömer TLV att det föreligger en behandlingsfördel för pembrolizumab+lenvatinib jämfört med prövarens val av behandling (TPC), bestående av doxorubicin eller paklitaxel, för patientpopulationen som ingick i studien. Behandlingseffekten var något bättre för den totala patientpopulationen (pMMR+dMMR) jämfört med patienter med fungerande MMR (pMMR).

Eftersom studiepopulationen i KEYNOTE-775 är yngre, har ett bättre allmäntillstånd samt färre samtida sjukdomar jämfört med svenska patienter aktuella för behandling med pembrolizumab+lenvatinib är överförbarheten av studiens effektresultat till en svensk patientpopulation förknippad med osäkerheter.

TLV bedömer att en kombination av karboplatin och paklitaxel (KarPak) är det relevanta jämförelsealternativet till pembrolizumab+lenvatinib. Enligt aktuellt vårdprogram rekommenderas KarPak i första linjen samt för återbehandling om det gått minst sex månader mellan behandlingarna, vilket TLV:s anlitate expert bedömer gäller för flertalet patienter. För en andel

patienter, som inte är aktuella för KarPak, bedömer TLV att pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är det relevanta jämförelsealternativet. För patienter med defekt mismatch reparationssystem (dMMR) bedömer TLV att dostarlimab (Jemperli) är det relevanta behandlingsalternativet.

TLV har efterfrågat jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib med KarPak, PLD och Jemperli. Företaget anser att KarPak inte är ett relevant jämförelsealternativ till pembrolizumab+lenvatinib, samt anger att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse mot KarPak. Avseende Jemperli anser företaget att det redan finns andra behandlingsalternativ för avsedd patientpopulation varför företaget har valt att inte komma in med en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot Jemperli. Vidare menar företaget att det saknas relevanta studier som möjliggör en jämförelse av pembrolizumab+lenvatinib mot PLD. Då TLV bedömer att den kliniska effekten från jämförelsearmen i KEYNOTE-775 (TPC) och PLD är snarlik har TLV accepterat företagets analys, men det medför en osäkerhet gällande den relativa effekten. Analyser visar även på något sämre klinisk effekt för pMMR-populationen än hela patientpopulationen (dMMR och pMMR).

I TLV:s grundscenario justeras bland annat kostnaderna i jämförelsearmen till att motsvara kostnaderna för PLD, patienternas medelålder höjs från 63,5 till 69 år och OS-kurvorna extrapoleras med one-piece-metod. Efter ett antal justeringar uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,65 miljoner kronor jämfört med PLD.

Osäkerheten i resultaten bedöms vara hög och beror främst på att tidshorisonten och val av extrapoleringsfördelning för OS har relativt stor inverkan på resultatet, då en andel av QALY-vinsten uppstår efter studietiden när behandlingseffekten är osäker. Utifrån rådande kunskapsläge är varken TLV:s eller företagets antaganden kring detta möjliga att validera med externa data.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY från 1,43 till 2,1 miljoner kronor, men merparten av känslighetsanalyserna ligger kring TLV:s grundscenario. I analysen där kostnaden per vunnet QALY uppgår till 2,1 miljoner kronor får justeringen av OS anses vara konservativ beaktat utlåtande från TLV:s kliniska expert. En justering som TLV gör i sitt grundscenario, som skiljer sig från företagets analys, är att TLV extrapolerar OS med one-piece metod. Företaget har kommit med invändningar mot detta. I en av känslighetsanalyserna accepterar TLV företagets extrapolering av OS (two-piece-metod) men med undantaget att TLV sätter HR=1 vid år 3. Då blir kostnaden per vunnet QALY cirka 1,68 miljoner kronor, vilket är i nivå med TLV:s grundscenario.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den norska HTA-myndigheten Statens legemiddelverk noterar i sin utvärdering av pembrolizumab (Keytruda) i kombination med lenvatinib (Lenvima) att OS och PFS i KEYNOTE-775 hade en tillräcklig mognad för att användas som grund för en hälsoekonomisk utvärdering. Den största osäkerheten i utvärderingen antogs vara överförbarheten av KEYNOTE-775 till en norsk patientpopulation då standardbehandlingen i Norge bestående av KarPak skiljer sig från den behandling som erhöles i KEYNOTE-775. Baserat på dessa skillnader poängterar myndigheten att effektresultaten för kontrollarmen i den hälsoekonomiska utvärderingen kan vara något underestimerade än vad som kan förväntas för en norsk patientpopulation, varför också kostnaden per QALY också kan vara underestimerade. Myndigheten anger att det finns utmaningar med att skatta nyttan med behandlingen över tid, då långtidsöverlevnadsdata saknas för aktuell patientpopulation [13].

Den Kanadensiska HTA-myndigheten CADTH rekommenderar användning av Keytruda i kombination med Lenvima endast för pMMR-patienter med spridd endometrie cancer och som har progredierat på en tidigare platinumbaserad kemoterapi. Myndigheten anser att Keytruda i kombination med Lenvima inte är kostnadseffektiv till listpris jämfört med prövarens val av kemoterapi. Myndigheten noterar att långtids extrapoleringar av OS och PFS är mest troligt överestimerade. Ingen jämförelse gjordes mot KarPak varför myndigheten konstaterar att kostnadseffektiviteten av pembrolizumab+lenvima jämfört med KarPak är okänd [14].

Den Skottiska HTA-myndigheten, Scottish Medicines Consortium (SMC) rekommenderar användning av Keytruda i kombination med lenvatinib med restriktion, användningen begränsas till max två år [15].

5 Referenser

- [1] Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Livmoderkroppscancer (endometrie-/corpuscancer)," 2021-06-15, [online]. Available: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderkropp/vardprogram/>
- [2] Fass.se. "Keytruda Produktresumé." available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20191015000025&docType=6&scrollPosition=591.7355346679688#incompatibilities> (accessed 2021-06-09, 2021).
- [3] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). "Hälsoekonomisk bedömning av Jemperli vid endometriecancer.", available: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2022-02-11-halsoekonomisk-bedomning-av-jemperli-vid-endometriecancer.html>
- [4] Regionernas Samverkansmodell för Läkemedel. "Jemperli (dostarlimab) för behandling av avancerad endometriecancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-08-26." Janusinfo Region Stockholm. Available: [https://janusinfo.se/download/18.7f12adf0182d063263740680/1661502307278/Jemperli-\(dostarlimab\)-endometriecancer-220826.pdf](https://janusinfo.se/download/18.7f12adf0182d063263740680/1661502307278/Jemperli-(dostarlimab)-endometriecancer-220826.pdf) (accessed 2022-08-30, 2022).
- [5] National Institute of Health (NIH). "Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775])." Available: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517449?term=pembrolizumab+%2B+lenvatinib&cond=endometrial&draw=2&rank=4> (accessed 2022-11-23, 2022).
- [6] EMA, "Keytruda- CHMP Assessment report EMA/617606/2021," 2021. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [7] V. Makker *et al.*, "Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 5, pp. 437-448, 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2108330.
- [8] A. Oaknin *et al.*, "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 33, no. 9, pp. 860-877, Sep 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- [9] S. M. Rafiyath, M. Rasul, B. Lee, G. Wei, G. Lamba, and D. Liu, "Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis," (in eng), *Exp Hematol Oncol*, vol. 1, no. 1, p. 10, Apr 23 2012, doi: 10.1186/2162-3619-1-10.
- [10] V. Makker *et al.*, "Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 38, no. 26, pp. 2981-2992, Sep 10 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02627.
- [11] N. R. Latimer, "Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide," *Medical Decision Making*, vol. 33, no. 6, pp. 743-754, 2013/08/01 2013, doi: 10.1177/0272989X12472398.
- [12] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [13] Statens legemiddelverk, "Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling. Vurdering av innsendt dokumentasjon. ," 2022-07-08 2022. [Online]. Available: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_080_lenvatinib+pembrolizu

- [mab Lenvima+Keytruda %20endrometriekreft-subgruppe%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20oversjon.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PCo288%20Keytruda%20and%20Lenvima%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf)
- [14] CADTH, "CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda) in Combination With Lenvatinib (Lenvima)," *Canadian Journal of Health Technologies*, vol. 2, no. 9, 2022. [Online]. Available: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PCo288%20Keytruda%20and%20Lenvima%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>.
- [15] The Scottish Medicines Consortium (SMC), "Pembrolizumab 25mg/ml concentrate for solution for infusion (Keytruda), SMC2474," in "SMC advice on new medicines," 2022. Accessed: 2022-12-20. [Online]. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7140/pembrolizumab-keytruda-ec-final-sept-2022-amended-051022-for-website.pdf>