

Underlag för beslut i landstingen

Imfinzi (durvalumab)

Koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Imfinzi som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 procent av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT)

Datum för expediering av underlag: 2018-11-06

Klinikläkemedelsuppdraget

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

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Emrooz (medicinsk utredare) och Stefan Odeberg (senior hälsoekonom)

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

Företag: Astra Zeneca AB

Diarienummer: 1219/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Imfinzi innehåller den aktiva substansen durvalumab.
- Imfinzi som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 procent av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).
- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet NSCLC i stadium III som mycket hög, eftersom tillståndet i de allra flesta fall innebär en mycket förkortad livslängd.
- TLV bedömer att ingen aktiv behandling är relevant jämförelsealternativ till Imfinzi i den aktuella indikationen.
- Effekt och säkerhet av Imfinzi i stadium III NSCLC utvärderades i den dubbelblindade, randomiserade fas III-studien PACIFIC. Studien visade en statistiskt signifikant fördel för Imfinzi jämfört med placebo avseende total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS).
- För patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 procent var median PFS för Imfinzigruppen 17,8 månader jämfört med 5,6 månader för placebogruppen, hasardkvot (HR) = 0,46 (95 % KI: 0,33-0,64). Median OS uppnåddes inte i Imfinzigruppen och var 29,1 månader i placebogruppen, HR 0,53 (95 % KI: 0,36-0,77).
- Imfinzi har i nuläget inget upphandlat pris. Företagets kostnadsberäkning för Imfinzi baseras på att den rekommenderade dosen om 10 mg/kg används och att patienterna väger som i PACIFIC, dvs i genomsnitt 71 kg. Kostnadsberäkningen baseras vidare på företagets angivna pris som uppgår till 29 476 kronor för en förpackning om 10 ml och 7 074 kronor för en förpackning om 2,4 ml. Baserat på detta blir läkemedelskostnaden för Imfinzi 96 000 kronor per månad. Den genomsnittliga behandlingens längden i PACIFIC var cirka 8 månader. TLV bedömer att läkemedelskostnaden kan vara högre. Därutöver tillkommer kostnader för administrering av Imfinzi.
- Företaget presenterar en kostnadseffektivitetsmodell för Imfinzi jämfört med ingen behandling för den aktuella patientgruppen baserat på patientpopulationerna i PACIFIC. Modellen fångar utfallsmåtten PFS och OS. På grund av relativt kort studietid extrapoleras båda dessa utfallsmått över modellens tidshorisont.
- I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) 600 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario är 850 000 kronor. Skillnaden jämfört med företagets scenario är främst att TLV i frånvaro av data är mer försiktigt kring antaganden om framtida effekt efter studiens slut. I TLV:s scenario uppgår antalet vunna odiskonterade levnadsår till 1,6 jämfört med 2,2 i företagets grundscenario.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög, eftersom en betydande andel av patienterna inte hade progredierat eller avlidit inom studiens ram.

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	Lungcancer	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	8
2.1	Effektmått	8
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	10
3	Resultat	13
3.1	Företagets grundscenario.....	13
3.2	TLV:s grundscenario	14
3.3	Budgetpåverkan.....	16
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	16
5	Den etiska plattformen.....	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Lungcancer¹

Lungcancer är den fjärde vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor. Sjukdomen orsakade 3 600 dödsfall i Sverige under 2015. Prognosen vid lungcancer är generellt dålig med en förväntad relativ 5-årsöverlevnad efter diagnos på ca 16,5 procent i Sverige. Såväl i Sverige som i större delen av övriga västvärlden är lungcancer den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantagna. Incidensen av lungcancer ökar med stigande ålder. Medianålder vid insjuknande är kring 69 år.

Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens så kallade performance status. Även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse.

Lokalt avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) definieras som kliniskt tumörstadium III. Gruppen utgör knappt 30 procent av patienter med nydiagnostiserad lungcancer och drabbar ca 900 patienter årligen i Sverige. Patienterna i stadium III utgör en heterogen grupp, alltifrån små primärtumörer (T₁) och mediastinal² lymfkörtelmetastasering (N₂) till patienter med avancerade primärtumörer (T₃-T₄) där lymfkörtelengagemanget inte nödvändigtvis behöver vara utbrett.

1.2 Läkemedlet

Imfinzi innehåller den aktiva substansen durvalumab. Läkemedlet fick centralt godkännande från europeiska kommissionen den 21 september 2018.

1.2.1 Indikation

Imfinzi som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 procent av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

1.2.2 Verkningsmekanism

Durvalumab är en hämmare av proteinet programmerad celledöd ligand 1 (PD-L1). Uttryck av PD-L1 är ett adaptivt immunsvaret som hjälper tumörer att undvika upptäckt och eliminering av immunsystemet. PD-L1 kan induceras av inflammatoriska signaler (t.ex. IFN-gamma) och blockerar T-cellers funktion och aktivering. Genom att binda till dess receptorer reducerar PD-L1 cytotoxisk T-cellsaktivitet, proliferation och cytokinproduktion.

Durvalumab är en helt human, immunglobulin G1-kappa (IgG1 κ) monoklonal antikropp som selektivt blockerar interaktionen mellan PD-L1 och PD-1 respektive CD80 (B7.1) vilket leder till ökad T-cellsaktivering, förstärkt antitumörimmunsvaret och ökad tumörcelldöd som följd.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter med lokalt avancerad NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttryck av PD-L1 som bekräftats med en validerad analysmetod.

¹ Regionala Cancercentrum i samverkan. Lungcancer Nationellt Vårdprogram 2018.

² Utrymmet mellan lungorna.

Rekommenderad dos av Imfinzi är 10 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 60 minuter varannan vecka, fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller i högst 12 månader. Det rekommenderas att man fortsätter med behandlingen hos kliniskt stabila patienter med begynnande tecken på sjukdomsprogression tills sjukdomsprogression är bekräftad.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från nationella vårdprogrammet för lungcancer.

Behandlingsriktlinjer för stadium III NSCLC består av kurativt syftande behandling eller i enstaka fall kirurgi. Förstahandsval av kurativt syftande behandling är radiokemoterapi som erbjuds idag till knappt hälften av patienterna. Patienter med utbredd lokalt avancerad NSCLC där radiokemoterapi inte kan ges på grund av stora behandlingsvolymerna erbjuds palliativ behandling.

Radiokemoterapi bestående av konkromittant (samtidig) kemoterapibehandling och strålbehandling med stråldoser överstigande 60 Gy är en väl underbyggd behandlingsprincip vid stadium III NSCLC. Enligt vårdprogrammet är dock behovet stort av ytterligare kliniska studier för att besvara grundläggande frågor om stråldoser, fraktioneringsmönster och val av cytostatikaregim.

Med stöd av befintlig vetenskaplig dokumentation och svensk klinisk erfarenhet rekommenderas enligt vårdprogrammet:

- Strålbehandling mot känd tumörutbredning.
- Konventionellt fraktionerad strålbehandling med 2 Gy dagligen till en slutdos om 68-70 Gy.
- Konkromittant cytostatikabehandling med cisplatin i kombination med vinorelbin eller docetaxel doserat som maximalt tolererad dos givet var tredje vecka. Lämpligen ges en cykel innan start av radioterapi och två cykler under pågående strålbehandling.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger "best supportive care, (BSC)", det vill säga ingen (aktiv) behandling som jämförelsealternativ till Imfinzi. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att BSC är standardprocedur efter radiokemoterapi och pågår tills dess att sjukdomen progredierat varvid patienter blir lämpliga för vidare behandling i senare linjer. BSC utgör kontrollarmen i den pivotala studien för durvalumab, PACIFIC.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert ges idag ingen ytterligare behandling efter avslutad radiokemoterapi. Patienten följs med CT (datortomografi)-kontroller och kan vid progress och/eller recidiv erbjudas immunterapi, förnyad cytostatika, målriktad terapi eller ingen läkemedelsbehandling alls, vilket styrs av recidivmönster, tumör genetisk profil, PD-L1-uttryck, allmäntillstånd och samsjuklighet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att ingen behandling är relevant som jämförelsealternativ till Imfinzi i den aktuella indikationen. Valet av jämförelsealternativ stöds av vårdprogrammet samt TLV:s kliniska expert.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet icke-småcellig lungcancer i stadium III som mycket hög, eftersom tillståndet i de allra flesta fall innebär en mycket förkortad livslängd med försämrad livskvalitet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod

Effekt och säkerhet av durvalumab har studerats i den internationella, randomiserade, dubbelblindade, fas III-studien PACIFIC³. Patienter som ingick i studien var 18 år eller äldre, hade WHO⁴ performance status på 0-1 och en förväntad livslängd på 12 veckor eller längre. De hade histologiskt eller cytologiskt dokumenterad stadium III, lokalt avancerad, inoperabel NSCLC enligt Staging Manual in Thoracic Oncology, version 7⁵. Patienter hade fått två eller fler cykler (definierad enligt lokal praxis) av platinabaserade kemoterapier innehållande etoposid, vinblastin, vinorelbin, en taxan (paklitaxel eller docetaxel), eller pemetrexed. Samtidigt gavs strålbehandling till en slutdos av 54 till 66 Gy. Patienterna skulle inte ha progredierat efter den initiala RCT-behandlingen och skulle ha slutfört den sista stråldosen inom 1 till 14 dagar före randomisering. Efter en protokolländring justerades detta kriterium till 1 till 42 dagar före randomisering. Patienter inkluderades i studien oberoende av PD-L1-uttryck.

Exklusionskriterier bestod av tidigare användning av hämmare av PD-1 eller PDL-1, behandling med immunterapi eller deltagande i andra kliniska studier inom 4 veckor före första dosen (6 veckor för monoklonala antikroppar), aktiv eller tidigare autoimmun sjukdom (inom de senaste 2 åren) eller tidigare primär immunbrist, bevis för okontrollerad, samtidig sjukdom eller pågående eller aktiva infektioner, kvarstående biverkningar av grad 2 eller högre (enligt de vanliga kriterierna för biverkningar CTCAE) inklusive grad 2 eller högre pneumonit från tidigare radiokemoterapi.

Patienterna stratifierades vid randomiseringen efter ålder (<65 vs ≥65 år), kön och rökningshistorik (nuvarande eller tidigare rökare vs aldrig rökt).

Totalt randomiserades 713 patienter till att få intravenöst durvalumab (10 mg/kg kroppsvikt) eller placebo (2:1, durvalumab: placebo) varannan vecka som konsolideringsbehandling⁶ efter radiokemoterapi i upp till 12 månader.

Patient- och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var välbalanserad mellan de två grupperna. Medianåldern var 64 år, majoriteten var män (70,1 procent), andel rökare var 91,0 procent, 45,7 procent hade skivepitelcancer. Fördelningen av patienter med tidigare behandling med kemoterapi och svaret på tidigare radiokemoterapi var också välbalanserad mellan grupperna. Ett PD-L1-uttryck på ≥ 25 procent av tumörcellerna förekom hos 22,3 procent av patienterna (24,2 procent i durvalumabgruppen och 18,6 procent i placebogruppen) och PD-L1-uttryck på ≤ 25 procent av tumörcellerna detekterades hos 41,0 procent av patienterna (39,3 procent i durvalumabgruppen och 44,3 procent i placebogruppen); 36,7

³ Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D. *et al.* "Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 1919-29, Sep 10 2017.

⁴ World Health Organization performance status på en 5-punktsskala i vilken högre siffror indikerar större funktionshinder.

⁵ Av International Association for the Study of Lung Cancer.

⁶ Behandling som ges efter det att canceren har försvunnit efter den inledande behandlingen. Konsolideringsterapi används för att döda eventuella cancerceller som kan vara kvar i kroppen. Det kan innefatta strålbehandling, stamcellstransplantation eller behandling med droger som dödar cancerceller.

procent av patienterna i båda grupperna hade okänd PD-L1-status. EGFR-mutationer observerades hos 6,0 procent av patienterna (6,1 procent i durvalumabgruppen och 5,9 procent i placebogruppen), medan 67,3 procent av patienternas tumörer var EGFR-mutationnegativa eller vildtyp (66,2 procent i durvalumabgruppen och 69,6 procent i placebogruppen). Inga statistiskt signifikanta mellangruppskillnader noterades i PD-L1-uttryck eller EGFR-mutationsstatus.

Administrering av durvalumab påbörjades på dag 1 och avbröts vid sjukdomsprogression, initiering av alternativ cancerbehandling, oacceptabla biverkningar, eller återkallande av samtycke. Om patienternas sjukdom var kontrollerad efter de initiala 12 månaderna kunde de åter behandlas med durvalumab om sjukdomen senare progredierade under uppföljningstiden. Patienterna i PACIFIC behandlades i genomsnitt i cirka 8 månader.

De primära effektmått bestod av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST⁷ version 1.1 och total överlevnad (OS). De sekundära effektmått var andel patienter som levde utan sjukdomsprogression vid 12 och 18 månader, objektiv responsfrekvens (ORR, objective response rate), responsduration, tiden till död eller fjärrmetastaser (samtliga bedömda genom oberoende centrala granskning blindade avseende behandlingsarm, BICR⁸), OS vid 24 månader, säkerhet samt hälsorelaterad livskvalitet. Även PFS₂ definierad enligt lokal klinisk praxis utgjorde ett sekundärt effektmått.

Effekten bedömdes radiologiskt var åttonde vecka under de första 12 månaderna och därefter var 12:e vecka.

Inklusion till studien begränsades inte av nivån för PD-L1-uttryck och testning för PD-L1 var därför frivillig.

Resultat

Vid tiden för data cutoff för den första interimanalysen (februari 2017) hade 371 av 713 patienter sjukdomsprogression (214 i durvalumabgruppen och 157 i placebogruppen). Median uppföljningstid var 14,5 månader (0,2-29,9 månader). Antal infusioner var 20 (1-27) i median i durvalumabgruppen och 14 (1-26) i placebogruppen. Vid cutoff stod 6,3 procent respektive 5,1 procent av patienterna fortfarande på studieläkemedlet.

Progressionsfri överlevnad

PFS definierades som tiden från randomisering (upp till 6 veckor efter radiokemoterapi) till tiden för den första dokumenterade händelsen för progression eller död och bedömdes enligt RECIST version 1.1.

I ITT-populationen var median-PFS 16,8 månader (95% KI; 13,0- 18,1) med durvalumab vs 5,6 månader (95% KI; 4,6- 7,8) med placebo (HR: 0,52; 95% KI; 0,42-0,65; P<0.001).

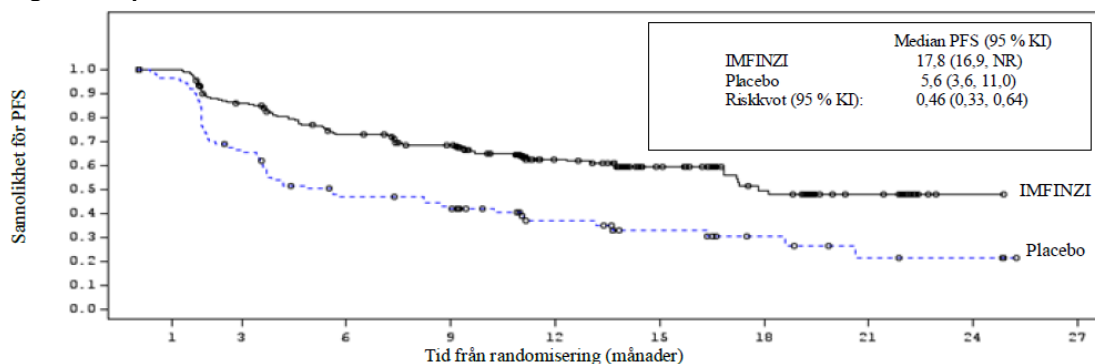
PFS-resultatet var konsekvent över alla prespecificerade subgrupper som var definierade enligt de patientdemografiska egenskaperna. En retrospektiv analys av PFS vid PD-L1-uttryck > 1 procent gjordes av BICR. Totalt fanns information om PD-L1-uttryck tillgängligt för 451 patienter (63 procent). Av dessa hade 148 patienter PD-L1-uttryck under 1 procent och 303 patienter hade ett uttryck på över 1 procent.

För patienter med PD-L1-uttryck \geq 1 procent var median PFS för durvalumabgruppen 17,8 månader jämfört med 5,6 månader för placebogruppen (HR=0,46; 95% KI; 0,33-0,64), Figur 1. För patienter med PD-L1-uttryck < 1 procent var median PFS för durvalumabgruppen 10,7 månader jämfört med 5,6 månader för placebogruppen (HR= 0,73; 95% KI; 0,48-1,11).

⁷ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

⁸ Blinded Independent Central Review.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för PFS för PD-L1 TC \geq 1 %



Antal patienter med risk										
Månad	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

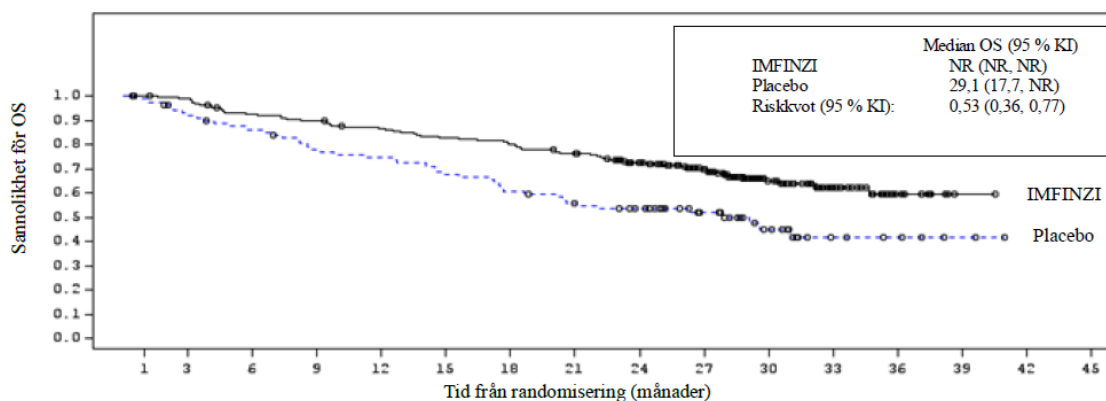
PFS2, progressionsfri överlevnad på nästa efterföljande behandling som var ett av sekundära effektmåten, definierades som tiden från randomisering till andra sjukdomsprogression eller död och bedömdes av prövaren. Median PFS2 för ITT-populationen var 28,3 månader för durvalumabgruppen jämfört med 17,1 månader för placebogruppen (HR= 0,58, 95% KI: 0,46-0,73, P< 0,0001).

Totalöverlevnad

OS definierades som tiden från randomisering till tiden för död oavsett orsak. Median uppföljningstid vid OS-analysen var 25,2 månader⁹. I ITT-populationen hade median-OS inte nåtts i durvalumabarmen medan den var 28,7 månader i placeboarmen. Vid 24-månaders uppföljning var OS 66,3 procent samt 55,6 procent (HR: 0,68, 95% KI: 0,53-0,87) för durvalumabarmen respektive placeboarmen.

I subgruppen PD-L1 \geq 1 procent uppnåddes inte median OS i durvalumabgruppen medan den var 29,1 månader i placeboarmen (HR=0,53; 95% KI; 0,36-0,77) (Figur 2).

Figur 2. OS i subgruppen PD-L1 \geq 1 %, data cutoff mars 2018



Antal patienter med risk																
Månad	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0

Sekundära effektmåten avseende PFS och OS vid specificerade tidpunkter samt PFS2 presenteras i tabell 1.

⁹ OS-analysen gjordes ca 13 månader efter den primära analysen av PFS.

Tabell 1. Effektergebnat för ITT-populationen i PACIFIC-studien

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Antal dödsfall (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
Median (månader) (95 % KI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2-sidigt p-värde	0,00251	
OS vid 24 månader (%) (95 % KI)	66,3 % (61,7 %, 70,4 %)	55,6 % (48,9 %, 61,3 %)
p-värde	0,005	
PFS		
Antal händelser (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)
Median för PFS (månader) (95 % KI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95 % KI)	0,52 (0,42; 0,65)	
p-värde	p < 0,0001	
PFS vid 12 månader (%) (95 % KI)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)
PFS vid 18 månader (%) (95 % KI)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)
PFS2		
Median PFS2 ^b (månader) (95 % KI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	
p-värde	p < 0,0001	

^a Analysen av OS utfördes cirka 13 månader efter den primära analysen av PFS.

^b PFS2 definieras som tiden från datumet för randomisering till datumet för den sekundära progressionen (definieras enligt lokal standard för klinisk praxis) eller död.

NR: Not Reached (ej uppnått)

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Immunmedierade biverkningar oavsett grad och orsak rapporterades hos 24,2 procent av patienterna i durvalumabgruppen och 8,1 procent av patienterna i placebogruppen. Immunmedierade biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades för 3,4 procent respektive 2,6 procent av patienterna. Behandlingsavbrott på grund av biverkningar förekom hos 15,4 procent av patienterna i durvalumabgruppen och 9,8 procent i placebogruppen. Den vanligaste biverkan som ledde till behandlingsavbrott i båda behandlingsarmarna var pneumonit eller strålningpneumonit som förekom hos 6,3 procent och 4,3 procent i durvalumab- respektive placebogruppen samt pneumoni (lunginflammation) som förekom hos 1,1 procent och 1,3 procent i durvalumab- respektive placebogruppen. Död på grund av biverkningar förekom hos 4,4 procent av patienterna i durvalumabgruppen och 5,6 procent i placebogruppen.

Biverkningar enligt produktresumén

De mest förekommande biverkningarna var hosta (40,2 procent jämfört med 30,3 procent för placebo), infektioner i de övre luftvägarna (26,1 procent jämfört med 11,5 procent för placebo) och hudutslag (21,7 procent jämfört med 12,0 procent för placebo). De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 var pneumoni (6,5 procent jämfört med 5,6 procent för placebo). Den totala incidensen av biverkningar av grad 3- eller 4 var 12,8 procent i durvalumabarmen jämfört med 9,8 procent i placeboarmen.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert så skiljer sig svenska patienter i vissa avseenden från studiepopulationen vad gäller bakgrundskaraktistika. Det gäller andel kvinnor och andel personer med icke-skivepitelcancer som är högre i Sverige jämfört med PACIFIC-studien. Andelen asiater är lägre i Sverige. Patienterna i studien hade ECOG performance status (PS) mellan 0 och 1 medan i Sverige behandlas även en del patienter som har PS 2. I Sverige behandlas patienter i genomsnitt med något högre stråldoser (nästan alla får >60 Gy, majoriteten >66 Gy) än vad som angivits i studien. Sammantaget anger experten att dessa

variationer sannolikt inte har någon större betydelse för tilläggs effekten av durvalumab, men kan påverka den generella prognosen. En högre andel kvinnor och högre stråldoser kan förbättra prognosen, medan patienter med PS 2 har generellt sämre prognos.

Efter dialog med ärendets kliniska expert anser TLV att det i dagsläget generellt inte finns stöd för att återbehandla patienter som har progredierat på en PD1-/L1-hämmare med samma eller en annan PD1/L1-hämmare, då dessa preparat har samma eller liknande verkningsmekanism. Det innebär att en insättning av Imfinzi till patienter som genomgått radiokemoterapi i stadium III NSCLC kan frånta en del patienter deras möjligheter till behandling med andra PD1/L1-hämmare (exempelvis Keytruda, Opdivo eller Tecentriq) i ett senare skede. Frågan i det här fallet blir att bedöma värdet av underhållsbehandling vid stabil sjukdom/respons för en patient som idag inte skulle behandlas med aktiv behandling efter genomförd radiokemoterapi. Aktiv behandling med Imfinzi i det här fallet innebär längre PFS men är å andra sidan förknippad med toxicitet med en möjlig påverkan på livskvaliteten som följd så länge behandlingen pågår. Det finns med andra ord osäkerheter kring i vilket skede som behandling med PD1/L1-preparat gör mest nytta. Den relativt korta studietiden ger inte en fullständig bild över balansen mellan nytta och risk av behandlingen som underhållsbehandling jämfört med som behandling av progressiv sjukdom. Data från sekvensstudier (där patienterna som fick placebo får aktiv drog vid progress medan aktiva armen får aktuell standardbehandling) hade varit önskvärt för att med större säkerhet kunna bedöma nyttan av aktiv behandling vid stabil sjukdom jämfört med vid progression.

Det finns dock argument som talar för behandling med immunoterapi vid stabil sjukdom snarare än efter progression. Bland annat är möjligheten för immunförsvaret att ta hand om cancer större ju mindre tumörbördan är. TLV:s expert menar att det finns en viktig rågång mellan att ge immunoterapi adjuvant till radiokemoterapi och att ge det i senare skede vid recidiv. När immunoterapi ges i direkt anslutning till radiokemoterapi blir den en del av en kurativt syftande behandling, vilket har en högre prioritet, medan behandlingen i det senare fallet inte längre har någon kurativ potential. Att senare behandlingsalternativ då försvinner om man använder Imfinzi vid progressionsfritt tillstånd är enligt experten av underordnad betydelse. Resultat för PFS2, som är i linje med resultaten för PFS, bekräftar fördelarna med behandling med Imfinzi i den aktuella populationen.

Det är inte alla patienter som behandlats med Imfinzi i tidigare sjukdomsskede som förlorar möjligheten till senare målriktade behandlingar. I PACIFIC var över 60 procent av patienterna i subgruppen med PD-L1 \geq 1 procent fortfarande progressionsfria efter fullföljd behandling 12 månader från studiestart. Om patienterna får recidiv en tid efter avslutad immunoterapi kan detta inte ses som svikt på given behandling och man kan därför överväga att återuppta någon form av immunoterapi förutsatt att patienten bedömdes ha nytta av och tolererade denna i den förra omgången. Det innebär att för de patienter som progredierar en tid efter fullföljd behandling kan möjligheten till återbehandling med andra PD1-/PD-L1-hämmare vara fortsatt aktuell.

Man behöver även ha i åtanke att inte alla patienter i stadium IV förväntas behandlas med målriktade PD1/L1-hämmare efter progress på radiokemoterapi i stadium III. TLV:s expert uppskattar att drygt hälften av patienterna som fått recidiv efter behandling med radiokemoterapi idag får ytterligare behandling med cancerläkemedel. Möjliga behandlingar efter en progress på radiokemoterapi kan bestå av immunoterapi, förnyad cytostatika, eller målriktad terapi med tyrosinkinashämmare av EGFR, ALK eller ROS1, beroende på recidivmönster, tumör genetisk profil, PD-L1-uttryck, allmäntillstånd och samsjuklighet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Imfinzi har en klinisk relevant effekt jämfört med ingen behandling. Mot bakgrund av resonemanget ovan bedömer TLV dock att det finns osäkerheter kring den långsiktiga nyttan av användningen av Imfinzi i stadium III NSCLC.

2 Hälsoekonomi

Företaget har gjort en kostnadseffektivitetsmodell för Imfinzi jämfört med ingen behandling för den aktuella patientgruppen. Patientgruppen har samma egenskaper (ålder etc) som subgruppen PD-L1 \geq 1 procent i PACIFIC. Modellen fångar utfallsmåtten PFS och OS. Båda dessa utfallsmått extrapoleras på grund av relativt kort studietid.

Modellen består av de tre tillstånden progressionsfri, progression och död. Värderna i modellen baseras på data från PACIFIC som extrapoleras över ett livstidsperspektiv.

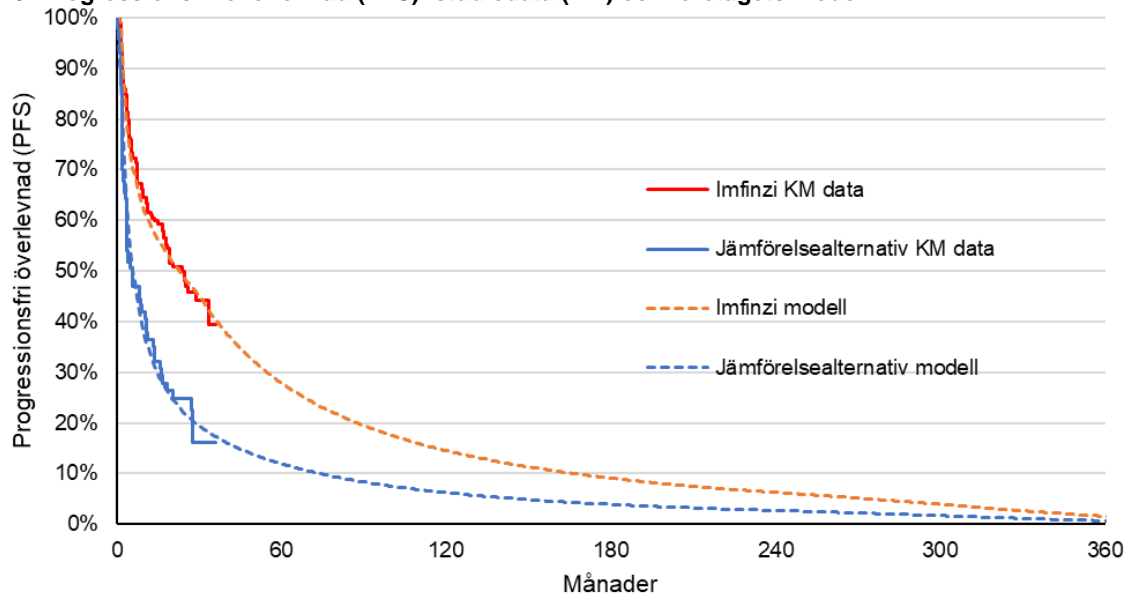
2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

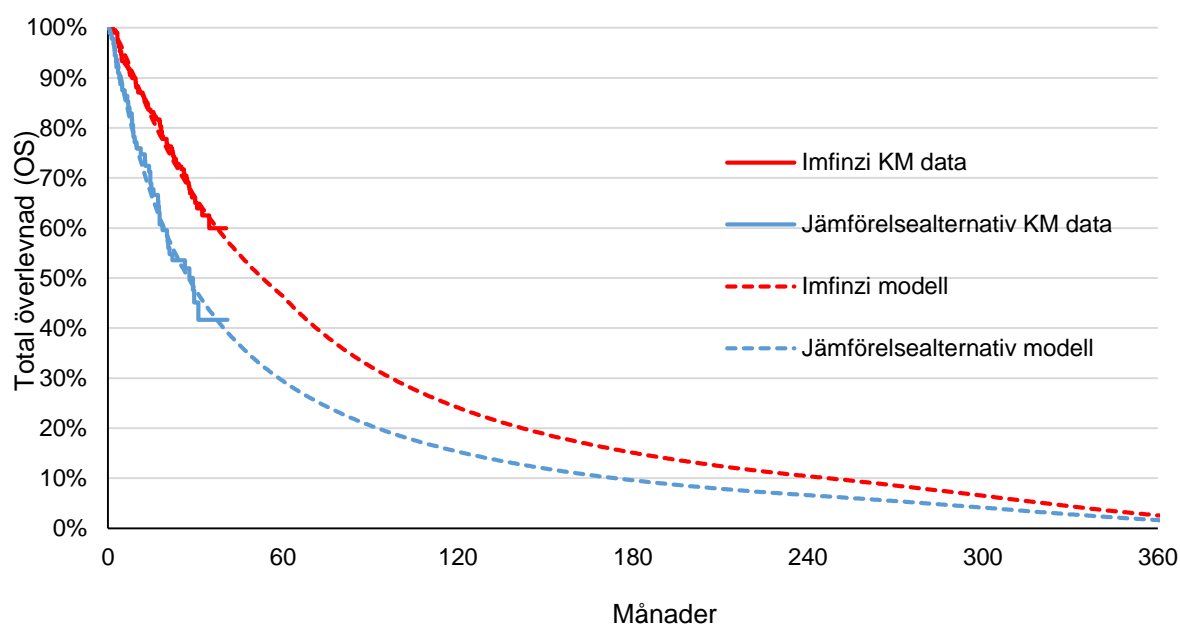
De värden för PFS och OS som företaget använder i sin modell baseras på PACIFIC. Separata överlevnadskurvor för de två behandlingarna estimeras och extrapoleras bortom tidshorisonten i PACIFIC. Företaget estimerar OS med log-normalfördelning. Anledningen till detta är att den har bäst statistisk passform under den tid som det finns KM-data. PFS antas i den extrapolerade fasen i båda armarna ha samma risk som OS i respektive arm.

För både PFS och OS antar företaget att risken att progrediera alternativt avlida är lika stor mellan behandlingsarmarna fem år från behandlingsstart. I figur 3 och 4 presenteras studiedata från PACIFIC och företagets modelleringar.

Figur 3. Progressionsfri överlevnad (PFS): studiedata (KM) och företagets modell



Figur 4. Total överlevnad (OS): studiedata (KM) och företags modell



För att studera rimligheten i den PFS och OS som modellen prognostiserar har företaget inkommit med externa data. START är en randomiserad studie som jämför effekten på bland annat PFS och OS mellan läkemedlet tecemotide och placebo för patienter som är i samma skede av sjukdomen som patienter aktuella för Imfinzi¹⁰. Den genomfördes mellan åren 2007 och 2011. Företaget har även validerat mot överlevnadsdata från en klinisk studie på patienter som ännu inte har påbörjat kemoterapi¹¹ (RTOG 0617) och observationsdata från den amerikanska databasen SEER. Utöver detta har TLV identifierat en retrospektiv studie med patienter i samma skede av sjukdomen som behandlades mellan åren 2001 och 2010 (Liu et al)¹².

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s expert skulle de svenska patienterna som motsvarar patienterna i jämförelsearmen behandlas med immunoterapi i större utsträckning än i PACIFIC. Det skulle kunna innebära en högre överlevnad för jämförelsearmen i klinisk verklighet än i PACIFIC och i företagsmodellen.

I START sträcker sig PFS- och OS-data 3,5-4 år framåt. I en jämförelse med företagsmodellering uppvisar data från både placeboarmen och den aktiva armen i START något kortare OS än i jämförelsearmen i företagsmodellen. Den retrospektiva studien har, jämfört med PACIFIC, ett något längre tidsperspektiv (4-6 år). OS är i den studien kortare än i företagsmodellering fram till år 4 men på samma nivå vid år 6. Vad gäller PFS är den för jämförelsearmen i detta tidsperspektiv på en högre nivå i den retrospektiva studien än i företagsmodellering. Viktigt att ha i åtanke i samband med validering mot dessa externa data är att den härstammar från en tid då senare linjens livsförlängande målriktade terapier inte fanns tillgängliga. Valideringen mot såväl RTOG 0617 som SEER är haltande, då de överlevnadskurvorna inte tar sin utgångspunkt i samma skede av sjukdomen som i PACIFIC. Sammantaget finns det inte i det medellånga perspektivet (3,5-4 år) anledning att kritisera företagsmodellering av jämförelsearmen utifrån resultat i andra kliniska studier med längre tidshorisont.

¹⁰ Butts C., Socinski MA., Mitchell PL. *et al.* "Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial" *Lancet Oncol* Vol. 15. pp. 59-68, 2014.

¹¹ Bradley JD., Paulus R., Komaki R. *et al.* "Long-term results of RTOG 0617: a randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy +/- cetuximab for stage III NSCLC" *Int J Rad Oncol* Vol. 99(2S) p. S105, 2017

¹² Liu L, Bi N, Ji Z *et al.* "Consolidation chemotherapy may improve survival for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy – retrospective analysis of 203 cases" *BMC Cancer* Vol. 15 p. 715, 2015

I det långa perspektivet finns det inte data att validera modellens jämförelsearm med. Den statistiska fördelning som företaget har valt för extrapolering av de båda armarna antar en lång överlevnad jämfört med flera andra möjliga statistiska extrapoleringsfördelningar. TLV har svårt att bedöma hur korrekta extrapoleringarna är i det långa perspektivet, vilket gör känslighetsanalys behövligt.

TLV:s kliniska expert bedömer att PFS i jämförelsearmen kan vara underskattad i det längre perspektivet.

Huruvida de långsiktiga PFS- och OS-kurvorna för Imfinzi är korrekta är omöjligt att besvara i brist på både långsiktig data och klinisk erfarenhet, vilket är det vanliga scenariot i den här typen av utvärderingar. Risken att progrediera eller avlida är i företagets modellering lika hög i Imfinziarmen som i jämförelsearmen från månad 60 och framåt. Med tanke på att patienterna i jämförelsearmen i högre utsträckning än patienterna i Imfinziarmen har möjlighet till efterföljande behandling med PD1-/PDL1-hämmare så finns det anledning att vara försiktig med antaganden om extrapolerad effektfördel för Imfinzi.

TLV anser, mot bakgrund av den korta studietiden, att stödet är bräckligt för att anta att det finns en lägre risk att dö för patienterna i Imfinziarmen än i jämförelsearmen så långt som fem år (60 månader) efter behandlingsstart. Anledningen till det är att behandlingen med Imfinzi i de flesta fall endast är högst ett år lång (medelvärde 0,7 år).

TLV:s bedömning: TLV anser att det inte finns tillräckliga skäl att anta att sannolikheten att avlida är lägre för dem som har behandlats med Imfinzi så långt som fem år efter behandlingsstart. TLV utgår i sitt grundscenario från att den sannolikheten likställs mellan behandlingsarmarna vid den tidpunkt (2,5 år) när KM-data från PACIFIC innehåller för lite information från PACIFIC för att slutsatser ska kunna dras, det vill säga när antal patienter med risk är för få. TLV har i övrigt i sitt grundscenario inte funnit anledning att göra några ändringar av företagets modellering av OS och PFS.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i PACIFIC med metoden EQ-5D-5L. Dessa data konverterades till EQ-5D-3L med en publicerad algoritm¹³ med resultaten 0,81 före progression och 0,78 efter progression. De nyttovikterna används i modellen.

TLV:s bedömning: I progressionsstadiet kommer data från endast högst 60 dagar efter progression. Den hälsorelaterade livskvaliteten kan förväntas sjunka därefter. I samtliga beslutsunderlag som TLV har gjort för senare linje av NSCLC har den hälsorelaterade livskvaliteten uppmätts vara lägre i senare skeden av sjukdomen. En lägre livskvalitetsvikt i progression talar i företagets grundscenario till fördel för Imfinzi, eftersom överlevnaden efter progression är kortare för Imfinzipatienterna än för jämförelsealternativet. TLV bedömer dock att omfattningen av fördelen är relativt liten.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Imfinzi har i nuläget inget upphandlat pris. Företagets kostnadsberäkning för Imfinzi baseras på att den rekommenderade dosen om 10 mg/kg används och att patienterna liksom i PACIFIC

¹³ van Hout B., Janssen MF., Feng YS. *et al.* "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets" Value Health Vol. 15, pp.708-15, 2012

i genomsnitt väger 71 kg. Kostnadsberäkningen baseras vidare på företagets angivna pris som uppgår till 29 476 kronor för en förpackning om 10 ml och 7 074 kronor för en förpackning om 2,4 ml. Kostnaden per månad för Imfinzi blir då 96 000 kronor. Den genomsnittliga behandlingstiden i PACIFIC var cirka 8 månader. Läkemedelskostnaden för Imfinzi blir därmed nära 800 000 kronor per patient vid en genomsnittlig behandlingstid.

TLV:s bedömning: Den genomsnittliga vikten i PACIFIC kan vara för låg. I de fem utvärderingar som TLV har gjort inom lungcancer i stadium IV har patienterna haft en genomsnittlig vikt om 71-73 kg vid stadium IV NSCLC med utbredda metastaser. TLV bedömer snarare att företagets känslighetsanalys med en medianvikt på 75 kg är rimligare, då denna utvärdering rör ett tidigare skede av sjukdomen. För patienter som väger 75 kg blir läkemedelskostnaden för Imfinzi 107 000 kr.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnaden är i modellen uppskattad till 3 837 kr per administrering. Källan för detta är NordDRG 2015 omvandlat till dagens penningvärde.

En engångskostnad för PDL1-test om 2 323 kronor ingår för patienterna som behandlas med Imfinzi.

Omfattningen av efterföljande behandling med immunstimulerande läkemedel (Opdivo, Keytruda, Imfinzi) baserar företaget på användningen i PACIFIC medan andra behandlingar såsom kemoterapi bygger på uppgifter från Svenska lungcancerregistret.

Tabell 2. Antaganden om omfattning av behandling efter progression

Läkemedel	Andel användare		Behandlingslängd, veckor	
	Imfinzi	BSC	Imfinzi	BSC
Opdivo	6%	20%	19,96	30,96
Keytruda	2%	4%	32,18	10,61
Imfinzi	3%	0%	17,11	n.a.
paclitaxel+carboplatin	2%	2%	14,35	14,35
gemcitabin+carboplatin	21%	21%	14,35	14,35
pemetrexed+cisplatin	7%	7%	14,35	14,35
pemetrexed+carboplatin	18%	18%	14,35	14,35
strålning	30%	30%	n.a.	n.a.
docetaxel	14%	14%	14,35	14,35
erlotinib	17%	17%	60,66	60,66
carboplatin+vinorelbin	28%	28%	14,35	14,35
pemetrexed	9%	9%	14,35	14,35
gemcitabin	2%	2%	14,35	14,35
operation	5%	5%	n.a.	n.a.
vinorelbin	2%	2%	14,35	14,35

Övriga vårdkostnader som ingår i modellen är specificerad i tabell 3. Omfattningen av insatserna bygger på företagets intervjuer med svenska kliniska experter. Enhetskostnaderna kommer från regionala prislistor.

Tabell 3. Antaganden om vårdutnyttjande per månad

	Utnyttjande		Enhetskostnad, kr
	Progressionsfri	Progression	
Läkarbesök	1,2	0,5	3 271
Röntgen, bröstorg	0,85	0,47	618
Datortomografi (bröstorg)	0,3	0,3	1 545
Sjuksköterskebesök	0	0,35	1 477

TLV:s bedömning: Det förefaller som att efterföljande behandling med immunterapi ges i för liten omfattning i jämförelsearmen i modellen. Det är förklarligt, eftersom data över efterföljande immunterapi är hämtad från användning i den pågående studien PACIFIC. Eftersom studien är pågående kommer andelen rimligen att öka. Följden av det är ökade kostnader i jämförelsearmen. Vilken inverkan det har på modellens resultat är svårt att bedöma, eftersom det även kan påverka överlevnaden.

I övrigt har TLV vad gäller modellens kostnader inte några invändningar som kan få en betydelse på kostnadseffektivitetsresultaten i någon viktig omfattning.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- OS extrapoleras med log-normalfördelning utifrån data från PACIFIC.
- Bortom studiedata antas hasarden för PFS vara lika stor som hasarden för OS vid samma tidpunkt.
- Efter fem år antas hasarden för de två armarna vara lika. Detta gäller både OS och PFS.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Imfinzi	BSC	Ökning/ minskning
Kostnad Imfinzi	784 484	0	784 484
Övriga sjukvårdskostnader	374 730	304 784	69 946
Kostnader, totalt	1 159 215	304 784	854 430
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	5,17	2,36	2,81
Levnadsår (odiskonterat)	7,37	5,17	2,20
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	4,85	3,43	1,42
Kostnad per vunnet levnadsår			492 550
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			600 516

3.1.3 Företagets känslighetsanalys

Företaget har gjort flertalet känslighetsanalyser. Nedan redovisar TLV de mest relevanta.

Tabell 5. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		854 430	1,42	600 516
Tidshorisont	10 år	837 448	1,01	828 506
Genomsnittlig kroppsvikt	60 kg	723 271	1,42	508 334
	75 kg	937 240	1,42	658 717
OS-extrapolering	Exponentiell	850 503	1,12	762 272
	Generaliserad gamma	853 428	1,45	590 227
	Gompertz	851 581	0,87	973 314
	Log-logistisk	853 746	1,36	626 066
	Weibull	854 929	0,95	893 141
Tidpunkt efter behandlingsstart då sannolikheten att avlida är lika mellan behandlingsarmarna	20 år	853 167	1,76	484 921
	3 år	854 709	1,19	720 987

3.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY 850 000 kronor och antalet vunna levnadsår är 1,6 jämfört med ingen behandling.

Företaget framhåller att deras grundscenario är konservativt, eftersom vunna totala levnadsår är 0,6 färre än vunna progressionsfria levnadsår. Det innebär att modellen utgår från att patienterna som får Imfinzi lever drygt ett halvår kortare tid efter progression än patienterna som inte får Imfinzi. TLV kan ha förståelse för företagets resonemang, men ser det inte som anmärkningsvärt att ett läkemedel påverkar tiden till progression mer än tiden till död.

En viktig invändning som TLV har gentemot företagets hälsoekonomiska modell är att omfattningen av efterföljande immunterapi kan förväntas vara större i den konkreta vårdsituationen än i modellen. Större andel efterföljande immunterapi kan innebära förbättrad överlevnad men också högre kostnader. Hur det påverkar kostnad per vunnet QALY är svårt att dra någon slutsats om.

Utifrån föreliggande material finns det inte skäl att utgå från att sannolikheten att progrediera eller avlida är lägre i Imfinziarmen under en så lång tid som fem år.

Även patienternas vikt är en osäker faktor. Vid TLV:s fem tidigare utvärderingar av icke-småcellig lungcancer i stadium IV har den genomsnittliga vikten varierat mellan 71 och 73 kg. TLV ser därför företagets känslighetsanalys där patienterna väger 75 kg som relevant för ett grundscenario.

Vid en analys där sannolikheten att avlida är lika stor i de två armarna efter 2,5 år och patientens vikt i genomsnitt är 75 kg erhålles resultat enligt tabell 6. Den vunna totala överlevnaden med Imfinzi i nedanstående analys är 0,8 år kortare än den progressionsfria överlevnaden.

Tabell 6. Resultat TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Imfinzi	BSC	Ökning/ minskning
Kostnad Imfinzi	866 278	0	866 278
Övriga sjukvårdskostnader	376 736	305 488	71 248
Kostnader, totalt	1 243 014	305 488	937 526
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	4,78	2,36	2,43
Levnadsår (odiskonterat)	6,81	5,17	1,64
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	4,52	3,43	1,09
Kostnad per vunnet levnadsår			708 828
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			857 440

Känslighetsanalys av ovanstående grundscenario med avseende på statistisk fördelning vid extrapolering av OS framgår av tabell 7. Exponential- och Weibullfördelningarna ger helt orealistiska resultat och har därför exkluderats. Givet extrapoleringar av OS har byte av statistiska fördelningar för PFS försumbar betydelse.

Tabell 7. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
OS-extrapolering	Generaliserad gamma	936 457	0,96	975 118
	Gompertz	934 202	0,78	1 202 908
	Log-logistisk	936 777	1,07	878 175

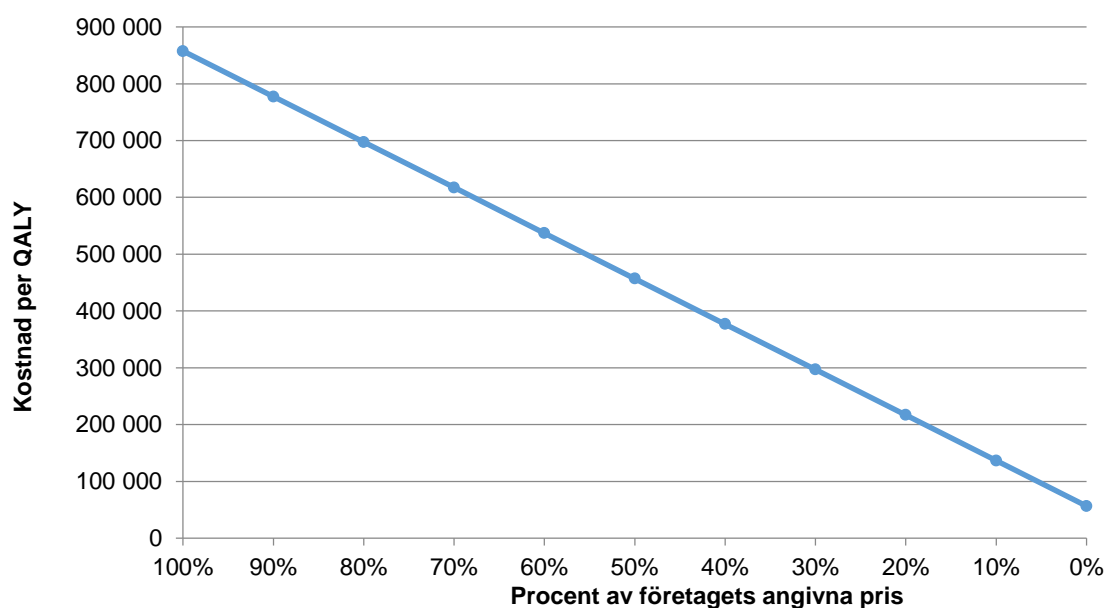
TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY 850 000 kronor och antalet vunna levnadsår är 1,6 jämfört med ingen behandling. TLV:s grundscenario kan vara konservativt. Någon effektfördel utöver vad som är visat i PACIFIC ingår inte som ett antagande, trots att en viss andel av patienterna fortfarande i modellen behandlas med Imfinzi.

TLV:s kliniska expert anser att PFS med grundscenariots log-normal fördelning kan vara underskattad i det långa perspektivet. Alla tre känslighetsanalyserna i tabellen ovan leder till PFS som är lägre än grundscenariots. Slutsatsen av det är att TLV:s känslighetsanalyser är mindre relevanta än TLV:s grundscenario.

3.2.1 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt läkemedelspriset på Imfinzi har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört en analys över kostnadseffektiviteten vid olika prisnivåer, baserat på TLV:s grundscenario.

Figur 5. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.2.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är mycket hög, eftersom en betydande andel av patienterna inte hade progredierat eller avlidit inom studiens ram. I stor utsträckning baseras kostnadseffektivitetsresultaten på extrapolering av data från PACIFIC.

3.3 Budgetpåverkan

Incidensen i lokalt avancerad, icke-resektabel NSCLC är 900 patienter. Företaget bedömer att [--] av dessa kommer att behandlas med Imfinzi inom ramen för nuvarande indikation. Enligt företagets beräkning innebär det en årlig försäljning om [--] kr.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning om antalet patienter är rimlig.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte identifierat någon kostnadseffektivitetsutvärdering av Imfinzi från någon myndighet eller myndighetsliknande organisation i något annat land.

5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.