TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut i landstingen

Lartruvo (olaratumab)

10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Lartruvo är indicerat i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin.

Datum för expediering av underlag: 2017-09-05

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: Hanna Zirath (medicinsk utredare), Annegret Trinczek (hälsoekonom), Olof Lindgren (hälsoekonom) och Marlene Andersson (jurist)

Klinisk expert: Elisabet Lidbrink (Med Dr, överläkare, Radiumhemmet vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm) och Hans Hagberg (läkare och docent, Onkologiska kliniken vid Akademiska Sjukhuset Uppsala). Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Eli Lilly

Diarienummer: 831/2017

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

Utvärderad indikation: Lartruvo är indicerat i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin.

- TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög
- Lartruvo är en målriktad, rekombinant, helt human monoklonal IgG-antikropp av subklass 1 (IgG1), som specifikt binder till trombocytrelaterad tillväxtfaktorreceptor-α (PDGFR-α), som uttrycks på tumör- och stromaceller. Därmed blockeras ligandbindning och receptoraktivering, vilket resulterar i att PDGFR-α signalvägen i tumör- och stromaceller hämmas.
- Det mest relevanta jämförelsealternativet bedömer TLV vara doxorubicin i monoterapi.
- Effekt och säkerhet av Lartruvo i kombination med doxorubicin har utvärderats i en randomiserad öppen fas 2-studie i jämförelse med doxorubicin som monoterapi. I studien gav Lartruvo i kombination med doxorubicin en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört endast doxorubicin, 26,5 månader i median mot 14, 7 månader i median, med hazardkvoten 0,46. En förbättrad progressionsfri överlevnad i median gavs av Lartruvo i kombination med doxorubicin, 6,6 månader, jämfört med 4,1 månad för kontrollarmen, med hazardkvoted 0,67.
- Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys där Lartruvo i kombination med doxorubicin som första linjes behandling jämförs med två behandlingsmetoder: doxorubicin som monoterapi samt doxorubicin i kombination med ifosfamid.
- Jämförelsen mot doxorubicin bygger på en direkt jämförande studie.
- Effekten mellan doxorubicin och doxorubicin i kombination med ifosfamid kan anses vara jämförbar vad gäller OS, varför TLV inte granskade jämförelsen närmare.
- Priset som TLV använder för Lartruvo som används i den hälsoekonomiska modellen är 14 263 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 500 mg och 5 292,38 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 190 mg.
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i hur långtideffekten av behandling med Lartruvo kan komma att se ut, och de nyttovikter som företaget använder sig av för de olika hälsostadierna i den hälsoekonomiska modellen.
- I TLV:s grundscenario bedöms kostnaden per vunnet QALY för Lartruvo i kombination med doxorubicin vara 940 000 kronor jämfört med monoterapin doxorubicin.
- I TLV:s grundscenario bedöms kostnaden per vunnet QALY för Lartruvo i kombination med doxorubicin vara 830 000 kronor jämfört med doxorubicin i kombination med ifosfamid.

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 Lartruvo 1

1.1 Mjukdelssarkom 1
1.2 Läkemedlet 1
1.3 Behandling och svårighetsgrad 2
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 3

2 Hälsoekonomi 11

2.1 Effektmått 12
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 16

3 Resultat 18

3.1 Företagets grundscenario 18
3.2 TLV:s grundscenario 18
3.3 Budgetpåverkan 20

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder 21

5 Den etiska plattformen 21

6 Referenser 21

Bilagor 23

Bilaga 1 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen 23

1 Medicinskt underlag Lartruvo

1.1 Mjukdelssarkom

Sarkom är en ovanlig form av cancer som uppkommer i kroppens stödjevävnader, det vill säga i skelett, brosk, bindväv, muskler med mera Mindre än 1 procent av alla cancrar räknas till samlingsnamnet sarkom. Incidensen i Sverige är 400-500 fall per år (1).

Etiologin till sarkom är till stor del okänd även om kända riskfaktorer är radioaktiv bestrålning, oftast som terapeutisk strålbehandling, och exponering för vissa kemikalier.

Sarkom kan uppkomma i alla åldrar och kan sitta nästan i vilken del av kroppen som helst. Det finns totalt sett ett 50-tal olika sorters sarkom och man kan grovt indela sarkomen i mjukdelssarkom och skelettsarkom. Mjukdelssarkom är betydligt vanligare än skelettsarkom. De vanligaste undergrupperna till mjukdelssarkom är leiomyosarkom, liposarkom, pleomorft odifferentierat sarkom, synoviala sarkom och maligna perifera nervskide sarkom. Högmaligna tumörer är vanligare än lågmaligna (1).

Det är vanligt att mjukdelssarkom inte ger några symtom, även om värk kan förekomma. Sjukdomen upptäcks ofta när patienten har känt en knuta eller en förhårdnad i ett ben, en arm eller på bålväggen. Blodprover är då i de flesta fall helt normala. Även om tumören är 10 till 15 centimeter stor brukar rörelser, känsel och blodförsörjning fungera normalt. Omkring var femte patient har emellertid värk som kan orsakas av en blödning eller av ökat tryck. Dessa symtom förekommer särskilt ofta vid sarkom i magtarmkanalen eller annan plats i buken (2).

Beroende av tumörstadium kan 5-årsöverlevnaden variera från 15 till 90 procent. Medianöverlevnaden vid metastaserat mjukdelssarkom är mellan 11till 15 månader (3).

1.2 Läkemedlet

Lartruvo, olaratumab, godkändes med ett villkorat godkännande via den accelererade processen av EMA i november 2016. Godkännandet baserades på JGDG-studien som består av fas II-data. Villkoret för godkännandet är att företaget skickar in fas III-data i januari 2020. Lartruvo har tilldelats särläkemedelsstatus inom EU.

1.2.1 Indikation

Lartruvo är indicerat i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin.

1.2.2 Verkningsmekanism

Lartruvo är en antagonist till trombocytrelaterad tillväxtfaktorreceptor-α (PDGFR-α), som uttrycks på tumör- och stromaceller. Olaratumab är en målriktad, rekombinant, helt human monoklonal IgG-antikropp av subklass 1 (IgG1), som specifikt binder till PDGFR-α och därmed blockerar bindning och receptoraktivering av liganderna PDGF AA, -BB och -CC. Som resultat av detta hämmar olaratumab PDGFR-α-signalvägen i tumör- och stromaceller in vitro. In vivo har olaratumab dessutom visats störa PDGFR-α-signalvägen i tumörceller och hämma tumörens tillväxt.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av olaratumab är 15 mg per kg, administrerat via intravenös infusion dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel till sjukdomsprogression eller icke acceptabel toxicitet inträffar. Lartruvo administreras i kombination med doxorubicin i högst 8 behandlingscykler,

följt av Lartruvo monoterapi till patienter vars sjukdom inte har progredierat. Doxorubicin ges dag 1 i varje cykel, efter Lartruvo.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av mjukdelssarkom från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Skandinaviska sarkomgruppen, SSG, bildades 1979 medsyftet att optimera vården av sarkompatienter och bidrar bland annat med kunskapsstöd och behandlingsriktlinjer.

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrums, RCC:s, regionala vårdprogram för sarkom, Uppsala – Örebro, publicerat under april 2016:

De viktigaste övergripande rekommendationerna i behandling av mjukdelssarkom, förutom undergruppen GIST, är kirugi, samt strålbehandling för majoriteten av patienter med högmaligna sarkom eller där lokal recidivrisk bedöms vara stor. Adjuvant cytostatika används inte rutinmässigt då frågan är kontroversiell och ingen enskild studie har visat en fördel. Adjuvant cytostatika rekommenderas endast till patienter med högriskfaktorer, enligt riktlinjer från SSG.

För den aktuella patientgruppen med avancerat mjukdelssarkom för vilken kurativ behandling i form av kirurgi eller strålning inte anses vara ett alternativ, ges palliativ cytostatikabehandling. För denna grupp är det är viktigt att biverkningar inte överskuggar antitumorala effekten. Kirurgi av lungmetastaser är viktigt vid ett begränsat antal metastaser utan att andra organ är engagerade. Övergående remissioner till följd av cytostatikabehandling av denna patientgrupp har rapporterats hos 10 till 50 procent i olika studier och stationär sjukdom hos ytterligare en andel. Behandlingsrekommendationerna skiljer sig åt för vissa undergrupper av mjukdelssarkom men grundrekommendationen för första linjens behandling ser ut enligt nedan:

Tabell 1. Grundrekommendation vid cytostatikabehandling av generaliserat mjukdelssarkom

Grundrekommendation vid cytostatikabehandling av generaliserat mjukdelssarkom	
Yngre patienter (riktlinje < 70 år) utan allvarlig komorbiditet	**Äldre patienter (riktlinje > 70 år) eller yngre med komorbiditet**
Ifosfamid 6 g/m^2/ doxorubicin 60 mg/m^2 x 6 (om ej progress efter 3 kurer) alternativt doxorubicin ensamt 75 mg/m^2	Doxorubicin 60-75 mg/m^2 x 6 (om ej progress efter 3 kurer)

För leiomyosarkom som är en av de vanligaste undergrupperna av mjukdelssarkom har ifosfamid inte visat sig framgångsrik som behandling och rekommenderas därför inte.

Chansen att påverka sjukdomen med andra linjens cytostatikabehandling efter svikt på primär cytostatikabehandling eller efter adjuvant cytostatika är liten. Tyrosinkinashämmaren pazopanib, Votrient, är godkänd för behandling efter erhållen kemoterapi. Kombinationen gemcitabin/docetaxel eller gemcitabin/dacarbazine används också enligt vårdprogrammet liksom eribulin, Halaven, för lipo- och leiomyosarkom, samt trabectidin, Yondelis, för myxoida liposarkom.

Tredje linjens cytostatika lönar sig bara i undantagsfall. I vårdprogrammet nämns peroral behandling med metronomisk cyklofosfamid/metotrexat, alternativt trofosfamide/etoposide.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Det mest relevanta jämförelsealternativet enligt företaget är doxorubicin som monoterapi eller doxorubicin i kombination med ifosfamid. Detta motiveras med att standardbehandling för mjukdelssarkom är kemoterapi baserad på antracykliner vid första linjens behandling, där antracyklinet doxorubicin är det mest använda läkemedlet i nordens länder. Företaget menar vidare att annan kombination ibland används för utvalda histologiska typer, men även då ofta baserad på doxorubicin.

Företaget nämner att det idag saknas formellt bevis för att kombinationsbehandling med kemoterapi är överlägset monoterapi med enbart doxorubicin när det gäller total överlevnad (overall survival, OS). Dock kan högre svarsfrekvens förväntas efter kombinationsbehandling, särskilt för några känsliga histologiska typer. Därför kan kombinationsbehandling med doxorubicin plus ifosfamid ibland vara lämpligt behandlingsval, i synnerhet när tumörrespons upplevs som potentiellt fördelaktigt och patientens allmäntillstånd är bra.

Utöver doxorubicin som monoterapi samt doxorubicin i kombination med ifosfamid har företaget även inkluderat jämförelsealternativet gemcitabin/docetaxel i sina hälsoekonomiska beräkningar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att både doxorubicin som monoterapi samt som kombinationsbehandling tillsammans med ifosfamid är relevanta jämförelsealternativ till Lartruvo. Genom de anlitade experterna i ärendet har TLV fått kännedom om att doxorubicin som monoterapi under de senaste åren blivit ett allt vanligare behandlingsalternativ. Experterna beskriver att enbart förlängd progressionsfri överlevnad inte har motiverat den ökade toxicitet som kombinationsbehandlingen innebär.

TLV har valt att inkludera båda behandlingsalternativ.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:
TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet och lindra symptom.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod
Effekt och säkerhet av olaratumab utvärderades i en multicenterstudie i fas1b/2 där fas 2-delen var en randomiserad öppen studie. I studien deltog patienter med histologiskt eller cytologiskt bekräftat avancerat mjukdelssarkom som inte lämpade sig för kirurgi eller strålning med kurativt syfte. Patienterna hade inte tidigare behandlats med antracykliner eller terapier riktade mot PDGF eller PDGFR, och hade ECOG-funktionsstatus 0till 2. Patienter med de histologiska undertyperna GIST och Kaposis sarkom deltog inte i studien.

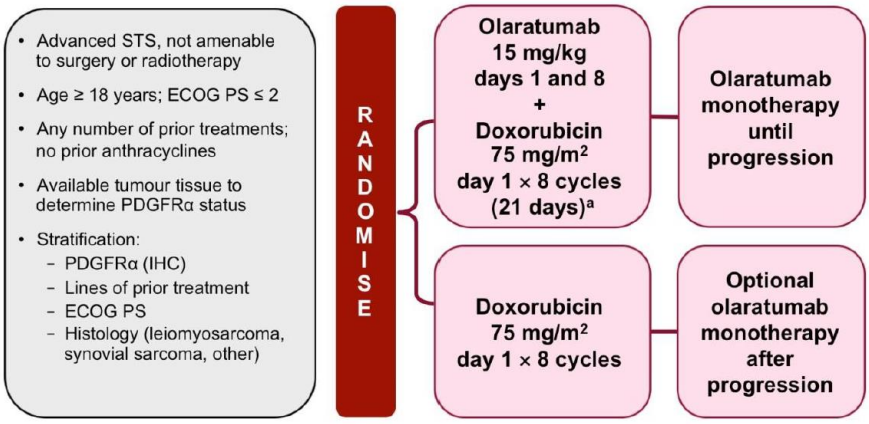
Totalt 133 patienter varav 129 erhöll minst en dos av studiebehandlingen randomiserades 1:1 till att få:

1. Olaratumab, 15 mg/kg, intravenös infusion dag 1 och dag 8 i 21-dagarscykler plus intravenös infusion av doxorubicin, 75 mg/kg, dag 1 i varje 21 dagars cykel i högst 8 cykler.
   Antal patienter: 66, varav 64 erhöll minst en dos av studiebehandlingen.
2. Doxorubicin, 75 mg/kg, intravenös infusion dag 1 i varje 21 dagars cykel i högst 8 cykler.
   Antal patienter: 67, varav 65 erhöll minst en dos av studiebehandlingen.

De patienter som fick olaratumab plus doxorubicin och vars sjukdom inte progredierat efter 8 erhållna cykler kunde fortsätta med olaratumab som monoterapi tills sjukdomen progredierade eller icke accepterbar toxicitet uppkom. Patienterna i kontrollgruppen kunde gå över till att få olaratumab som monoterapi vid sjukdomsprogress under eller efter behandling med doxorubicin. I båda studiearmarna kunde dexrazoxan ges för att minska risken för hjärttoxicitet orsakad av doxorubicin.

En översiktsbild över studiedesignen i studien visas nedan i tabell 1.

Figur 1. Studiedesign för JGDG-studien



Grupperna stratifierades utifrån PDGFR-α- uttryck i tumören, antal tidigare behandlingslinjer: 0 versus ≥ 1, histologiska undergrupper: leiomyosarkom versus synovialt sarkom versus övriga, samt utifrån ECOG-funktionsstatus: 0 eller 1, mot 2.

Primärt effektmått var:

- Progressionsfri överlevnad, progression free survival, PFS.
  Progressionsfri överlevnad definieras som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression bedömt enligt RECIST 1.1 kriterierna, eller död oberoende av orsak.

De viktigaste sekundära effektmåtten var:

- Total överlevnad, overall survival, OS.
  Total överlevnad definieras som tiden från randomisering till död oberoende av orsak.
- Objektiv svarsfrekvens, objective response rate, ORR.
  Objektiv svarsfrekvens definieras som andelen patienter med bekräftat komplett behandlingssvar, complete response, CR, samt partiellt behandlingssvar, partial response, PR. ORR bedöms av prövare enligt RECIST-1.1 kriterierna.

En översikt över patientkarakteristika i studien visas nedan i Tabell 2.

Tabell 2. Översikt över patientkarakteristika från JGDG-studien

	Olaratumab + doxorubicin n = 66	Doxorubicin n = 67
Kvinnor (%) Män (%)	60,6 39,4	50,7 49,3
Ålder (median)	58,5	58,0
Åldersgrupp (år) 18- <65 (%) ≥65 (%) ≥75 (%)	 72,7 27,3 6,1	 64,2 35,8 9,0
ECOG PS 0 (%) ECOG PS 1 (%) ECOG PS ≥ 2 (%)	54,5 39,4 6,1	56,7 38,8 4,5
PDGFR status Positiv (%) Negativ (%)	 33 67	 34 66

Tidigare behandling

Patienterna hade tidigare erhållit 0 till 4 behandlingslinjer för avancerad sjukdom men hade inte tidigare behandlats med antracykliner. Bortsett från tidigare adjuvant eller neoadjuvant systemisk terapi så fick 61 procent i olaratumab-armen och 70 procent i kontrollarmen studiebehandling i första linjen. I genomsnitt fick 65 procent av den totala studiepopulationen (intention-to-treat, ITT populationen) studiebehandling i första linjen.

En översikt över tidigare erhållen behandling i studien visas nedan i Tabell 3.

Tabell 3. Översikt över tidigare erhållen behandling i JGDG-studien

	Olaratumab + doxorubicin n = 66	Doxorubicin n = 67
Kirurgi (%)	55 (83,3)	57 (85,1)
Strålning (%)	31 (47,0)	32 (47,8)
Systemisk terapi (≥ 1 typ av behandling) Neoadjuvant (%) Adjuvant (%)	38 (57,6) 3 (4,5) 17 (25,8)	37 (55,2) 10 (14,9) 10 (14,9)
Antal tidigare behandlingslinjer: 0 tidigare behandlingslinjer (%) 1 linje (%) 2 linjer (%) 3 linjer (%) 4 linjer (%)	 40 (60,6) 14 (21,2) 8 (12,1) 2 (3,0) 2 (3,0)	 47 (70,1) 12 (17,9) 7 (10,4) 1 (1,5) 0
Behandling: Gemcitabine/docetaxel (%) Annan behandling (%)	 25 (37,9) 24 (36,4)	 27 (40,3) 19 (28,4)

Sjukdomskaraktäristika

Över 25 olika histologiska undergrupper av mjukdelssarkom fanns representerade i studien. De vanligaste var leiomyosarkom, 38,4 procent, odifferentierat pleomorft sarkom, 18,1 procent och liposarkom, 17,3 procent. Andra undertyper förekom sällan.

Sjukdomskarakteristika var relativt likartad i de båda behandlingsarmarna även om fler ovanliga histologiska undergrupper återfanns i den experimentella behandlingsarmen.

En översikt över patientkarakteristika i studien visas nedan i Tabell 4.

Tabell 4. Översikt över sjukdomskarakteristika i JGDG-studien

Histologisk undergrupp	Olaratumab + doxorubicin n = 66	Doxorubicin n = 67
Leiomyosarkom (%)	36	40
Odifferentierat pleomorft sarkom (%)	15	21
Liposarkom (%)	12	22
Angiosarkom (%)	6	5
Synovialt sarkom (%)	2	3
Neurofibrosarkom (%)	2	0
Fibrosarkom (%)	2	0
Andra undergrupper (%)	26	9

Behandlingslängd

I den experimentella behandlingsarmen uppnådde 35 av 64 patienter, 55 procent, den maximala behandlingslängden 8 cykler av olaratumab/doxorubicin. Fyrtionio av 64 patienter, 76 procent, uppnådde minst 4 cykler kombinationsbehandling. Trettiofyra av 64 patienter, 53 procent, fick olaratumab som monoterapi efter avslutad kombinationsbehandling, totalt 4,5 cykler i median (9 infusioner). Totalt erhöll gruppen 16,5 infusioner av olaratumab i median (1 - 83), och behandling med olaratumab pågick som längst i 32 månader. Gruppen erhöll totalt 7 cykler doxorubicin i median (1 - 8).

I jämförelsearmen uppnådde 17 av 65 patienter, 26 procent, den fulla behandlingslängden 8 cykler doxorubicin. Trettioåtta av 65 patienter, 58 procent, erhöll minst 4 cykler doxorubicin. Gruppen erhöll totalt 4 cykler doxorubicin i median (1 - 8). Trettio av 65 patienter, 46 procent, i kontrollgruppen gick över till att få olaratumab som monoterapi; 26 på grund av dokumenterad progression och 4 personer på grund av okänd anledning. Totalt erhölls 2 cykler (4 infusioner) olaratumab som monoterapi i median (1 - 81) i kontrollgruppen.

Studien följdes upp i 47 månader.

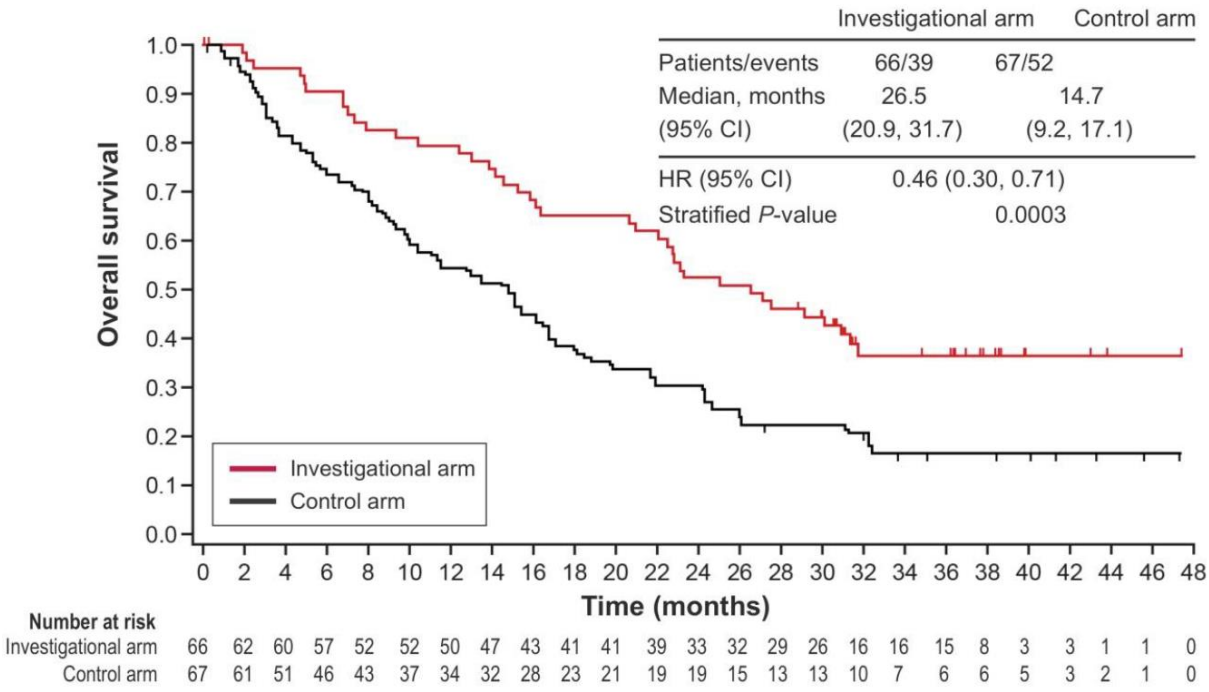
Resultat

Total överlevnad, OS

Olaratumab i kombination med doxorubicin visade en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad, OS, jämfört med doxorubicin i monoterapi; HR = 0,463; (95% KI: 0,301, 0,710); p-värde: 0,0003. Medianöverlevnaden var 26,5 månader för olaratumab/doxorubicin jämfört med 14,7 månader för kontrollgruppen.

I Figur 2 nedan visas total överlevnad för olaratumab/doxorubicin jämfört med doxorubicin i JGDG-studien.

Figur 2. Total överlevnad, OS, i JGDG-studien (ITT populationen)

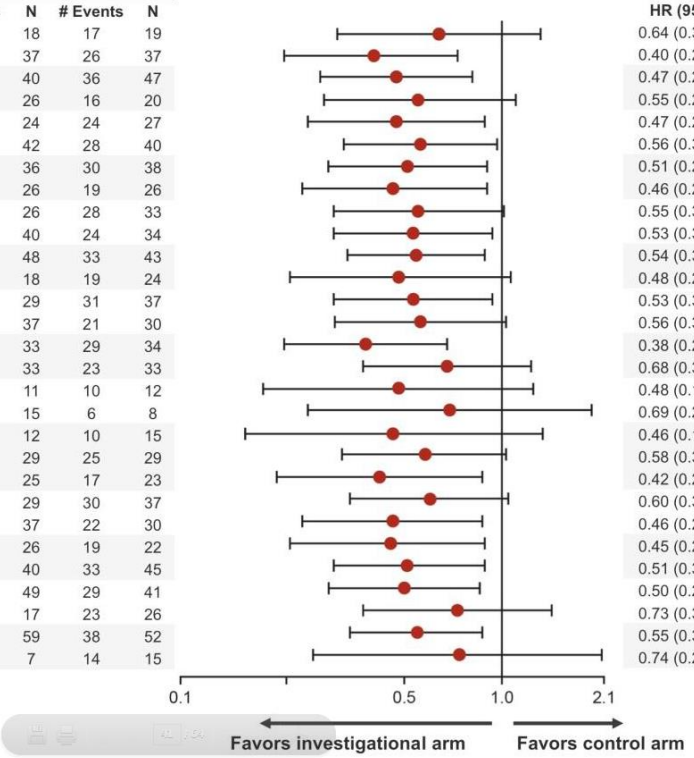


Känslighetsanalyser för cross-over, tidigt avbrytande av behandling, efterföljande behandling, samt antal cykler av terapi har utförts och visade ingen relevant påverkan på totalöverlevnaden.

I figur 3 nedan presenteras totalöverlevnaden för fördefinierade subgrupper i studien.

Figur 3. Subgruppsanalys av total överlevnad, OS

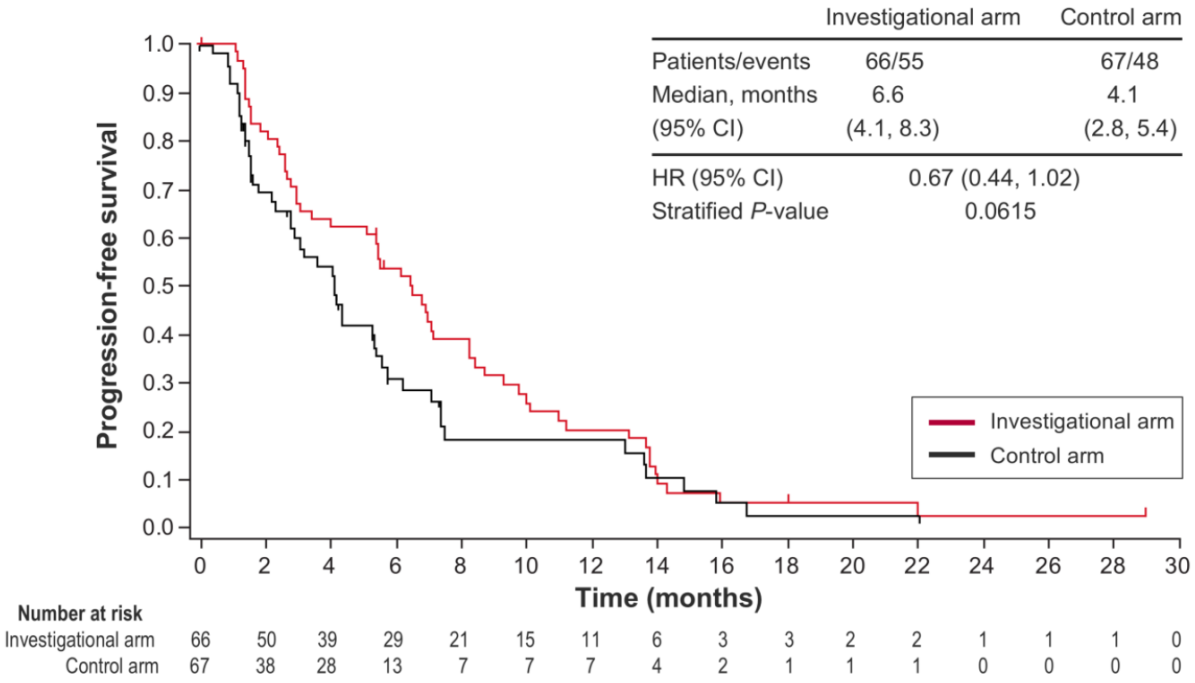
		Investigational arm		Control arm		
Category	**Subgroup**	**# Events**	**N**	**# Events**	**N**	**HR (95% CI)**
PDGFRα (Assay 2)	Positive	14	18	17	19	0.64 (0.31-1.33)
	Negative	19	37	26	37	0.40 (0.21-0.73)
Number of lines of previous treatment	0	21	40	36	47	0.47 (0.27-0.81)
	1 or more	18	26	16	20	0.55 (0.28-1.10)
Histological tumor type	Leiomyosarcoma	16	24	24	27	0.47 (0.25-0.90)
	Other	23	42	28	40	0.56 (0.32-0.97)
ECOG PS	0	20	36	30	38	0.51 (0.29-0.91)
	1	16	26	19	26	0.46 (0.24-0.91)
Sex	Male	16	26	28	33	0.55 (0.30-1.02)
	Female	23	40	24	34	0.53 (0.30-0.94)
Age	18 - 65	30	48	33	43	0.54 (0.33-0.89)
	≥65	9	18	19	24	0.48 (0.22-1.07)
Weight (kg)	< 81.4	19	29	31	37	0.53 (0.30-0.94)
	≥ 81.4	20	37	21	30	0.56 (0.30-1.04)
Duration of disease (mos)	< 14.95	20	33	29	34	0.38 (0.21-0.68)
	≥ 14.95	19	33	23	33	0.68 (0.37-1.25)
Duration of most recent prior system treatment (mos)	< 4.12	8	11	10	12	0.48 (0.18-1.26)
	≥ 4.12	10	15	6	8	0.69 (0.25-1.91)
Grade	Grade 1 - 2	5	12	10	15	0.46 (0.16-1.35)
	Grade 3	21	29	25	29	0.58 (0.32-1.04)
	Unknown/NA	13	25	17	23	0.42 (0.20-0.87)
Albumin at baseline (g/L)	< 38.0	22	29	30	37	0.60 (0.34-1.05)
	≥ 38.0	17	37	22	30	0.46 (0.24-0.87)
Liver metastases	Yes	17	26	19	22	0.45 (0.22-0.89)
	No	22	40	33	45	0.51 (0.30-0.88)
Platelets at baseline (10^9/L)	≤ 300	26	49	29	41	0.50 (0.29-0.86)
	> 300	13	17	23	26	0.73 (0.37-1.44)
WBC at baseline (10^9/L)	≤ 10	34	59	38	52	0.55 (0.34-0.87)
	> 10	5	7	14	15	0.74 (0.26-2.06)



Progressionsfri överlevnad, PFS
Olaratumab i kombination med doxorubicin gav en ökad PFS jämfört med endast doxorubicin, 6,6 månader mot 4,1 månader i median; HR = 0.672, 95% KI: 0,442, 1,021; p-värde: 0,0615. Skillnaden mellan grupperna var inte signifikant men uppnådde signifikansnivån 0,19 som definierats i fas 2-protokollet. Därmed uppnådde studien det primära effektmåttet PFS. En post-hoc blindad oberoende bedömning visade ett medianvärde på 8,2 versus 4,4 månader för olaratumab/doxorubicin jämfört med kontrollgruppen; HR = 0.670; p-värde: 0,1208.

I Figur 1 nedan visas progressionfri överlevnad i median för olaratumab/doxorubicin jämfört med doxorubicin i JGDG-studien.

Figur 4. Progressionsfri överlevnad i JGDG-studien (ITT populationen)



Objektiv responsfrekvens, ORR
En bättre prövarbedömd objektiv responsfrekvens, ORR, sågs hos patienter som erhöll olaratumab jämfört med kontrollgruppen: 18,2 % (95% KI: 9,8, 29,6) mot 11,9 % (95% KI: 5,3, 22,2). Skillnaden är inte statistisk signifikant enligt utredarens bedömning; p = 0,3214.
En post-hoc blindad oberoende granskning av prövarbedömd objektiv svarsfrekvens visade resultatet 18,2 % (95% KI: 9,8, 29,6) mot 7,5 % (95% KI: 2,5, 16,6); p = 0,0740) för patienter som erhöll olaratumab jämfört med kontrollgruppen.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Totalt sett har 485 patienter erhållit olaratumab i 9 fas-1 och 2 kliniska studier. Säkerhetsprofilen för olaratumab i kombination med doxorubicin kommer från fas-2 delen av JGDG-studien där 64 patienter ingick i försöksarmen och 65 patienter i jämförelsearmen.

Det totala antalet biverkningar, alla grader, var likartat i de två behandlingsarmarna. De vanligaste rapporterade biverkningarna för olaratumab i kombination med doxorubicin i JGDG-studien var illamående, trötthet, muskolateral smärta, neutropeni och mukosit.

Fler patienter i olaratumab-armen hade biverkningar av grad ≥ 3 jämfört med kontrollarmen, 79,7% mot 69,2%. Av dessa var de vanligaste observerade biverkningarna i olaratumab-armen neutropeni, 54,7% mot 33,8%, febril neutropeni, 12,5% mot 13,8%, anemi, 12,5% mot 9,2%, samt trombocytopeni 10,9% mot 7,7%.

Hjärttoxicitet är förknippat med användning av doxorubicin. I JGDG-studien kunde inga kliniskt betydelsefulla skillnader i doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet observeras mellan de två behandligsarmarna.

Då olaratumab är en monoklonal antikropp är användning förknippad med infusionsrelaterade reaktioner. I JGDG-studien rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 12,5 procent av patienterna och svåra infusionsrelaterade reaktioner hos 3,1 procent varav samtliga inträffade under eller omedelbart efter den första administreringen av olaratumab.

Antalet behandlingsavbrott till följd av biverkningar var något högre för kontrollarmen, 18,5 procent, jämfört med den experimentella behandlingsarmen 12,5 procent.

Inga behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades i olaratumabgruppen jämfört med fem behandlingsrelaterade dödsfall i kontrollgruppen. Ett av dödsfallen inträffade då en patient gick över till att få olaratumab som monoterapi efter avslutad doxorubicinbehandling.

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade JGDG studien att en statistiskt signifikant förbättring av totalöverlevnaden, OS, med 11,8 månader i median, 26,5 mot 14,7 månader i median, uppnåddes med olaratumab/doxorubicin jämfört med endast doxorubicin. Olaratumab i kombination med doxorubicin gav 2,5 månaders förbättrad progressionsfri överlevnad, PFS, i median jämfört med doxorubicin i monoterapi, 6,6 månader för olaratumab/doxorubicin mot 4,1 månader för doxorubicin ensamt.

Enligt TLV:s experter är sjukdomsbilden i JGDG-studien representativ för den aktuella målgruppen i Sverige. Patientpopulationen i studien ansågs dock som något yngre, 58 år i median, av en expert jämfört med medianåldern för patienter som insjuknar i avancerat mjukdelssarkom i Sverige.

TLV bedömer efter att ha konsulterat experter, att det totala antalet efterföljande behandlingar i studien stämmer överens med situationen i Sverige.

I JGDG studien hade i genomsnitt 35 procent av ITT populationen tidigare behandlats med en eller fler behandlingslinjer, oftast gemcitabin/docetaxel. Om man dessutom räknar med tidigare erhållen adjuvant och/eller neoadjuvant behandling så hade i genomsnitt 56 procent av ITT populationen erhållit tidigare systemisk behandling. Studien är utförd i USA där behandlingsrekommendationerna skiljer sig mot Sverige. Företaget anser att eftersom behandling med doxorubicin i första linjen är grundrekommendationen i Sverige, kommer Lartruvo främst att användas vid första linjens behandling.

Företaget uppskattar att 100 patienter är aktuella för användning i första linjens behandling av avancerat mjukdelssarkom och att 50 procent troligtvis kommer att behandlas med Lartuvo 2019. De två experter som TLV har varit i kontakt anser att uppskattningen är rimlig.

Båda experter menar att det är troligt att Lartruvo även kommer att ges vid senare linjers behandlingar. Detta scenario är baserat på erfarenhet från användandet av andra antikroppar som kombinerat med andra anti-tumorala substanser, främst cytostatika, visat ökad effekt utan nämnvärt ökad toxicitet. De har därför använts även i återfallssituationen. Som ett exempel nämns antikroppen rituximab. En patient med återfall skulle därför kunna komma att få Lartruvo i kombination med liposomalt doxorubicin. Liposomalt doxorubicin ges till patienter som tidigare fått maxdos doxorubicin, samt till äldre och hjärtsjuka patienter.

En av experterna uppskattar antalet som sannolikt skulle få Lartruvo i senare linjers behandling till cirka 30-40 patienter och den andra experten uppskattar antalet till minst 50 patienter.

Uppskattningen gäller de patienter som i dagsläget skulle behandlas med Lartruvo, vid tiden för införandet av läkemedlet.

Baserat på samma resonemang bedömer båda experter att patienter som får remission på primär behandling med Lartruvo/doxorubicin, och sedan får återfall efter avslutad behandling, riktlinje 6 mån, troligtvis kommer få Lartruvo igen tillsammans med liposomalt doxorubicin. Sammantaget blir det nog inte så många patienter enligt en expert. Den andra experten uppskattar antalet till 25-30 patienter.

TLV har noterat experternas uppgifter, men har inte gått vidare med informationen eftersom det är för tidigt att bedöma hur en eventuell användning av Lartruvo i senare linjer skulle kunna komma att påverka kostnadseffektiviteten.

En osäkerhet i studien är det stora antalet undergrupper av mjukdelssarkom som fanns representerade. Subgrupperna är små vilket även medför en osäkerhet vad gäller skillnader i OS på subgruppsnivå. Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA:s, och National Institute for Clinical Excellence, NICE:s, bedömning är att ett visst mått av obalanser mellan studiearmarna vad gäller histologiska undergrupper är oundvikligt då sjukdomen är så ovanlig. Enligt de experter TLV har varit i kontakt med finns det skillnader mellan olika undergrupper vad gäller känslighet mot kemoterapi, där somliga sarkom är nästintill terapiresistenta. En expert beskriver dock att behandlingseffekterna generellt är så dåliga för spritt mjukdelssarkom att dessa skillnader är av mindre betydelse.

Kontrollarmen i JGDG-studien inkluderar en grupp om 30 patienter, motsvarande 46 procent som vid progression gick över till att få olaratumab som monoterapi. Både företaget och TLV anser att denna behandling inte är sannolik i svensk sjukvård eftersom olaratumab endast är indicerat som kombinationsbehandling med doxorubicin, följt av olaratumab som monoterapi fram till progression.

[----------] TLVs bedömning är att Olaratumabs tydliga effekt på OS i JGDG-studien samt att känslighetsanalyser för cross-over inom kontrollgruppen inte påverkade OS, minskar osäkerheterna i resultaten.

Fler allvarliga biverkningar rapporterades för gruppen som fick olaratumab/doxorubicin jämfört med kontrollgruppen som endast fick doxorubicin. Enligt företaget och NICE:s rapport kan det bero på den högre kumulativa dosen doxorubicin som erhölls i den experimentella behandlingsarmen, 7 cykler i median jämfört med 4 cykler i median för kontrollarmen. Både NICE och de experter TLV har tillfrågat gör bedömningen att biverkningarna av olaratumab generellt är lindriga och väl tolererade.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys där Lartruvo (olaratumab i kombination med doxorubicin (OlaDox) som första linjes behandling jämförs med två behandlingsmetoder: doxorubicin (Dox) som monoterapi samt doxorubicin i kombination med ifosfamid (IfoDox). Jämförelsen mot doxorubicin bygger på JGDG-studien som är en direkt jämförande studie. Jämförelsen som doxorubicin i kombination med ifosfamid bygger på är en nätverksmetaanalys och är en indirekt jämförelse.

Företagets använder en partitioned-survival-modell[1] för att beräkna kostnadseffektiviteten för Lartruvo i kombination med Doxorubicin jämfört med jämförelsealternativen. Modellen har tre stadier: progressionsfri sjukdom (PFS), progredierad sjukdom (PPS) och död. Alla patienter börjar i stadiet för PFS. Övergångssannolikheterna bygger på effektmåtten PFS och total överlevnad (OS).

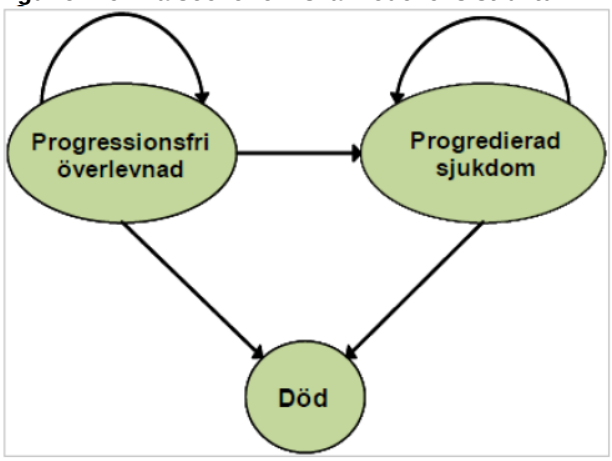
Läkemedelskostnader och biverkningar relaterade till första linjens behandling förekommer enbart i hälsostadiet progressionsfri sjukdom. Modellen är konstruerad baserat på antagandet att patienten behandlas med läkemedlet antingen fram tills att behandlingstiden löpt ut, tills dess att allvarliga biverkningar uppstår, eller fram till progression. Hälsostadiet progredierad sjukdom inkluderar kostnader relaterat till andra, tredje och fjärde linjens behandling.

Patientkaraktäristika är hämtad från JGDG-studien, i vilken medianåldern är 58 år vid baslinjemätningen (4). Företaget har simulerat studiepopulationens ålder och vikt till 64 år och 77 kg baserat på en svensk registerstudie med patienter som diagnosticerats med mjukdelssarkom (5).

Tidshorisonten är 25 år med en modellcykel på en vecka. Både kostnader och hälsovinster i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) har diskonterats med tre procent årligen.

Företaget har även inkommit med en modell som analyserar kostnadseffektiviteten av OlaDox i hela ITT populationen i studien, vilken inkluderar patienter som behandlas i första eller senare linjer. Analysen presenteras som en känslighetsanalys.

Figur 5. Den hälsoekonomiska modellens struktur



[1] modellera för en teoretisk kohort baserad på överlevnadsdata

TLV:s bedömning: TLV anser att företagets modell är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den tar hänsyn till relevanta kostnader och effekter som behandling med OlaDox medför. Tidshorisonten på 25 år förefaller vara rimlig och innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten är hög.

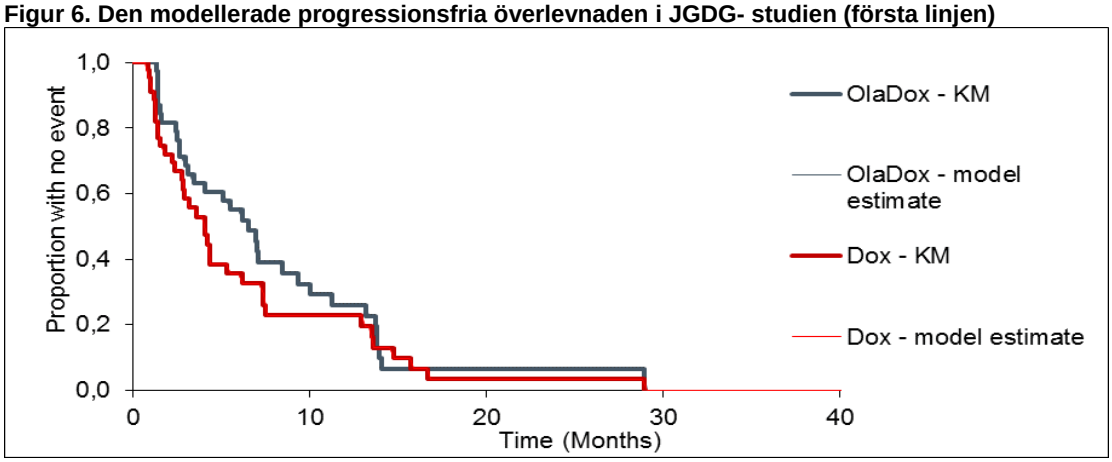
TLV instämmer med företagets val att justera patienternas genomsnittsålder och bakgrundsmortalitet utifrån en svensk registerstudie, eftersom denna bättre representerar patienterna som diagnosticeras med mjukdelssarkom i Sverige.

Enligt TLV:s experter förefaller doxorubicin vara det mest relevanta jämförelsealternativet i svensk klinisk praxis. Doxorubicin i kombination ifosfamid förefaller endast vara ett alternativ hos enstaka patienter där ett snabbt svar av behandling krävs. Effekten mellan doxorubicin och doxorubicin i kombination med ifosfamid kan anses vara likvärdig vad gäller OS. TLV har därmed inte närmre granskat den indirekta jämförelsen mot kombinationsbehandlingen doxorubicin med ifosfamid, utan presenterar endast resultaten från analysen.

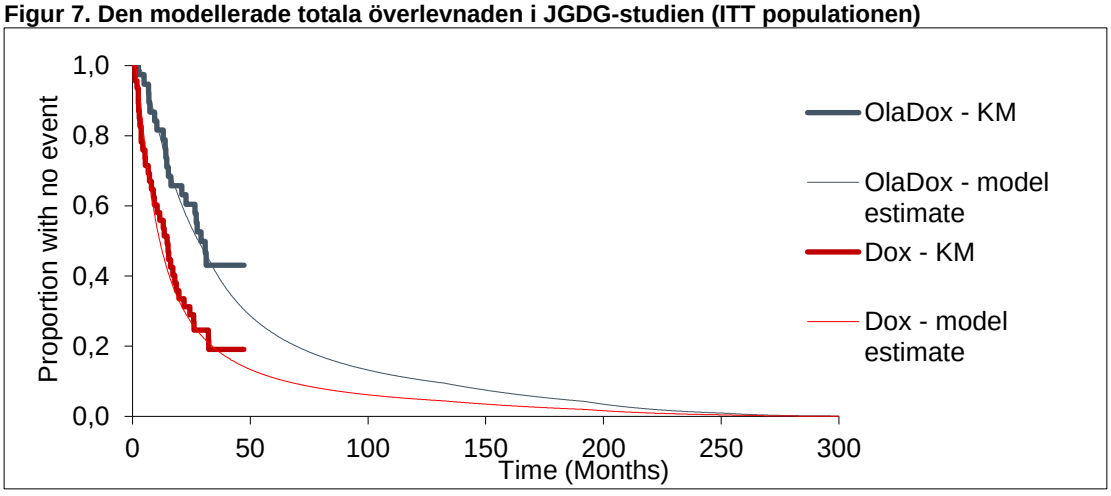
2.1 Effektmått

I den hälsoekonomiska modellen beräknas vid varje tidpunkt andelen patienter som rör sig från det progressionsfria stadiet till det progredierade stadiet, som andelen patienter som lämnar progressionsfri sjukdom subtraherat med andelen som avlider. Figur 6 illustrerar den modellerade progressionsfria överlevnaden, och den totala överlevnaden illustreras i Figur 7.

Figur 6. Den modellerade progressionsfria överlevnaden i JGDG- studien (första linjen)



Figur 7. Den modellerade totala överlevnaden i JGDG-studien (ITT populationen)



2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), som hämtats från JGDG-studien. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat[2] har utvärderats med AIC[3] och BIC[4].

Den kliniska studien JGDG bygger på hela ITT populationen vilken inkluderar patienter som får OlaDox som första linjens behandling, 65 procent, eller senare linjers behandling, 35 procent. Företagets grundscenario och modell bygger på patienter som erhöll OlaDox eller Dox som första linjens behandling. Det är denna patientpopulation som företaget menar att OlaDox kommer bli aktuell för.

För den progressionsfria överlevnaden har företaget valt att använda patientpopulationen som erhöll OlaDox eller Dox som första linjens behandling. För total överlevnad har företaget inkluderat hela ITT- patientpopulationen i JGDG-studien eftersom subgruppen som behandlades i första linjen innehöll för få patienter. Företaget gör därmed antagandet att behandlingen har samma effekt i hela ITT patientpopulationen som i populationen som endast behandlas i första linjen.

TLV:s bedömning: JDGD-studien är utförd i USA, där man i större utsträckning använder gemcitabin/docetaxel i första linjen för den aktuella patientpopulationen. Studiepopulationen inkluderar därför patienter som får Lartruvo i andra eller senare linjers behandling. Studien är därmed inte fullt överförbar till svenska förhållanden där standardbehandling i första linjen är doxurubicin som monoterapi eller i kombination med ifosfamid.

För den hälsoekonomiska analysen innebär detta troligtvis ett konservativt resultat då patienterna i JGDG-studien kan anses vara något sjukare jämfört med de patienter som är aktuella för Lartruvo i Sverige.

För den progressionsfria överlevnaden har företaget valt att använda Kaplan-Meier-estimaten direkt istället för att modellera kurvorna med parametriska funktioner. Företagets motivering till metodvalet är att de parametriska funktionerna har en dålig passform till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten, samt att kurvorna för den progressionsfria överlevnaden är så pass mogna (nästan samtliga patienter hade uppnått progression) att en extrapolering inte var nödvändig.

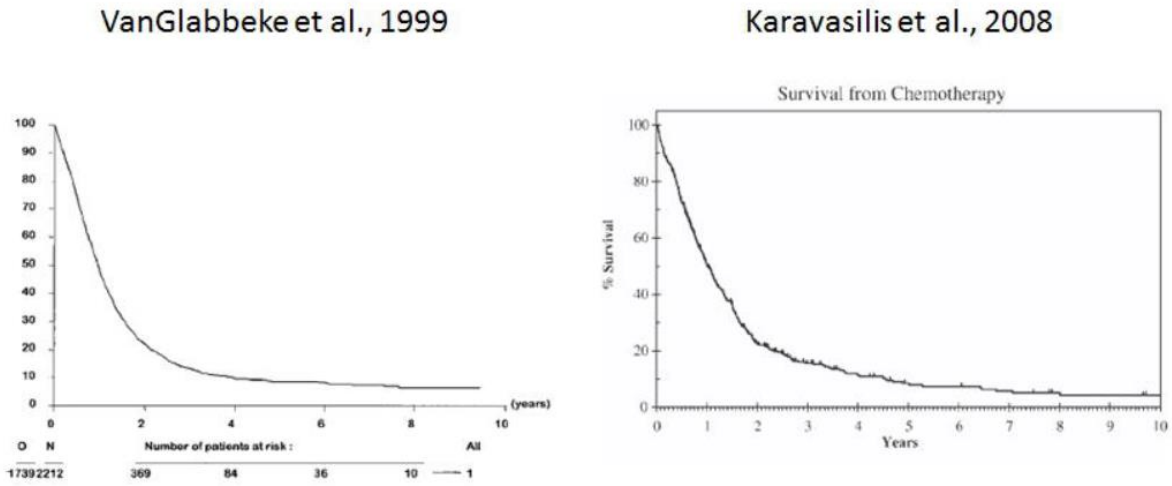
För total överlevnad har företaget applicerat parametriska funktioner på hela ITT studiepopulationen i JGDG-studien istället för subgruppen som endast består av patienter som behandlas i första linjen. Eftersom det proportionella hasardsanatagandet höll för total överlevnad så har företaget modellerat dessa överlevnadskurvor med en enskild parametrisk modell. Baserat på den statistiska passformen, visuella inspektioner och en validering baserad på två externa studier, valde företaget att extrapolera total överlevnad med den generaliserade gammafunktionen.

För att validera den extrapolerade långtidsöverlevnaden för Dox som monoterapi har företaget identifierat två externa studier. Den första studien, publicerad av VanGlabbeke et al. (6), undersöker långtidsöverlevnaden under en 10-års period hos 2 185 patienter som behandlats med antracyklin-innehållande behandling som första linjens behandling. Den andra studien publicerad av Karavasilis et al. (7), undersöker också långtidsöverlevnad hos patienter med mjukdelssarkom som behandlats i första linjen och bestod av 488 patienter.

[2] Funktion av överlevnadsdata.
[3] Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.
[4] Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Båda studier indikerar att total överlevnad planar ut och skapar en platå. De två studierna hade även liknande 5- och 9-års total överlevnad, se Figur 8. samt Tabell 5. Av samtliga parametriska funktioner var det endast den generaliserade gammafunktionen som genererade en modellerad långtidsöverlevnad som återspeglar de två studierna som användes för valideringen.

Figur 8. Kaplan-Meier-estimat från Glabbeke et al. (6) samt Karavasilis et al. (7)



OS = overall survival.

Tabell 5. Andelen överlevande patienter vid 5- respektive 9 år i Glabekke et al. (6) samt Karavasilis et al. (7)

	Glabbeke et al. (1999)	Karavasilis et al. (2008)
År 5	**8,7 %**	**9 %**
År 9	**6,2 %**	**5 %**

I den hälsoekonomiska modellen finns det möjlighet att justera för hur behandlingseffekten för Lartruvo (OlaDox) kan tänkas se ut bortom den kliniska studiens uppföljningstid. Detta görs genom att justera hasardkvoten till 1, det vill säga sannolikheten att avlida blir densamma i båda behandlingsarmarna. Företaget har i sitt grundscenario antagit att behandlingseffekten är likvärdig mellan Lartruvo (OlaDox) och Dox vid månad 32 och framåt.

I modellen har företaget även justerat mortalitetsrisken för att ta hänsyn till den ökade risk som kan tänkas uppstå för en patient under en längre tidshorisont. Företaget menar att en patient som levt med mjukdelssarkom under en lång tid potentiellt har en högre risk att avlida gentemot den generella populationen. Några av de ökade riskerna som företaget nämner skulle kunna vara en ökad risk för cancer eller andra långtidseffekter till följd av behandlingen som gör att patienterna löper större risk att drabbas av exempelvis stroke eller hjärtsjukdom.

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företagets metoder vad gäller extrapoleringarna. Då Kaplan-Meier-estimaten för PFS är tillräckligt mogna är det rimligt att använda dessa utan att applicera en parametrisk funktion. Skulle en parametrisk funktion appliceras på Kaplan-Meier-estimaten så skulle inte resultaten påverkas i någon större utsträckning.

Vad gäller total överlevnad så delar TLV företagets uppfattning att Kaplan-Meier-estimaten bäst modelleras med den generaliserade gammafunktionen. Extrapoleringarna utgår från hela studiepopulationen snarare än enbart de patienter som behandlas i första linjen. Detta innebär ett robustare dataset samtidigt som det skulle kunna anses vara ett konservativt antagande till företagets nackdel, eftersom patienter som behandlas i senare linjer kan förmodas vara sjukare. Hasardkvoten för subgruppen patienter som behandlades i första linjen var 0,46 i jämförelse med 0,47 hos hela ITT studiepopulationen. Resultaten påverkas därmed inte nämnvärt av att hela ITT populationen används vid extrapolering av total överlevnad.

Att inkludera externa studier för att validera extrapoleringen av jämförelsearmen (Dox) ses av TLV som en styrka och bekräftar att den generaliserade gammafunktionen skapar en rimlig långtidsöverlevnad hos den aktuella populationen.

Då Lartruvo (OlaDox) är ett nytt läkemedel som saknar långtidsuppföljning så går det inte att uttala sig om hur långtidsöverlevnaden kan tänkas se ut. TLV bedömer i likhet med företaget att det vore orimligt att anta att Lartruvo (OlaDox) har en kvarvarande effektfördel gentemot Dox under hela modellens tidshorisont. Att anta att effekten mellan Lartruvo (OlaDox) och Dox är likvärdig efter studiens uppföljningstid är rimligt, kanske till och med en aning konservativt till företagets nackdel.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av mjukdelssarkom, och olika nyttovikter är förknippade med olika hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden de befinner sig i ett specifikt modellstadium.

De nyttovikter som används i modellen är härledda från externa källor då JGDG-studien inte mätte patienternas livskvalitet. Livskvaliteten antas vara samma för alla personer oavsett läkemedelsbehandling. För utvärderingen av Lartruvo som första linjens behandling används nyttovikterna vid behandlingsstart från studien av Reichardt et al (8). Studies syfte var att bedöma livskvaliteten bland patienter med metastatiskt mjukdelssarkom och bensarkom.

Studien inkluderade deltagare från nio länder, bland annat USA, Stor Britannien och Sverige. Majoriteten av studiedeltagarna led av metastatiskt mjukdelssarkom, cirka 83 procent. Vid diagnos och insamling av respons status var patienterna cirka 50 år gamla. Mätningar genomfördes bland annat med det generiska livskvalitetsmåttet EQ-5D-3L och validerades med den brittiska nyttoviktstariffen publicerad av Dolan et al (9).

Företaget har även genomfört känslighetsanalyser där livskvaliteten för stadiet PFS är nedbruten till två stadier: progressionsfri med och utan respons. Progressionsfri utan respons antas vara lika med livskvaliteten för PFS totalt. För progressionsfri med respons har företaget tagit livskvaliteten från en brittisk studie som kartlägger livskvaliteten med hjälp av Time-trade-off (TTO) metoden, publicerad av Shingler et al. (10).

Tabell 6. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Hälsostadium	Nyttovikt	Källa
Progressionsfri (total)	0,72	Reichardt et al, 2012
Progressionsfri med respons	0,79	Shingler et al, 2013
Progressionsfri utan respons	0,72	Reichardt et al, 2012
Progredierad sjukdom	0,56	Reichardt et al, 2012

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskningar sker i samband med varje biverkan som uppstår. Livskvalitetsminskningen baseras på prevalensen av de biverkningar som uppstod i JGDG-studien för de olika behandlingsalternativen. De biverkningar som inkluderats i den hälsoekonomiska modellen är de biverkningar som klassades som grad 3 eller högre och förekom hos över 2 procent av studiepopulationen.

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från externa källor så är de inte baserade på patientpopulationen som ingick i JGDG-studien, vilket medför en viss grad av osäkerhet.

Nyttovikterna i Reichhardt-studien bygger på en studiepopulation som sammanlagt bestod av 114 deltagare diagnosticerade med olika sorters metastatisk mjukdelssarkom (8). Dessa delades in i mindre subgrupper beroende på vilket stadium studiedeltagaren befann sig i. Exempelvis första linjens behandling, andra linjens behandling eller progredierad sjukdom. Dessa subgrupper bestod av mellan 17 till 35 deltagare, vilket på grund av det låga antalet gör att resultaten omfattas av en hög osäkerhet. Vidare bör det framhävas att studiepopulationen var nästan tio år yngre än studiepopulationen i JGDG-studien, vilket kan ge en överestimering av livskvaliteten. En av de största osäkerheter råder dock kring urvalet av studiepopulationen i Reichardt et al. Studien fokuserar på en patientpopulation som har upplevt positiva resultat av kemoterapin, vilket inte återspeglar den modellerade studiepopulationen. TLV ställer sig frågande till om studien publicerad av Reichardt et al. på ett tillförlitligt sätt kan användas för att representera livskvaliteten hos patienterna i JGDG-studien.

Nyttovikten skattat för hälsostadiet progressionsfri sjukdom (totalt) är i linje med värdet upptäckt av Shingler et al., där den allmänna befolkningen skattade livskvaliten för patienter med mjukdelssarkom. Dock är patientpopulationen även i denna studie yngre än den simulerade studiepopulationen. Det ses även som en nackdel att det är den generella befolkningen som hypotetiskt fått skatta livskvaliteteten hos patienter med mjukdelssarkom, vilket medför ytterligare osäkerheter.

Skattningen av hälsostadiet progredierad sjukdom skiljer sig avsevärt mellan studierna av Reichhardt et. al. och Shingler et al., där livskvaliteten för progredierad sjukdom skattades till 0,56 respektive 0,26.

Nyttovikterna som används för det progredierade stadiet är förhållandevis låga vid en jämförelse mot andra typer av cancerformer, vilket skulle kunna indikera en underskattning från företagets sida och därmed en högre kostnad per QALY.

Det finns betydande osäkerheter i de nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen och de bör tolkas med försiktighet.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande är i den hälsoekonomiska modellen främst hämtade från regionala prislistor, Apoteket AB, TLV, genom intervjuer med svenska kliniska experter samt genom publicerad litteratur.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Lartruvo är 14 263 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 500 mg och 5 292,38 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 190 mg. Den rekommenderade dosen av Lartruvo är 15 mg per kg, administrerat via intravenös infusion dag 1 och 8 i varje treveckorscykel till sjukdomsprogression eller icke acceptabel toxicitet inträffar. Lartruvo administreras i kombination med doxorubicin i högst 8 behandlingscykler, följt av Lartruvo monoterapi till patienter vars sjukdom inte har progredierad. Doxorubicin ges dag i varje cykel, efter Lartruvo-infusionen.

Priset som används i modellen för doxorubicn är 524,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 190 mg.

Den genomsnittliga månadskostnaden per månad och patient blir ungefär 90 000 kronor för Lartruvo i kombination med doxorubicin. Doxorubicin som monoterapi har en genomsnittlig månadskostnad på ungefär 1 000 kronor per patient.

TLV:s bedömning: Företagets grundscenario använder sig av egna modellerade priser, medan TLV baserar sina beräkningar på apotekets utförsäljningspris (AUP) hämtade från TLV:s listpriser eller priserna publicerat av Apoteket AB. Lartruvo tillhandahålls i två förpackningsstorlekar både 500 mg och 190 mg. Den mindre förpackningen á 190 mg saknar ett officiellt pris.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad som bäst förklaras av de kostnader grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av behandlingar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från regionala prislistor och genom intervjuer från svenska kliniska experter.

Kostnader för efterföljande behandlingsalternativ omfattar både läkemedelskostnader, tillkommande administreringskostnader och kostnader för hantering av biverkningar. I sitt grundscenario använder företaget kostnader från Jönsson et al (11) som är en retroperspektiv observationsstudie genomförd både i Europa och USA, där den är känd under namnet SABINE (SArcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe). Det deltog 21 hälso- och sjukvårdsanläggningar varav en låg i Sverige.

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

2.2.3 Indirekta kostnader

Modellen inkluderar indirekta kostnader i form av produktionsbortfall och vård av anhöriga. För det progressionsfria hälsostadiet utgår företaget från att 15 procent arbetar de första modellerade tio åren samt att tio procent i det progredierade hälsostadiet är kapabla att arbeta. I intervallet 10–20 och 20 år framåt sjunker andelen patienter med produktionsbortfall ytterligare.

Företaget antar att produktionsbortfall inträffar för bland annat administrations- och monitoreringsbesök, inträffande av biverkningar, administrationsbesök i samband med andra, tredje eller fjärdehandsbehandling.

Modellen inkluderar även kostnader för vård av anhöriga vilka är uppskattade till 499 kronor.

2.2.4 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Intervjuer med kliniska experter användes för att validera de applicerade kostnader och resursutnyttjande som de oönskade händelserna kan tänkas ha.

De biverkningar som används i modellen är de biverkningar som klassas som grad tre eller högre och om de förekom hos mer än 2 procent av studiepopulationen. Kostnaderna är modellerade som en engångskostnad som uppstår i början av simuleringarna.

TLV:s bedömning: Kostnader och nyttoavdrag för biverkningar som patienterna drabbades av är små och har ingen större påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen.

3 Resultat

Jämförelsen mellan Lartruvo i kombination med doxorubicin och doxorubicin presenteras i detalj, medan den indirekta jämförelsen mot doxorubicin i kombination med ifosfamid presenteras i en sammanfattande tabell.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget inkluderar indirekta kostnader i form av produktionsbortfall (frånvaro från arbetet)
- Företaget använder egna modellerade priser för Lartruvo [---------] kr för en injektionsflaska á 190 mg och [---------] kr för en injektionsflaska á 500 mg).

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY till ungefär [---------] kronor när OlaDox jämförs med Dox. Jämfört mot IfoDox blir istället kostnaden per vunnet QALY ungefär [---------] kronor.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario OlaDox jämfört mot Dox monoterapi

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario OlaDox jämfört mot IfoDox

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 9. Känslighetsanalyser för jämförelsen mellan OlaDox och Dox

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Utöver ovan dokumenterade känslighetsanalyser genomförde företaget även känslighetsanalyser som varierar kostnader för ett flertal hälsostadier. Som beskriven tidigare bedömer TLV att vårdkostnader inte är drivande i modellen, varför dessa känslighetsanalyser inte redovisas här.

3.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnaden per vunnet QALY vid första linjens behandling med OlaDox jämfört med Dox till ungefär 940 000 kronor. Vid en jämförelse mot IfoDox blir istället kostnaden per vunnet QALY ungefär 830 000 kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- TLV inkluderar inte indirekta kostnader i form av produktionsbortfall.

- TLV använder de priser på Lartruvo som återfinns på Apoteket AB (5 292,38 kronor för en injektionsflaska á 190 mg och 14 263,00 kronor för en injektionsflaska á 500 mg).

3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario OlaDox jämfört med Dox

	OlaDox	Dox	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	*664 317 kr*	*2 634 kr*	*661 683 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*452 697 kr*	*285 704 kr*	*166 993 kr*
Övriga direkta kostnader	*- kr*	*- kr*	*- kr*
Indirekta kostnader	*- kr*	*- kr*	*- kr*
Kostnader, totalt	1 117 013 kr	288 338 kr	828 676 kr
Levnadsår (LY)	3,58	2,04	1,54
QALYs	2,09	1,21	0,88
Kostnad per vunnet levnadsår			538 287 kr
Kostnad per vunnet QALY			**942 327 kr**

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario OlaDox jämfört mot IfoDox

Jämförelsealterantiv	Kostnad per QALY
IfoDox	826 389 kr

3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

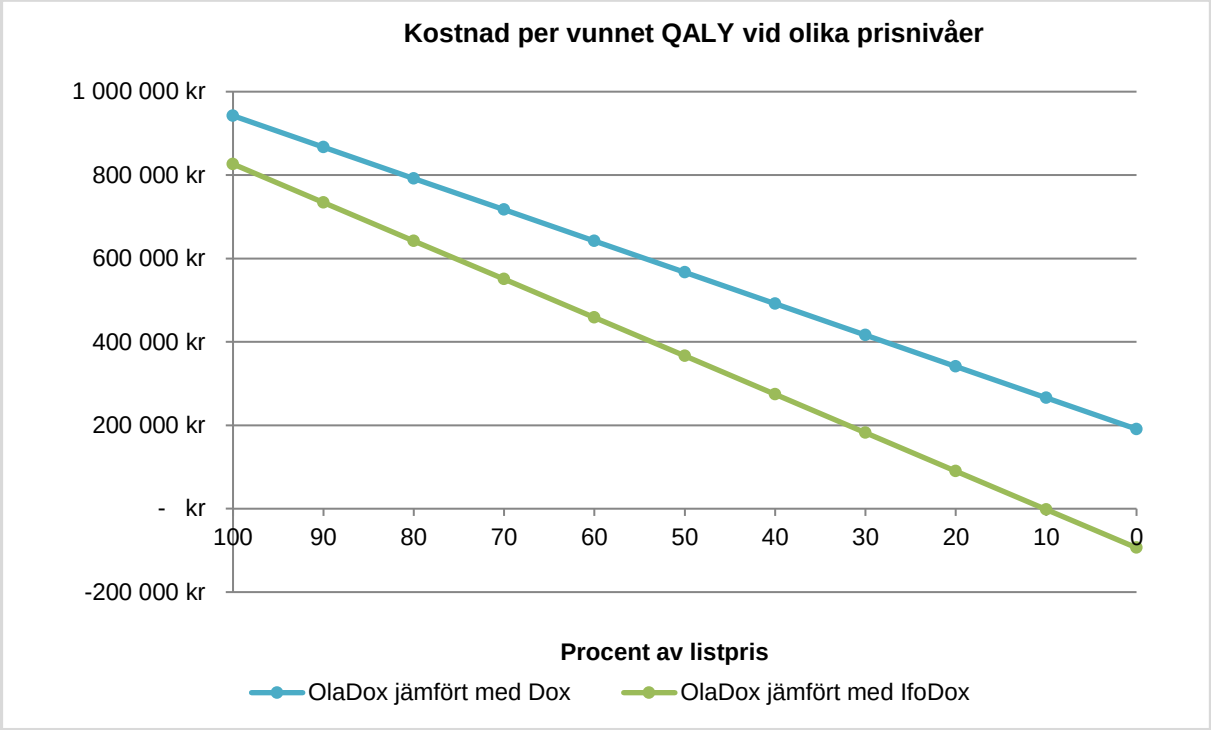
Tabell 12. Känslighetsanalyser för jämförelsen mellan OlaDox och Dox

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	5 år	796 988 kr	0,58	1 384 539 kr
	10 år	817 261 kr	0,77	1 063 625 kr
	20 år	828 282 kr	0,88	945 999 kr
Extrapoleringen av OS	Log-normal	817 052 kr	0,75	1 084 468 kr
	Weilbull	796 745 kr	0,54	1 475 553 kr
Kassation	Enbart förpackningar i stor-lek 500 mg används	1 033 532 kr	0,88	1 175 279 kr
	Exkluderat	809 238 kr	0,88	920 223 kr
Livskvalitet	Progredierad = 0,67	828 676 kr	1,04	800 042 kr
	Progredierad = 0,45	828 676 kr	0,72	1 141 759 kr

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Lartruvo har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Lartruvo räknas gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget.

Figur 9. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten grundar sig i hur effekten av OlaDox ser ut bortom de kliniska studierna. Företaget har på ett adekvat sätt tagit detta i beaktande när de väljer att justera hasardkvoten till 1 bortom de kliniska studiernas observationstid, det vill säga företaget antar att det inte finns någon effektfördel för OlaDox jämfört med Dox bortom de kliniska studierna.

Det föreligger även osäkerhet rörande nyttovikterna framförallt för stadiet progredierad sjukdom. Nyttovikterna som används för det progredierade stadiet är förhållandevis låga vid en jämförelse mot andra typer av cancerformer, vilket skulle kunna indikera en underskattning från företagets sida.

Det bör även framhävas att företaget i sin modellering har utgått ifrån att Lartruvo används i två olika förpackningsstorlekar (förpackningar i storlek 500 mg och 190 mg) i syfte att minimera kassering. För närvarande finns det offentliga priset från Apoteket AB inte tillgänglig för en injektionsflaska á 190 mg.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [----------] personer per år är aktuella för behandling med OlaDox och att 50 procent av dessa troligtvis kommer att behandlas med OlaDox i första linjen. Detta skulle innebära en årlig försäljningsvolym på ungefär [----------] kronor.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE har tagit fram ett underlag som granskar kostnadseffektiviteten för OlaDox jämfört med Dox. NICE har uppmärksammat att det finns osäkerheter gällande kostnadseffektiviteten främst på grund av avsaknad av långtidsdata. OlaDox uppfyller dock NICE:s kriterier för läkemedel om förlängning av livet med minst tre månader för personer som förväntas leva mindre än 24 månader. Därmed rekommenderar NICE OlaDox för personer med avancerat mjukdelssarkom under förutsättning att:

- patienten inte tidigare har behandlats med kemoterapi för avancerat mjukdelssarkom.
- patienten inte lämpar sig för operation, eller att sjukdomen inte svarar på strålningsbehandling.
- NICE:s rekommendationer för användning följs.

Mer information finns på https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10103

Scottish Medicines Consortium har ännu inte uttalat sig om Lartruvo.

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 vunnet QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6 Referenser

1. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Sarkom - Regional Vårdprogram. 2016.
2. Cancerfonden. Sarkom 2013 [2017-08-29]. Available from: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/sarkom.
3. European Medicines Agency. Assessment Report - Lartruvo 2016.
4. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. The Lancet. 2016;388(10043):488-97.
5. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum. 1994;259:1-31.
6. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(1):150-7.

7. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. Cancer. 2008;112(7):1585-91.
8. Reichardt P, Leahy M, Garcia Del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. Sarcoma. 2012;2012:740279.
9. Dolan P. Modelling valuations for health states: the effect of duration. Health policy (Amsterdam, Netherlands). 1996;38(3):189-203.
10. Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, Diaz J, Isbell R, Manson S, et al. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. Quality of Life Research. 2013;22(7):1697-706.
11. Jonsson L, Justo N, Musayev A, Krishna A, Burke T, Pellissier J, et al. Cost of treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma who respond favourably to chemotherpy. The SArcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. European journal of cancer care. 2016;25(3):466-77.

Bilagor

Bilaga 1 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen

Substans	Komponenter	Dosering
OlaDox	Ola	15 mg/kg on days 1 and 8
	Dox	75 mg/m² on day 1
Dox		75 mg/m² on day 1
IfoDox	Ifo	1.6 g/m² on days 1, 2, and 3 (total of 5g/m²)
	Dox	75 mg/m² on day 1
	Mesna	1.45 g/m² on days 1, 2, and 3 (total of 4.35 g/m²)
	G-CSF (filgrastim)	5 µg/kg on days 1-7
Gemdox	Gem	675 mg/m² on days 1 and 8
	Doc	75 mg/m² on day 8