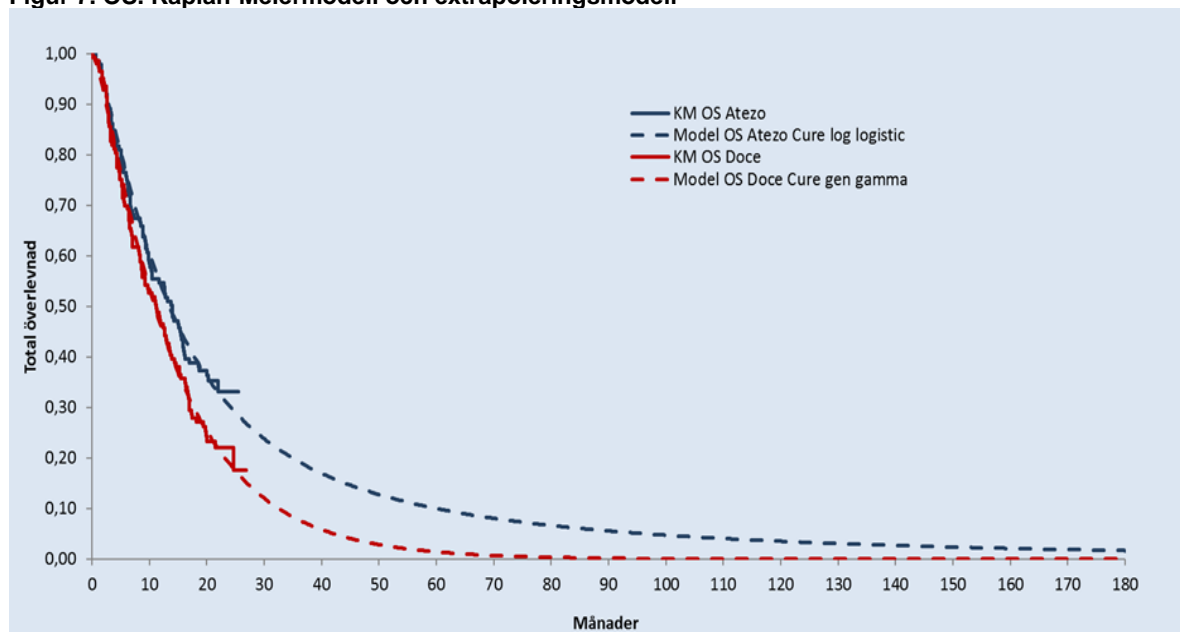


Figur 7. OS. Kaplan-Meiermodell och extrapoleringsmodell



Som validering av långsiktig OS använder sig företaget av en långtidsuppföljning av en fas-1-studie²⁸ av Opdivo (N=129) där femårsöverlevnaden (60 månader) var 16%, vilket enligt företaget tyder på att överlevnaden i Tecentriqarmen inte överdrivs. I företagets modell är femårsöverlevnaden med Tecentriq 10%²⁹.

TLV:s bedömning: TLV har ingen invändning mot företagets extrapolering av PFS.

Cure-modellen kan tyckas vara olämplig för extrapolering av OS vid lungcancer i andra linjen, eftersom poängen med cure-modellen är att fånga att en del av patientpopulationen har en långsiktig överlevnad i nivå med normalbefolkningen. Den hittills uppvisade korta överlevnaden i lungcancer rimmar inte med tanken med cure-modellen.

I företagets modell är extrapoleringen av cure-modellen gjord på endast ett sätt; log-logistisk fördelning i Tecentriqarmen och gammafördelning i docetaxelarmen. Känslighetsanalys med andra statistiska fördelningar är inte möjlig att göra.

TLV håller med företaget om att den femåriga överlevnadsdatan för Opdivo är en indikator på att överlevnaden i Tecentriqarmen inte är överskattad. Likaså håller TLV med företaget om att registerdata visar att överlevnaden i docetaxelarmen inte är underskattad.

Det kan enligt TLV:s kliniska expert i genomsnitt vara sämre överlevnad i den verkliga kliniska situationen på grund av att endast patienter med PS 0-1 inkluderades i OAK.

Det kan finnas anledning att ifrågasätta ett så långt tidsperspektiv som 15 år. TLV:s kliniska expert har ingen konkret uppfattning om överlevnaden efter immunoterapi på riktigt lång sikt, men gissar att det bortom tio år rör sig om några enstaka patienter. Det är i linje med företagets estimering av överlevnaden vid behandling med Tecentriq.

²⁸ Brahmer J., Horn L., Jackman D. *et. al.* Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. Abstract, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017

²⁹ Uppgiften om femårsöverlevnad för patienter som initierades på Opdivo är inte begränsad till icke skivepitelcancer för patienter utan uttryck av PD-L1. Patienter med icke skivepitelcancer har bättre överlevnad än dem med skivepitelcancer. De utan uttryck av PD-L1 har sämre överlevnad än patienter med uttryck. Nettoeffekten är oklar.

TLV:s kliniska expert bedömer att de överlevnadstal som cure-modellen genererar är trovärdiga i båda behandlingsarmarna.

Sammantaget anser TLV att extrapolerad överlevnad är rimlig.

Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet mättes i OAK med flera olika instrument, däribland EQ-5D. Det finns data för EQ-5D från första dagen i varje cykel, vid ett tillfälle inom 30 dagar efter progression samt vid 6, 12 och 24 veckor efter progression.

I den hälsoekonomiska modellen är den hälsorelaterade livskvaliteten strukturerad utifrån om patienterna står på behandling eller inte. Data är hämtade från OAK. Under behandling är nyttovikten 0,78 i Tecentriqarmen och 0,77 i docetaxelarmen. Efter behandling är nyttovikten 0,63 i båda armarna.

TLV:s bedömning: I hälsoekonomiska modeller inom cancerområdet är det vanligare att koppla nyttovikter till progressionsstatus i stället för behandlingsstatus. I detta fallet har dock företaget med statistik över utvecklingen av den hälsorelaterade livskvaliteten från OAK kunnat visa att nyttoförändringen är tydligare kopplad till avbruten behandling än till progression. TLV utgår från samma nyttovikter som i företagets grundscenario.

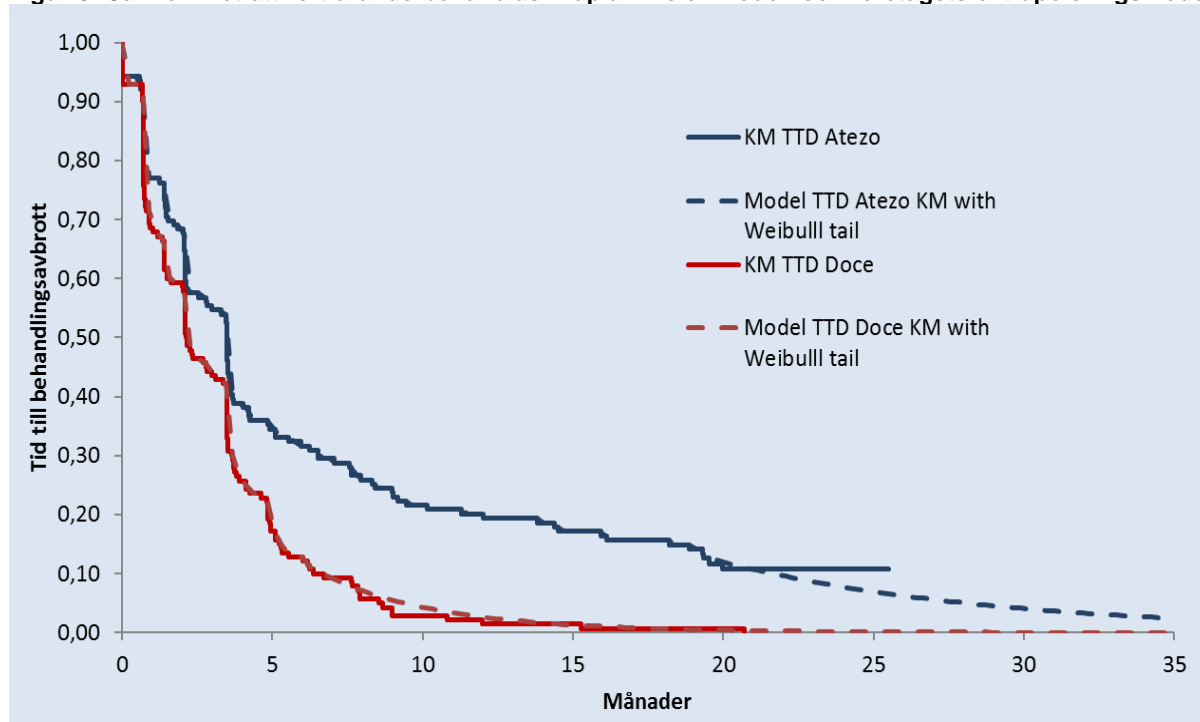
2.2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Kostnaden om 63 000 kronor per månad för Tecentriq är avsevärt högre än motsvarande för docetaxel som uppgår till 1 400 kronor i modellberäkningen.

Behandlingslängden i OAK var längre med Tecentriq än med docetaxel. Företaget modellerar behandlingslängden enligt Kaplan-Meier-modellen och med en extrapolering enligt Weibullfördelningen när det finns få patienter som grund för skattningarna i Kaplan-Meier-modellen.

Figur 8. Sannolikhet att fortfarande behandlas. Kaplan-Meier-modell och företagets extrapoleringsmodell



TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot företagets extrapolering av tid till behandlingsavbrott. Enligt TLV:s expert kan det vara aktuellt att avbryta en behandling som har pågått så länge som två år. TLV gör en sådan känslighetsanalys.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Enhetskostnader vid administrering och monitorering antas vara lika höga i de båda behandlingsarmarna. Den totala kostnaden blir dock högre för patienter som behandlas med Tecentriq till följd av längre behandlingstid och längre liv.

Källan för administreringskostnaden är den regionala prislistan för Södra sjukvårdsregionen posterna läkemedelstillförel, intravenös, och cytostatikaberedning. Tillsammans uppgår de till 4 761 kronor per administreringstillfälle.

Monitoreringskostnaden antas vara densamma som i beslutsunderlaget från TLV om Zykadia. Motiveringen till det är att patienter med ALK-positiv metastaserad icke-småcellig lungcancer har liknande monitoreringskostnader, som i detta fallet uppgår till 380 kronor per vecka under behandling och 775 kronor per vecka efter behandling.

Inga kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling ingår i modellen.

TLV:s bedömning: Att inga kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling ingår i modellen är en brist. I OAK-studien fick cirka 25% av patienterna docetaxel efter Tecentriq. Även andra läkemedel förekom i båda behandlingsarmarna. Det är dock ingen stor förändring av kostnadseffektivitetsresultaten att vänta vid inklusion av dessa kostnader.

Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

2.2.3 Resultat

Resultatet i företagens grundscenario

Tabellen nedan visar kostnader och effekter (överlevnad och kvalitetsjusterade levnadsår) i företagens grundscenario.

Tabell 6 Företagens grundscenario för subgruppen patienter med icke-skivepitelcancer utan uttryck av PD-L1, diskonterat med 3% där inte annat anges

	Tecentriq	docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Tecentriq eller docetaxel	464 933	4 776	460 158
Övriga sjukvårdskostnader	62 308	32 095	31 213
Kostnader, totalt	528 241	36 870	491 371
Progressionsfri överlevnad (odiskonterat)	0,54	0,49	0,05
Levnadsår (odiskonterat)	2,11	1,25	0,87
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,32	0,8	0,52
Kostnad per vunnet levnadsår för Tecentriq			681 886
Kostnad per vunnet QALY för Tecentriq			974 877

TLV:s grundscenario

TLV gör i stort ingen annan bedömning än vad företaget gör vad avser kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Tecentriq versus docetaxel vid icke småcellig lungcancer för subgruppen av patienter med icke skivepitelcancer utan PD-L1-uttryck. Att kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling inte ingår i modellen påverkar, enligt TLV:s bedömning, inte resultaten i stor omfattning. Att de kliniska studierna enbart inkluderar patienter med ECOG 0-1 kan potentiellt ha en större påverkan om det föreligger en lägre överlevnadsvinst vid ECOG högre än 1. TLV har dock små möjligheter att spekulera i vilken storleksordning en sådan påverkan skulle kunna ha.

TLV:s känslighetsanalyser

Enligt TLV:s bedömning är det känslighetsanalyserna i tabell 8 som är de mest centrala att göra.

Tabell 7 Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i företagens grundscenario inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY (företagens grundscenario 970 000)
Behandlingsstopp (enligt extrapolerad TTD-kurva)	24 månader	442 758	0,52	880 000
Tidshorisont (15 år)	12,5 år	503 783	0,5	1 010 000
	10 år	501 038	0,46	1 080 000
	7,5 år	496 449	0,41	1 210 000

Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i underlaget är hög, vilket främst beror på att det råder osäkerhet kring överlevnaden vid behandling med Tecentriq på lång sikt.

2.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att upp till 280 patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling med Tecentriq vid den aktuella indikationen. Företaget uppskattar att den årliga försäljningen för Tecentriq kommer att uppgå till 50 miljoner kronor.

TLV:s bedömning: Utifrån de uppskattade antalet patienterna i tidigare ärenden i den aktuella indikationen, Keytruda och Opdivo, som rörde sig om minst [--] patienter, så kan det tänkas att företagets uppskattning om antalet patienter i det här fallet är i underkant. Inte minst om Tecentriq rekommenderas för samtliga patienter i andra linjen NSCLC oavsett PD-L1-uttryck.

3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I oktober 2017 publicerade NICE i England preliminära rekommendationer för Tecentriq vid icke-småcellig lungcancer efter kemoterapi. NICE rekommenderar inte användning av Tecentriq på grund av dålig kostnadseffektivitet vid jämförelse med docetaxel eller kombination av docetaxel och Vargatef.

4 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.