

Underlag för beslut i landstingen

Tecentriq (atezolizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Begränsad utvärdering

Utvärderad indikation

Tecentriq i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.

Datum för expediering av underlag: 2017-11-29

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) och Olof Mogard (hälsoekonom)

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Roche Sverige AB

Diarienummer: 2087/2017

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

Tecentriq i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.

- Svårighetsgraden för tillståndet bedöms som mycket hög.
- Atezolizumab är en antikropp som binder till och blockerar ligandproteinet ”programmerad celldödligand-1” (PD-L1) och ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.
- TLV bedömer att gemcitabin i kombination med karboplatin är jämförelsealternativen till Tecentriq i första linjen då cisplatin inte anses lämpligt.
- För gruppen patienter vars sjukdom progredierat efter behandling med platinuminnehållande kemoterapi bedömer TLV att vinflunin, pembrolizumab samt nivolumab är relevanta jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet av Tecentriq har utvärderats i två kliniska studier, Imvigor210 och IMvigor211. IMvigor210 är en öppen enarmad multicenter fas II- studie med två kohorter. Kohort 1 består av 119 patienter som inte ansågs vara lämpade för cisplatinbaserad behandling, och kohort 2 består av 310 patienter som progredierat efter cisplatinbaserad behandling. IMvigor 211 är en öppen, multicenter, randomiserad fas III studie, bestående av totalt 931 patienter vars sjukdom progredierat efter cisplatinbaserad behandling. Effekt och säkerhet av atezolizumab jämfördes här med kemoterapi (prövarens val av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel).
- Den relativa effekten av atezolizumab har utvärderats genom naiva indirekta jämförelser där data från IMvigor210 kohort 1 har jämförts mot historiska data av behandling med gemcitabin/karboplatin i första linjen, och data från IMvigor kohort 2 har jämförts mot historiska data av behandling med vinflunin i andra linjen. I båda fallen har metoden matched adjusted indirect comparison (MAIC) använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika mellan jämförda studier.
- Säkerhetsprofilen för atezolizumab kan anses vara fördelaktigt jämfört med kemoterapi (gemcitabin/karboplatin, samt vinflunin).
- För patientgruppen som inte anses lämplig för cisplatinbaserad behandling uppskattar företaget att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 665.000 kronor.
- För patientgruppen vars sjukdom progredierat efter cisplatinbaserad behandling, uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 622.000 kronor.
- TLV har gjort bedömningen att det finns stora osäkerheter kring överlevnad och behandlingslängd i de hälsoekonomiska modellerna. Osäkerheterna grundar sig främst i den relativa effekten av atezolizumab till följd av att den kliniska studie som ligger till grund för den hälsoekonomiska utvärderingen, IMvigor210, är enarmad.
- TLV har inte granskat företagets modell i detalj i denna begränsade utvärdering.

Rådet för nya terapier, NT-rådet, har beställt en begränsad utvärdering för de två aktuella indikationerna avseende urotelial cancer. Det innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

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

Uppdatering av analysen kan beställas av landstingen vid behov.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Tecentriq.....	1
2.1	Urinblåsecancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi Tecentriq	12
	Effektmått.....	13
3.2	Kostnader.....	15
3.3	Samlad bedömning av resultaten	16
4	Den etiska plattformen.....	17

1 Bakgrund

Tecentriq (atezolizumab) har inte tidigare utvärderats av TLV. En parallell utvärdering av Tecentriq pågår, vilken avser indikationen icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

2 Medicinskt underlag Tecentriq

2.1 Urinblåsecancer

Urotelial cancer kan uppkomma i hela urinvägarna från njurbäcken till urinrör, men av alla uroteliala tumörer är urinblåsecancer den absolut vanligaste typen. I Sverige upptäcks cirka 2700 nya fall av urinblåsecancer per år och varje år dör 800 individer till följd av sjukdomen. Incidensen för njurbäckencancer är cirka 100 fall per år och för urinrörscancer cirka 60 till 70 fall per år.

Den totala förekomsten av urotelial cancer i Sverige är i nuläget ungefär 24 500 individer. Enligt Cancerfondsrapporten från 2015 representerar cancer i urinblåsa och urinvägar den tredje vanligaste cancerformen hos män i Sverige.

Urinblåsecancer är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor och vid insjuknandet är de flesta 65 år eller äldre. Över 90 procent av dessa tumörer utgår från det så kallade urotelet, urinblåseslemhinnan. Det första tecknet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen, så kallat hematuri. Ibland kan täta trängningar och sveda när man kissar förekomma. Även om det bara kommit blod vid något enstaka tillfälle bör en person som upptäcker blod i sin urin genomgå en fullständig utredning. Vid spridd urinblåsecancer är trötthet och viktminskning vanliga symptom¹⁻².

Vid diagnos är ungefär 70 till 75 procent icke-muskelinvasiva cancrar som växer på slemhinnans ytskikt eller i bindväven. I dessa fall kan all tumörvävnad avlägsnas genom operation.

En speciell form av urinblåsecancer är så kallad cancer in situ vilken enbart engagerar slemhinnan utan att någon synlig tumör kan uppfattas. Obehandlad cancer in situ löper stor risk att utvecklas till muskelinvasiv cancer.

Vid muskelinvasiv urinblåsecancer, vilket gäller 25 till 30 procent av fallen, har tumören vuxit in i djupliggande vävnader i och kring blåsan. Muskelinvasiv urinblåsecancer har hög tendens att sprida sig och bilda metastaser, och femårsöverlevnaden är endast cirka 50 procent för patienter med denna grupp av tumörer trots maximal terapi.³⁻⁴

Medianöverlevnaden vid metastaserad urinblåsecancer var 6 månader före introduktionen av behandlingsregimer med cytostatika. Med dagens terapi har den förbättrats till cirka 15 månader⁵.

2.2 Läkemedlet

Denna utvärdering avser Tecentriq, som innehåller substansen atezolizumab, för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.

Den 21 september 2017 erhöles EMA-godkännande för följande indikationer:

¹ <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>

² RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

³ <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2957>

⁴ <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/urinblasecancer>

⁵ RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

- Lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.
- Lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörmutationer bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med Tecentriq.

2.2.1 Indikation

Tecentriq i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.

2.2.2 Verkningsmekanism

Tecentriq är en antikropp som binder till och blockerar programmerad celldödligand-1 (PD-L1, som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. Härigenom blockeras interaktionen mellan PD-L1 och specifika receptorer som kallas ”programmerad celldöd-1” (PD-1) och B7.1, vilka i sin tur uttrycks av T-celler och antigenpresterande celler. Bindningen mellan PD-L1 och dessa receptorer hämmar normalt T-cellernas celldelning och utsöndring av cytokiner, och därigenom T-cellernas antitumorala aktivitet. Genom att atezolizumab blockerar denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva, vilket därigenom ökar immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

2.2.3 Dosering/administrering

Tecentriq är avsett för intravenös användning. Rekommenderad dos för Tecentriq är 1200 mg administrerat intravenöst var tredje vecka. Den initiala dosen Tecentriq måste administreras under 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Rekommendationen är att patienter ska behandlas med Tecentriq tills den kliniska nyttan upphör eller tills oacceptabel toxisk effekt uppträder.

2.2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av urotelial cancer från Socialstyrelsen eller Läkemiddelsverket.

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, publicerat augusti 2015. Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet.

Behandling av metastatisk sjukdom

Som första linjens behandling rekommenderas cisplatinbaserad kombinationscytostatikabehandling med antingen gemcitabin/cisplatin (GC), metotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin (MVAC) eller gemcitabin/cisplatin/paclitaxel (GCP). GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

Förutsättningarna för cisplatin-baserad behandling är att patienten är vid gott allmäntillstånd, har en bibehållen njurfunktion och inga i övrigt komplicerande sjukdomstillstånd. För patienter som inte är lämpade kan man använda kombinationsbehandling med gemcitabin och karboplatin, singel gemcitabin alternativt fördela dosen cisplatin på två dagar för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid första linjens cytostatikabehandling är Karnofsky index <80% och förekomst av visceral metastaser.

Som andra linjens behandling rekommenderas vinflunin. Rådet för nya terapier (NT- rådet) har nyligen gett ut en ny rekommendation om användning av PD1- hämmare (Keytruda eller Opdivo) vid urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. I första hand rekommenderas Keytruda och i andra hand Opdivo.

Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid andra linjens behandling är lågt blodvärde, Hb <100 g/l, ECOG PS>1 och levermetastasering.

Det finns i dag inget läkemedel som är evidensbaserat eller registrerat för tredje linjens behandling. Här förordas i första hand kliniska prövningar. Det finns ett pågående nordiskt samarbete för kliniska prövningar: Nordic urothelial cancer oncology group, NUCOG.

2.2.5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att kombinationsbehandling med gemcitabin/karboplatin är det mest kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Tecentriq för patienter i första linjen då cisplatin inte är lämpligt. Företaget anser vidare att vinflunin är det relevanta jämförelsealternativet för patienter i andra linjen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enighet med företaget att kombinationen gemcitabin/karboplatin är det relevanta jämförelsealternativet till Tecentriq för patienter i första linjen som inte är lämpade för cisplatin-baserad behandling. Enligt en klinik som TLV har varit i kontakt är kombinationen gemcitabin/karboplatin den helt dominerande behandlingen.

Vid tidpunkten före NT-rådets rekommendation om användning av PD1- hämmare (Keytruda (pembrolizumab) eller Opdivo (nivolumab)), användes endast vinflunin för andra linjens behandling av blåscancer och inget annat, enligt den klinik TLV varit i kontakt med.

TLV bedömer baserat på behandlingsrekommendationer från nationellt vårdprogram och rekommendationer från NT-rådet att vinflunin, pembrolizumab, samt nivolumab är de relevanta jämförelsealternativen till Tecentriq i andra linjen.

2.2.6 Svårighetsgrad för tillståndet

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

2.3 Klinisk effekt och säkerhet

2.3.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av atezolizumab vid urotelial cancer har utvärderats i två kliniska studier, IMvigor210 och IMvigor211.

Studien IMvigor210 är en öppen, multicenter enarmad fas-II studie, bestående av totalt 429 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer. Studien inkluderade två patientkohorter:

- Kohort 1: inkluderade tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer, som inte var kvalificerade eller lämpliga för cisplatinbaserad kemoterapi eller som hade sjukdomsprogress minst 12 månader efter behandling med ett platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim (n=119).

- Kohort 2: inkluderade patienter som hade fått minst en platinumbaserad kemoterapi-regim för lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer eller som hade sjukdoms-progress inom 12 månaders behandling med en platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim (n=310).

Studien IMvigor211 är en öppen, multicenter, randomiserad fas III studie, bestående av totalt 931 patienter. Studien utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med kemoterapi (prövarens val av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer med progress under eller efter en platinuminnehållande regim.

I de kliniska studierna bestämdes PD-L1 uttryck utifrån den procentuella andelen PD-L1 positiva infiltrativa immunceller (Immunceller, IC) av det totala antalet celler i provet:

IC3: patienter med PD-L1-uttryck $\geq 10\%$
 IC2/3: patienter med PD-L1-uttryck $\geq 5\%$
 IC1/2/3: patienter med PD-L1-uttryck $\geq 1\%$
 IC1: patienter med PD-L1-uttryck $\geq 1\%$ till $<5\%$
 IC0: patienter med PD-L1-uttryck $< 1\%$

Metod

Studien IMvigor210 kohort 1:

I studien IMvigor210 kohort 1 utvärderades atezolizumab som första linjens behandling av patienter som inte är lämpade för cisplatinbaserad behandling.

I studien inkluderades patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som inte tidigare behandlats för metastaserad sjukdom. Alternativt hade sjukdomen progredierat senare än 12 månader efter senast erhållen dos neoadjuvant eller adjuvant terapi, och/eller radioterapi, för lokaliserad muskelinvasiv sjukdom. Vidare skulle patienterna ha minst en mätbar lesion i enlighet med RECIST⁶ version 1.1. Endast de patienter där tumörmaterial kunde erhållas inkluderades i studien.

Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling inkluderade: glomerulär filtrationshastighet på över 30 ml/min och mindre än 60 ml/min, ECOG Performance Status på 2, perifer neuropati, hörselnedsättning av grad 2 eller mer.

Kohort 1 bestod av 119 patienter vilka behandlades med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet uppstod. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid baslinjen och därefter var 9:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Tabell 1. Bakgrundskaraktistika för ITT populationen IMvigor210 kohort 1 (Balar et al, 2016⁷)

	Atezolizumab n = 119
Ålder (genomsnitt)	73 (51-92)
≥ 80 år	25 (21%)
Män	96 (81%)
PDL-1 tumöruttryck IC 2/3 (PD-L1 $\geq 5\%$)	32 (27%)

⁶ Response evaluation criteria in solid tumors

⁷ Balar et al, Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, December 2016, S0140-6736(16)32455-2

IC 1 (PD-L1 ≥1% och <5%)	48 (40%)
IC0 (PD-L1 <1%)	39 (33%)
Lokalisation på tumör	
Urinblåsa eller urinrör	85 (71%)
Njurbäcken eller urinledare	33 (28%)
Metastatisk sjukdom	110 (92%)
Levermetastaser	25 (21%)
Viscerala metastaser	78 (66%)
Endast lymfkörtlar	31 (26%)
ECOG PS	
0	45 (38%)
1	50 (42%)
2	24 (20%)
Riskfaktorer enligt Bajorin*	
0	35 (29%)
1	66 (56%)
2	18 (15%)
Tidigare behandling	
Strålning	12 (10%)
Adjuvant/neoadjuvant systemisk behandling	22 (18%)
Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling:	
Nedsatt njurfunktion	83 (70%)
Hörselnedsättning ≥25dB	17 (14%)
Perifer nefropati	7 (6%)
ECOG PS 2	24 (20%)
Nedsatt njurfunktion och ECOG PS 2	8 (7%)

*ECOG≥2 och visceral metastaser

Primärt effektmått var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) utvärderad av ett oberoende granskningsorgan (independent review facility, IRF) med hjälp av RECIST v1.1. ORR utvärderades i intention to treat (ITT) populationen samt i fördefinierade grupper baserat på PD-L1 uttryck. Objektiv responsfrekvens definieras som andelen patienter med bekräftad komplett respons (complete response, CR), samt partiell respons (partial response, PR).

Viktiga sekundära effektmått var responsduration (duration of response, DOR), progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) total överlevnad (overall survival, OS) och säkerhet. Responsduration definieras som responsens varaktighet från den första bekräftade kompletta eller partiella responsen till progression eller död. Progressionsfri överlevnad definieras som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression bedömt enligt RECIST 1.1 kriterierna, eller död oberoende av orsak. Total överlevnad definieras som tiden från randomisering till död oberoende av orsak.

Studien IMvigor210 kohort 2:

I studien IMvigor210 kohort 2 utvärderades atezolizumab som andra linjens behandling av patienter med lokalt avancerat eller metastaserad urotelial cancer, 18 år eller äldre, som progredierat under eller efter tidigare cisplatin-baserad behandling. Alternativt hade sjukdomen progredierat inom 12 månader efter senast erhållen dos neoadjuvant eller adjuvant platina-baserad terapi för avancerad sjukdom. Vidare skulle patienterna ha minst en mätbar lesion i enlighet med RECIST⁸ version 1.1. Endast de patienter för vilka man kunde erhålla tumörprov för att bestämma PD-L1 status inkluderades i studien.

Definitionsmässigt krävdes minst 2 cyklers behandling för att räknas som en regim platinum, men patienter som fått en platinum- infusion och inte tålt den kunde också inkluderas.

⁸ Response evaluation criteria in solid tumors

IMvigor210 kohort 2 bestod av 310 patienter vilka behandlades med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet uppstod. Bedömning av tumörstatus genomfördes var 9:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Tabell 2. Bakgrundskaraktäristika för ITT populationen IMvigor210 kohort 2 (Rosenberg et al)⁹

Effektmått	Atezolizumab n = 310
Ålder (genomsnitt)	66 (32-91)
Män	241 (78%)
Lokalisation på tumör	
Urinblåsa	230 (74%)
Njurbäcken	42 (14%)
urinrör	23 (7%)
urinledare	5 (2%)
Annat	10 (3%)
Metastatisk sjukdom	
Levermetastaser	96 (31%)
Viscerala metastaser	243 (78%)
Endast lymfkörtlar	43 (14%)
Tidigare cystektomi	115 (37%)
ECOG PS	
0	117 (38%)
1	192 (62%)
Tidigare behandling	
Cisplatin baserad	277 (73%)
Carboplatin baserad	80 (26%)
Annan platina kombination	3 (1%)
Adjuvant/neoadjuvant systemisk behandling	57 (18%)
Risikfaktorer enligt Bellmunt	
0	83 (27%)
1	117 (38%)
2	89 (29%)
3	21 (7%)
Antal tidigare platina-baserade behandlingar:	
0	59 (19%)
1	124 (40%)
2	64 (21%)
3	39 (13%)
≥4	24 (8%)

Primärt effektmått för kohort 2 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) utvärderad av en oberoende granskningsfacilitet (independent review facility, IRF) med hjälp av RECIST v1.1. ORR utvärderades i ITT populationen samt i fördefinierade grupper baserat på PD-L1 uttryck.

Viktiga sekundära effektmått var responsduration (duration of response, DOR), progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) samt total överlevnad (overall survival, OS).

Även säkerhet utvärderades.

Studien IMvigor211

I studien IMvigor211 utvärderades atezolizumab som andra linjens behandling av patienter med lokalt avancerat eller metastaserad urotelial cancer, 18 år eller äldre, vars sjukdom progredierat under eller efter behandling med platinuminnehållande behandling. Alternativt hade sjukdomen progredierat inom 12 månader efter senast erhållen dos neoadjuvant eller adjuvant

⁹ Rosenberg et al, Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, Lancet 2016; 387: 1909–20

platina-baserad terapi för avancerad sjukdom. Vidare skulle patienterna ha ECOG status 0 eller 1, och ha minst en mätbar lesion i enlighet med RECIST¹⁰ version 1.1. Endast de patienter för vilka man kunde erhålla tumörprov för att bestämma PD-L1 status inkluderades i studien.

IMvigor211 bestod av 931 patienter, av vilka 467 behandlades med atezolizumab i fast dos om 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning eller oacceptabel toxicitet uppstod. Bedömning av tumörstatus genomfördes var 6:e vecka under de första 54 veckorna, följt av var 12:e vecka därefter.

Kemoterapiarmen bestod av 464 patienter, varav 250 erhöll vinflunin och 214 patienter erhöll en taxan. Vinflunin gavs i dosen 320 mg/m² som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Paklitaxel gavs i dosen 175 mg/m² som intravenös infusion under 3 timmar dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Docetaxel gavs i dosen 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna randomiserades (1:1) för att behandlas med antingen atezolizumab eller kemoterapi. Randomisering stratifierades genom kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av PD-L1-uttryck på IC (<5% jämfört med ≥ 5%), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3) och förekomst av levermetastaser.

Tabell 3. Bakgrundskaraktäristika för ITT populationen IMvigor211 (EPAR¹¹)

	Atezolizumab n = 467	Kemoterapi N= 464
Ålder (median)	67,0	67,0
Män	357 (76,4%)	361 (77,8%)
PDL-1 tumöruttryck		
IC 2/3 (PD-L1 ≥5%)	116 (24,8%)	118 (25,4%)
IC 1 (PD-L1 ≥1% och <5%)	200 (42,8%)	191 (41,2%)
IC0 (PD-L1 <1%)	151 (32,3%)	155 (33,4%)
Lokalisation på tumör		
Urinblåsa	324 (69,4%)	338 (72,8%)
Njurbäcken	66 (14,1%)	52 (11,2%)
Urinledare	60 (12,8%)	58 (12,5%)
Urinrör	9 (1,9%)	9 (1,9%)
Annat	8 (1,7%)	7 (1,5%)
Viscerala metastaser	361 (77,3%)	355 (76,5%)
Endast lymfkörtlar	54 (11,6%)	66 (14,2%)
Levermetastaser	138 (29,6%)	130 (28,0%)
ECOG		
0	218 (46,7%)	207 (44,6%)
1	249 (53,3%)	257 (55,4%)
Riskfaktorer enligt Bellmunt		
0	145 (31,0%)	140 (30,2%)
1	214 (45,8%)	208 (44,8%)
2	86 (18,4%)	96 (20,7%)
3	22 (4,7%)	20 (4,3%)
Hemoglobin <10 g/dl	65 (13,9%)	73 (15,7%)

Primärt effektmått i IMvigor211 var total överlevnad överlevnad (OS). Sekundära effektmått utvärderade av prövaren med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 är objektiv svarsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), och responsduration (DOR).

Jämförelser med avseende på OS mellan behandlingsarmen och kontrollarmen inom populationerna IC2/3, IC1/2/3, och ITT (Intention-to-treat, dvs. hela patientgruppen) testades med användning av en hierarkisk fastsekvenserad procedur baserad på en stratifierad log-ranktest vid tvåsidig nivå av 5% enligt följande: steg 1) IC2/3 population, steg 2) IC1/2/3 population:

¹⁰ Response evaluation criteria in solid tumors

¹¹ EPAR/EMA/505694/2017

steg 3) hela patientgruppen. OS-resultat för steg 2 och 3 vardera kan formellt testas för statistisk signifikans endast om resultatet i föregående steg var statistiskt signifikant¹².

Resultat

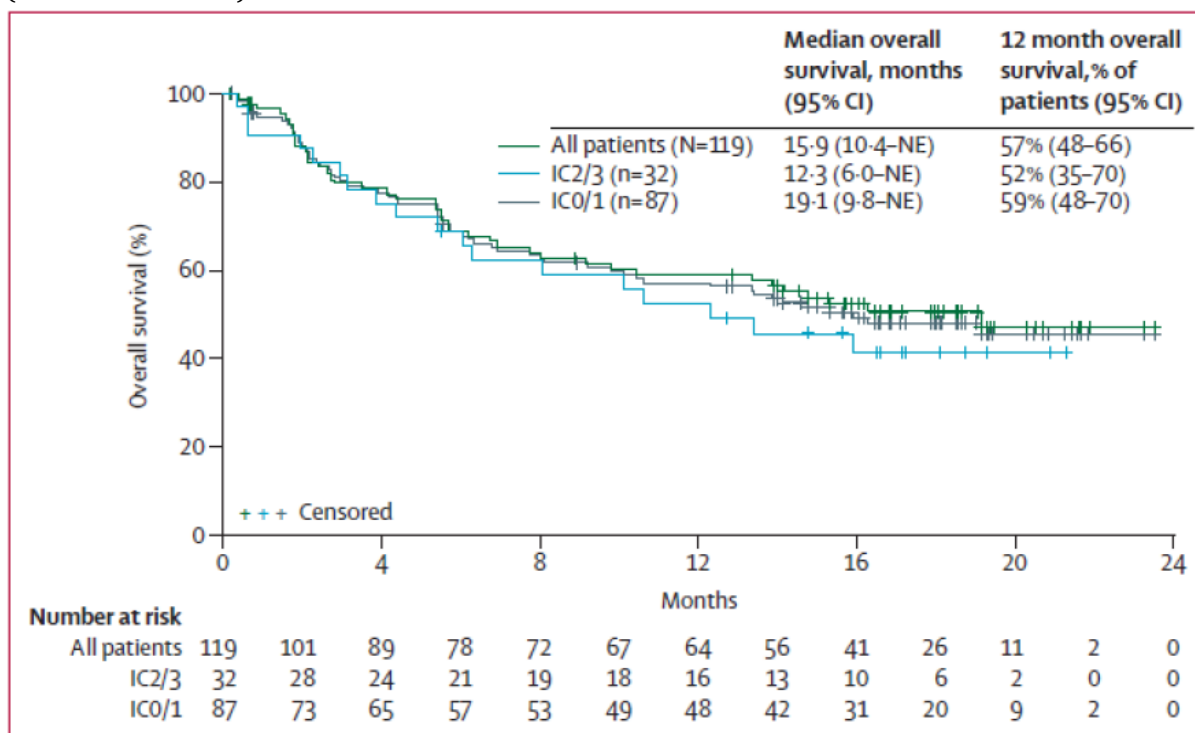
Resultat från studien IMvigor 210 kohort 1 sammanfattas nedan i tabell 4. Median uppföljningstid för OS var 17,2 månader för alla patienter (data cut off juli 2016).

Tabell 4. Sammanfattning av studieresultat från IMvigor 210 kohort 1 (EPAR¹³)

IMvigor 210 (kohort 1) Atezolizumab			
Effektmått	Hela patientgruppen n=119	PD-L1 uttryck på ≥ 5% n=32	PD-L1 uttryck på ≥ 1% N=80
ORR (95 % KI): Komplett respons (95 % KI)	27 (22,7%), (15,5, 31,3) 11 (9,2%), (4,7, 15,9)	9 (28,1 %), (13,8, 46,8) 4 (12,5%), (3,5, 29,0)	19 (23,8 %), (15,0, 34,6) 8 (10,0%), (4,4, 18,8)
DOR: Patienter med bekräftad respons Patienter med pågående respons Median DOR (månader, 95% KI)	N=27 19 (70,4%) NE* (14,1, NE)	N= 9 6 (66,7 %) NE (11,1, NE)	N=19 14 (73,7 %) NE (NE)
PFS: Patienter med händelse Median (månader, 95% KI)	88 (73,9 %) 2,7 (2,1, 4,2)	24 (75,0 %) 4,1 (2,3, 11,8)	59 (73,8 %) 2,9 (2,1, 5,4)
OS: Patienter med händelse Median (månader, 95% KI) Andel överlevande vid 1 år	59 (49,6 %) 15,9 (10,4, NE) 57,2 %	18 (56,3 %) 12,3 (6,0, NE) 52,4 %	42 (52,5 %) 14,1 (9,2, NE) 54,8 %

*NE: ej möjligt att utvärdera

Figur.1 Total överlevnad i IMvigor210 kohort 1 studien uppdelat på PD-L1 tumöruttryck (Balar et al 2016¹⁴)



¹² Produktresumé Tecentriq, www.fass.se

¹³ EPAR/EMA/505694/2017

¹⁴ Balar et al, Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, December 2016, S0140-6736(16)32455-2

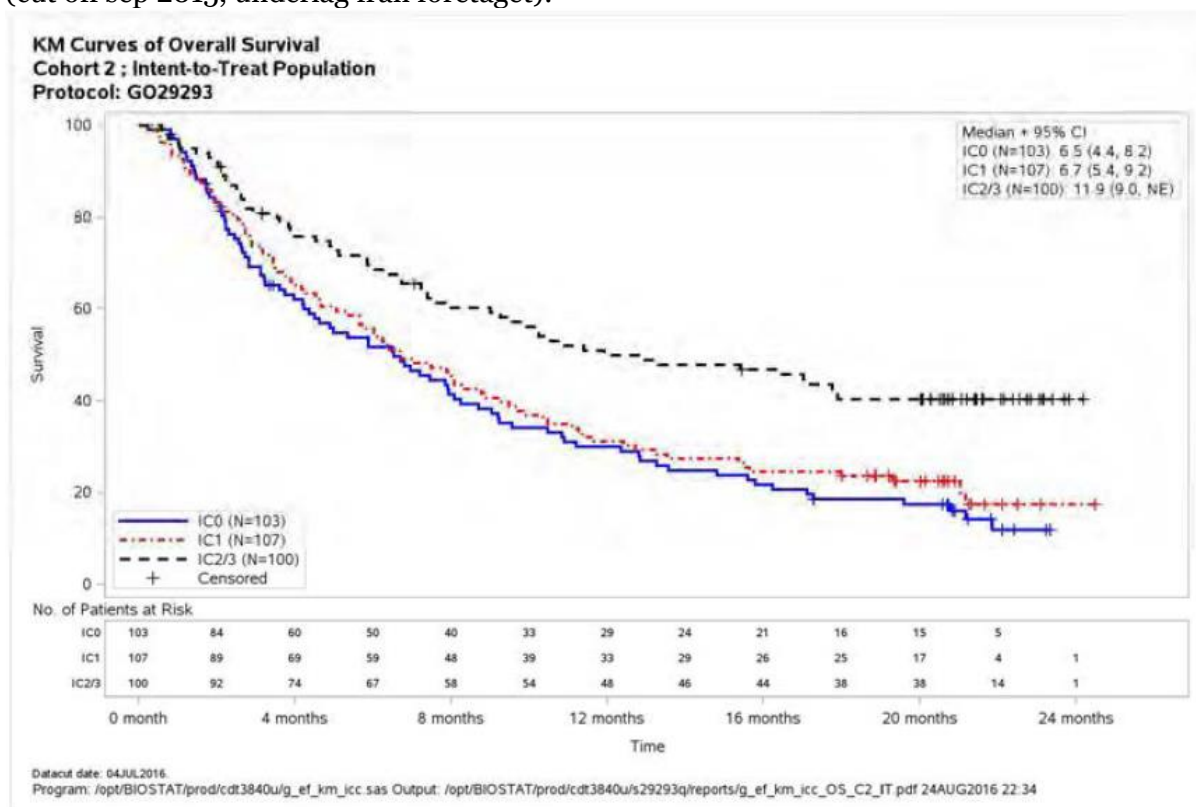
IMvigor 210 kohort 2:

Resultat från studien IMvigor210 kohort 2 sammanfattas nedan i tabell 5. Resultaten som presenteras är baserade på en mediantid för uppföljning av OS på 17,2 månader för alla patienter (data cut-off juli 2016).

Tabell 5. Sammanfattning av studieresultat från IMvigor210 kohort 2 (EPAR¹⁵)

IMvigor 210 kohort 2 Atezolizumab			
Effektåtgärd	Hela patientgruppen n=310	PD-L1 uttryck på ≥ 5% n=100	PD-L1 uttryck på ≥ 1% N=207
ORR (95 % KI)	49 (15,8%), (11,9, 20,4)	28 (28 %), (19,5, 37,9)	40 (19,3 %), (14,2, 25,4)
Komplett respons	19 (6,1%) (3,7, 9,4)	14 (14%) (7,9, 22,4)	17 (8,2%) (4,9, 12,8)
Partiell respons	30 (9,7%) (6,6, 13,5)	14 (14%) (7,9, 22,4)	23 (11,1%) (7,2, 16,2)
DOR			
Patienter med bekräftad respons	49	28	40
Patienter med pågående respons	32 (65,3%)	19 (67,9%)	28 (70,0%)
Tid till händelse (median, månader, 95% KI)	NE	NE	NE
PFS (månader, 95% KI)	2,1 (2,1, 2,1)	2,1 (2,1, 4,2)	2,1 (2,1, 2,1)
Patienter med händelse	274 (88,4%)	80 (80%)	177 (85,5%)
OS			
Patienter med händelse	226 (72,9%)	58 (58%)	142 (68,6%)
Median (månader, 95% KI)	7,9 (6,7, 9,3)	11,9 (9,0, NE)	9,0 (7,1, 10,9)
Andel överlevande vid 1 år	36,9% (31,4, 42,3)	49,9% (40,4, 59,9)	40,2 (33,4, 46,9)

Figur 2. Total överlevnad i IMvigor 210 kohort 2 studien uppdelat på PD-L1 tumöruttryck (cut off sep 2015, underlag från företaget).



IMvigor211:

Resultat från studien IMvigor211 sammanfattas nedan i tabell 6. Resultaten som presenteras är baserade på en median uppföljningstid på 17,3 månader.

¹⁵ EPAR/EMA/505694/2017

Primäranalysen av studie IMvigor211 nådde inte sin primära endpoint OS. Atezolizumab visade inte en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med tidigare behandlat, lokalt avancerat eller metastaserad urotelial cancer. Enligt den förspecificerade hierarkiska testordningen testades IC2/3-populationen först, med en OS HR på 0,87 (95% KI: 0,63, 1,21; median OS på 11,1 månader för atezolizumab jämfört med 10,6 månader för kemoterapi). Resultaten bedömdes inte vara statistiskt signifikanta i denna population. Som en konsekvens kunde inga formella test av statistisk signifikans utföras för OS i IC1/2/3 eller för hela patientgruppen, och resultat av dessa analyser skulle bedömas som explorativa¹⁶.

Tabell 6. Sammanfattning av studieresultat från IMvigor211 (EPAR¹⁷ samt SPC¹⁸)

Effektmått	Kemoterapi n=464	Atezolizumab n=467
OS		
Patienter med händelse	350 (75,4%)	324 (69,4%)
Median (månader, 95% KI)	8,0 (7,2, 8,6)	8,6 (7,8, 9,6)
Andel överlevande vid 1 år	32,4% (28,0, 36,8)	39,2% (34,8, 43,7)
PFS (median, månader, 95% KI)	4,0 (3,4, 4,2)	2,1 (2,1, 2,2)
Patienter med händelse	410 (88,4%)	407 (87,2%)
ORR (n)	461	462
Antal patienter med respons (95 % KI)	62 (13,4%) (10,47, 16,91)	62 (13,4%) (10,45, 16,87)
Komplett respons	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Partiell respons	46 (10,0%)	46 (10%)
Stabil sjukdom	162 (35,1%)	92 (19,9%)
DOR		
Patienter med bekräftad respons	62	62
Patienter med pågående respons	13 (21,0%)	39 (62,9%)
Tid till händelse (median, månader, 95% KI)	7,4 (6,4, 10,3)	21,7 (13,0, 21,7)

Tabell 7. Sammanfattning av resultat för OS från IMvigor210 kohort 2 och IMvigor 211 uppdelat på PD-L1 tumöruttryck (EPAR¹⁹)

Median OS (months) (12 months OS %)	IMvigor 210 Cohort 2 (n=310)	IMvigor 211 Atezolizumab (n=467)	Imvigor 211 Chemo (n=464)	Imvigor 211 HR OS (95% CI)
All comers	7.9 (36.9%)	8.6 (39.2%)	8.0 (32.4%)	0.85 (0.73, 0.99)
IC1/2/3	9.0 (40.2%)	8.9 (40%)	8.2 (33.2%)	0.87 (0.71, 1.05)
IC2/3	11.9 (49.9%)	11.1 (46.4%)	10.6 (41.2%)	0.87 (0.63, 1.21)
IC1	6.7 (31.2%)	8.4 (36.3%)	7.5 (28%)	0.85 (0.68, 1.08)
ICO	6.5 (30%)	7.2 (37.6%)	6.7 (30.9%)	0.82 (0.63, 1.07)

Totalöverlevnad uppdelat på typ av kemoterapi i kontrollarmen (stratifierad analys):

Medianöverlevnaden var 9,2 månader för atezolizumab (95% KI 7,9-10,4) jämfört med 8,3 månader (95% KI 6,9-9,6) för vinflunigruppen, HR = 0,97; 95% KI 0,78-1,19, p=0,7519.

Medianöverlevnaden var 8,3 månader för atezolizumab (95% KI 6,6-9,8) jämfört med 7,5 månader (95% KI 6,7-8,6) för taxan-gruppen, HR = 0,73; 95% KI 0,58-0,92, p=0,0066.

¹⁶ Produktresumé Tecentriq, www.fass.se

¹⁷ EPAR/EMA/505694/2017

¹⁸ Produktresumé Tecentriq, www.fass.se

¹⁹ EPAR/EMA/505694/2017

Oönskade händelser i den kliniska studien

Säkerhetsprofilen för Tecentriq är baserad på poolade data från 2160 patienter med metastaserat urotelial cancer och non-small cell lungcancer (NSCLC). De vanligast rapporterade biverkningarna var trötthet (35,4 %), minskad aptit (25,5 %), illamående (22,9 %), dyspné (21,8 %), diarré (18,6 %), utslag (18,6 %), pyrexia (18,3 %), kräkning (15,0 %), artralgi (14,2 %), asteni (13,8 %) och pruritus (11,3 %) ²⁰.

TLV:s bedömning: Denna utvärdering avser behandling med Tecentriq vid avancerad eller metastaserad urotelial cancer:

1. *Som första linjens behandling då cisplatin inte anses lämpligt.*
2. *Som andra linjens behandling efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi.*

Effekt och säkerhet av atezolizumab för två olika patientpopulationerna diskuteras separat nedan.

Tecentriq som första linjens behandling då cisplatin inte anses lämpligt:

Företaget uppskattar att 95 patienter per år är aktuella för denna indikation.

I den enarmade fas II-studien IMvigor 210 kohort 1, resulterade behandling med atezolizumab (medianuppföljningstid för OS på 17,2 månader) i en totalöverlevnad på 15,9 månader i median, en progressionsfri överlevnad på 2,7 månader i median, och en objektiv responsfrekvens på 23%.

Den relativa effekten av atezolizumab i första linjen har utvärderats genom naiva indirekta jämförelser av OS och PFS mellan studieresultat från Imvigor210 kohort 1 och historiska data (fas-II studier) med gemcitabin/karboplatin.²¹⁻²² Den statistiska metoden Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) användes för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika, där följande prognostiska faktorer valdes ut för justering av atezolizumab-armen: ålder (≥65 år), kön (män), ECOG status (> 0) och förekomst av levermetastaser.

Företagets slutsats är att atezolizumab har en bättre klinisk effekt relativt gemcitabin/karboplatin. TLV:s bedömning är att det finns stora osäkerheter kring bedömningen av den relativa effekten då studien är enarmad.

Tecentriq som andra linjens behandling efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi.

Företaget uppskattar att 65 patienter per år är aktuella för denna indikation.

I den enarmade fas-II studien Imvigor210 kohort 2, resulterade behandling med atezolizumab (medianuppföljningstid för OS på 17,2 månader) i en totalöverlevnad på 7,9 månader i median, en progressionsfri överlevnad på 2,1 månader i median, och en objektiv responsfrekvens på 15,8%. Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) ligger dessa resultat i linje med vad som uppvisats historiskt sett med kemoterapi.

²⁰ Produktresumé Tecentriq, www.fass.se

²¹ Bamias, A., et al., Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*, 2007. 73(5-6): p. 290-7.

²² De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 191-9

I primäranalysen för fas-III studien IMvigor211 visade inte atezolizumab en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi. EMA gör bedömningen att IMvigor211 i stort sett bekräftar resultaten från IMvigor210 kohort 2, samt visar en numerisk bättre OS effekt jämfört med docetaxel eller paklitaxel. Dock inte jämfört med vinflunin. EMA gör även bedömningen att resultaten från IMvigor211 totalt sett är jämförbara med resultaten från studier med pembrolizumab och nivolumab i andra linjen vid urotelial cancer.

Företaget har utvärderat den relativa effekten av atezolizumab i andra linjen genom naiva indirekta jämförelser av OS och PFS mellan studieresultat från Imvigor210 kohort 2 och historiska data med vinflunin²³. Metoden MAIC användes för justering av bakgrundskaraktistika, där följande prognostiska faktorer användes för justering av atezolizumabarmen: ålder (≥ 65 år), kön (män), ECOG status (> 0) eller Karnofsky performance status scale ($\geq 90\%$), och förekomst av levermetastaser.

Företaget har kommit till slutsatsen att atezolizumab har en bättre klinisk effekt i förhållande till vinflunin. TLVs bedömning är att det idag inte finns belägg för att atezolizumab skulle ha en kliniskt bättre effekt än kemoterapi, då primäranalysen av fas III-studien IMvigor211 inte uppfyllde sin primära endpoint OS. Studien IMvigor210 kohort 2 som företaget baserat sin hälsoekonomiska modell på är enarmad, och osäkerheterna är därmed stora gällande hur resultaten förhåller sig till jämförelsealternativen.

TLV har efterfrågat indirekta effektjämförelser mot Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) i andra linjen, samt att den hälsoekonomiska modellen ska uppdateras baserat på dessa jämförelser. Företaget har valt att inte uppdatera modellen, men hänvisar till en nätverksmetaanalys (NMA) utförd på uppdrag av företaget, vilken baseras på fas-III studien Imvigor211. I NMA:n ingick studien Bellmunt et al, 2017²⁴ för jämförelse mot Keytruda (pembrolizumab). Den relativa effekten mot Opdivo (nivolumab) baseras på studierna Sharma et al, 2016²⁵ och Sharma et al, 2017²⁶ och utvärderades genom den statistiska metoden MAIC mellan dessa enarmade studier och NMA:n. I underlaget för NMA:n anges att man kommit till slutsatsen att de tre behandlingsterapierna med atezolizumab, pembrolizumab och nivolumab har jämförbar effekt. TLV har inte utvärderat nätverksmetaanalysen närmre, då företaget valt att inte inkludera jämförelsealternativen i sin hälsoekonomiska modell. Generellt medför indirekta jämförelser en stor osäkerhet vid värdering av den relativa effekten.

EMA gör bedömningen att atezolizumab generellt sett är väl tolererat hos en svårt sjuk patientpopulation samt att biverkningsprofilen är fördelaktig jämfört med kemoterapi. Företaget anger att det i dagsläget inte finns några kända fördelar eller nackdelar avseende biverkningsprofil för atezolizumab jämfört med nivolumab och pembrolizumab.

3 Hälsoekonomi Tecentriq

Företaget har inkommit med en Area-Under-Curve (AUC) modell för att utvärdera kostnads-effektiviteten för Tecentriq jämfört med kombinationsbehandling med gemcitabin och karboplatin i första linjen och vinflunin i andra linjen. Företaget har tillämpat samma modell för

²³ Bellmunt, J., et al., Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*, 2013 Jun 24(6): p. 1466-72.

²⁴ Bellmunt et al 2017., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma, *N Engl J Med* 2017; 376:1015-1026.

²⁵ Sharma et al, Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma, *Lancet Oncol* 2016; 17: 1590–98.

²⁶ Sharma et al, Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial, *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.

behandling i båda linjerna. Det som skiljer modellerna åt är att patientkaraktäristika är hämtade från två olika kohorter i den enarmade kliniska studien IMvigor-210.

Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. En cykel i modellen motsvarar en vecka och under den här perioden kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett annat stadie. Modellens tidshorisont är 15 år, patientkaraktäristika är hämtade från studien IMvigor-210 (Kohort 1 för första linjen och kohort 2 för andra linjen).

Den kliniska studien för Tecentriq är enarmad. Därför har företaget utfört naiva indirekta jämförelser mot jämförelsealternativ i första respektive andra linjen. Metoden matched adjusted indirect comparison (MAIC) har använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika.

TLV:s bedömning: Det här underlaget är en begränsad utvärdering, vilket innebär att TLV inte har detaljgranskat företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak företagets antaganden. Resultaten i företagets grundscenario är inte vägledande. TLV presenterar inte ett eget grundscenario.

TLV ser en osäkerhet gällande den relativa behandlingseffekten, då studien IMvigor-210 som företaget använt i modellen för Tecentriq är enarmad. Resultaten i modellen är känsliga för justeringar av behandlingseffekten i jämförelsearmen, och hur denna värderas har därför stor betydelse för kostnadseffektiviteten.

Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen har hämtats från en ansökan till den australiensiska läkemedelsförmånsmyndigheten PBAC för vinflunin. Man har antagit samma livskvalitetsvikter för Tecentriq som för vinflunin i grundscenariot.

Överlevnadsdata för behandlingsarmen med Tecentriq har hämtats från den kliniska studien IMvigor-210. Överlevnadsdata för jämförelsearmen har inkluderats från studien Bellmunt et al 2013 (vinflunin) samt Bamias, et al 2007 och De Santis, M., et al 2012 (gemcitabin/karboplatin).

Företaget har estimerat parametriska överlevnadskurvor för OS och PFS där överlevnad extrapoleras över tid. Dessa har tagits fram med hjälp av data från de kliniska studier vilka inkluderats i respektive grundscenario. De parametriska kurvorna har anpassats till KM-data data med hjälp av olika sannolikhetsfördelningar. Val av sannolikhetsfördelning i respektive grundscenario baseras huvudsakligen på utvärdering av passform mellan de parametriska kurvorna och KM-data, med måttet AIC (Akaike Information Criterion).

Tabell 1 Resultat i företagets grundscenariö för behandling i första linjen

--

Tabell 2 Resultat i företagets grundscenariö vid behandling i andra linjen

--

TLV:s bedömning: Företaget har tillämpat naiva indirekta jämförelser i sin modell eftersom den kliniska studien som ligger till grund för effektmåtten för Tecentriq är enarmad. Indirekta jämförelser medför en stor osäkerhet.

TLV ser osäkerheter i företagets extrapolering av överlevnad (både OS och PFS) som kan ha stor påverkan på resultaten. Företagets modellering av OS och PFS innebär bland annat att det finns en kvarvarande behandlingseffekt som kvarstår över hela modellens tidshorisont (15 år). Detta är ett antagande som TLV ställer sig mycket frågande till då underlag för antagandet saknas. TLV anser dock att en kvarstående immunologisk antitumöreffekt inte är orimlig efter avslutad läkemedelsbehandling, men att det i dagsläget saknas långtidsdata som styrker detta antagande. Det finns även en osäkerhet kring hur länge patienter kommer att behandlas med Tecentriq i klinisk praxis.

TLV har efterfrågat att den hälsoekonomiska modellen ska uppdateras med indirekta jämförelser mot de relevanta jämförelsealternativen Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) vid andra linjens behandling, men företaget har valt att inte inkomma med en sådan.

3.2 Kostnader

Företaget har angett att resursutnyttjande i modellen huvudsakligen baseras på bedömningar gjorda av kliniska experter. Enhetskostnader i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista 2017 och Apoteket Hjärtat 2017.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Tecentriq är 43 324,85 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 1 200 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst med en fast dos var tredje vecka med en dos om 1 200 mg. Den genomsnittliga kostnaden per månad (4 veckor) och patient blir för Tecentriq 56 433 kronor.

En injektionsflaska 200 mg gemcitabin kostar 305 kronor (AUP) och en injektionsflaska 50 mg karboplatin kostar 221 kronor. Karboplatin administreras var tredje vecka och rekommenderad dos är 400 mg/m². Gemcitabin administreras med dosen 1000 mg/m² dag 1 och dag 8 i en cykel om 21 dagar. Företaget har antagit en genomsnittlig kroppsytta på 1,93 m² för att beräkna läkemedelskostnad för kombinationsbehandling med gemcitabin/karboplatin. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för gemcitabin/karboplatin per månad (4 veckor) och patient har företaget beräknat till 12 859 kronor.

En injektionsflaska 50 mg vinflunin kostar 2 522 kronor (AUP) och en injektionsflaska 250 mg vinflunin kostar 12 297 kronor. Läkemedlet administreras var tredje vecka och rekommenderad dos är 320 mg/m². Företaget har antagit en genomsnittlig kroppsytta på 1,95 m² för att beräkna läkemedelskostnad för vinflunin. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för vinflunin per månad (4 veckor) och patient har företaget beräknat till 42 878 kronor.

Tabell 1 och Tabell 2 visar behandlingarkostnad (administrationskostnad plus läkemedelskostnad) vid olika prisnivåer för Tecentriq och jämförelsealternativen, för en månads behandling (4 veckor) i första respektive andra linjen.

Tabell 1: Behandlingskostnad (administrationskostnad + läkemedelskostnad) för Tecentriq och gemcitabin/karoplatin vid olika prisnivåer per månad (4 veckor).

	Tecentriq + adm	Gemcitabin/karoplatin + adm
100%	64 000 kr	19 200 kr
90%	57 600 kr	17 280 kr
80%	51 200 kr	15 360 kr
70%	44 800 kr	13 440 kr
60%	38 400 kr	11 520 kr
50%	32 000 kr	9 600 kr
40%	25 600 kr	7 680 kr
30%	19 200 kr	5 760 kr
20%	12 800 kr	3 840 kr
10%	6 400 kr	1 920 kr

Tabell 2: Behandlingskostnad (administrationskostnad + läkemedelskostnad) för Tecentriq och Vinflunin vid olika prisnivåer per månad (4 veckor).

	Tecentriq + adm	Vinflunin + adm
100%	64 000 kr	49 200 kr
90%	57 600 kr	44 280 kr
80%	51 200 kr	39 360 kr
70%	44 800 kr	34 440 kr
60%	38 400 kr	29 520 kr
50%	32 000 kr	24 600 kr
40%	25 600 kr	19 680 kr
30%	19 200 kr	14 760 kr
20%	12 800 kr	9 840 kr
10%	6 400 kr	4 920 kr

3.2.2 Osäkerheter i resultaten

TLV:s bedömning: TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är hög. Den största osäkerheten gäller den relativa behandlingseffekten mellan Tecentriq och jämförelsealternativen för behandling i första och andra linjen. Detta beror på att den kliniska studien (bestående av två kohorter) som används i modellerna för Tecentriq, IMvigor-210, är enarmad. Företaget har antagit en kvarvarande behandlingseffekt för OS som kvarstår över hela tidshorisonten, vilket innebär en osäkerhet. Därutöver finns det en osäkerhet kring hur länge patienter kommer att behandlas med Tecentriq i klinisk praxis.

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget uppger kostnaden per QALY till 665 000 kronor i första linjen och 622 000 kronor i andra linjen. TLV bedömer att kostnaden per QALY kan vara högre än företagets beräkningar till följd av de osäkerheter som finns, främst gällande den relativa behandlingseffekten mellan Tecentriq och jämförelsealternativen.

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.