

## Uppdatering Avastin vid ovarialcancer 2014-06-04

Företaget har uppdaterat den hälsoekonomiska modellen med senaste data-cut för ICON7-studien från 31 mars 2013. Uppföljningstiden är nu upp till 49 månader i ICON7-studien. Det finns inga nya data för studien GOG218.

I analysen i december 2013<sup>1</sup> bedömde TLV att ICON7-studien på grund av studiedesign hade brister med bland annat öppen design, halva den godkända dosen användes (dvs. 7,5 mg bevacizumab/kg kroppsvikt) och den relevanta patientpopulationen kunde endast utvärderas utifrån subgruppsanalyser. Dessa brister kvarstår naturligtvis.

Företaget har gjort en subgruppsanalys av en sammanslagen högriskgrupp.<sup>2</sup> Patientgruppen består av samtliga patienter i FIGO-stadium IV och icke-opererade eller suboptimalt opererade patienter i FIGO-stadium III. Totalt omfattar subgruppen 502 av de totalt 1 528 patienter som initialt randomiserades.

Patienterna i kontrollgruppen hade en mediantid till progression på 10,5 månader jämfört med 16,0 månader för bevacizumabgruppen ( $p < 0,001$ , HR=0,73 [0,61–0,88]).

Analysen av totalöverlevnad (totalt hade 66 procent av högriskpatienterna avlidit vid data-cut) visade att medianöverlevnaden var 30,3 månader i kontrollarmen jämfört med 39,7 månader för bevacizumabarmen ( $p = 0,0072$ , HR=0,78 [0,63-0,97]).

Sett till hela den inkluderade patientpopulationen i ICON7-studien (inkluderar även patienter med FIGO stadium I, IIA, IIB och optimalt opererade stadium III) har kontrollgruppen med cytostatika i den uppdaterade analysen en numeriskt bättre (58,6 månader i median), men inte statistiskt signifikant skild effekt från behandling med Avastin (58,0 månader i median) avseende totalöverlevnad, HR=0,99 (KI: 0,85-1,14). Avseende progressionsfri överlevnad sågs en numeriskt bättre, men inte statistiskt signifikant, effekt med Avastin. Mediantiden till progression var 19,9 månader jämfört med 17,5 månader i kontrollgruppen (HR=0,93 [KI: 0,83-1,05]). Det är alltså endast för subgruppen som det är visat att Avastin har en signifikant bättre effekt på totalöverlevnad och PFS.

Relativt ICON7 har studien GOG218 fördelar vad det gäller studiedesign (dubbelblind och placebokontrollerad i motsats till ICON7), men i studien fick en relativt stor andel (39 procent) av patienterna i kontrollgruppen Avastin efter sjukdomsprogression. I GOG218 användes bevacizumab enligt godkänd dosering, dvs. 15 mg bevacizumab/kg kroppsvikt. I GOG218 fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende totalöverlevnad.

TLV bedömer trots svagheter i ICON7 att resultaten från studien är att föredra framför såväl den direkta jämförelsen GOG218 som en indirekt jämförelse mellan ICON7 och GOG218. Detta då det finns längre uppföljningsdata för ICON7 samt att doseringen 7,5 mg bevacizumab/kg kroppsvikt enligt TLV:s expert är den som används i klinisk praxis.

---

Se <sup>1</sup> [http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-avastin.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-avastin.pdf) för det ursprungliga kunskapsunderlaget.

<sup>2</sup> Data finns endast offentliggjort som en poster. Pujade-Lauraine et al. ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomised trial of bevacizumab in newly diagnosed ovarian cancer.

## Hälsoekonomi

Den stora förändringen jämfört med i det tidigare underlaget är att TLV nu, av skäl som framgår ovan, bedömer att studien ICON7 är bäst lämpad för att belysa kostnadseffektiviteten. Valet av datakälla får konsekvenser först och främst vad det gäller extrapolering av överlevnadskurvor.

I enlighet med det tidigare underlaget bedömer TLV att statistisk passform bör vara vägledande för val av fördelning. Med uppdaterade ICON7-data har den log-logistiska fördelningen bäst passform enligt AIC och BIC. Därför används log-logistisk fördelning för samtliga kurvor i analysen (OS och PFS för båda armar).

Med den log-logistiska fördelningen förutspås tioårsöverlevnaden vara högre än för tidigare datakällor. Valet av tidshorisont (10 eller 15 år) får dock mycket liten påverkan på kostnaden per QALY. Detta beror på att skillnaden i överlevnad främst uppstår fram till år tio (se figur). Kostnaden per QALY ökar med cirka 30 000 kronor vid en tidshorisont på tio år jämfört med 15 år.

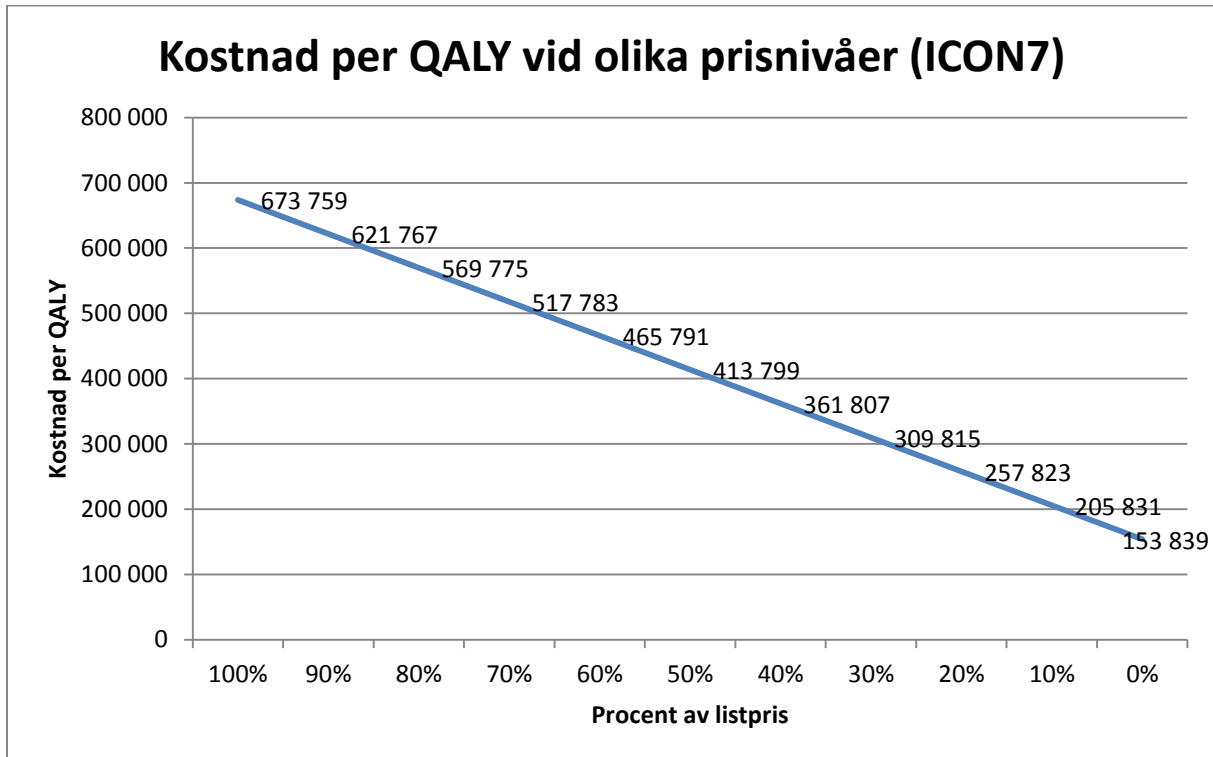
Kostnader för ökad överlevnad är inte med. Att inkludera dem skulle öka kostnaden per QALY i basscenariot med 224 000 kronor.

<b>Skillnad mellan bevacizumab + kemoterapi och enbart kemoterapi (ICON7)</b>	
<i>Kostnad bevacizumab</i>	217 680 kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	64 409 kr
Kostnader, totalt	282 090 kr
Vunna levnadsår	0,54
Vunna QALY	0,42
Kostnad per vunnet levnadsår	518 522kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>673 759 kr</b>

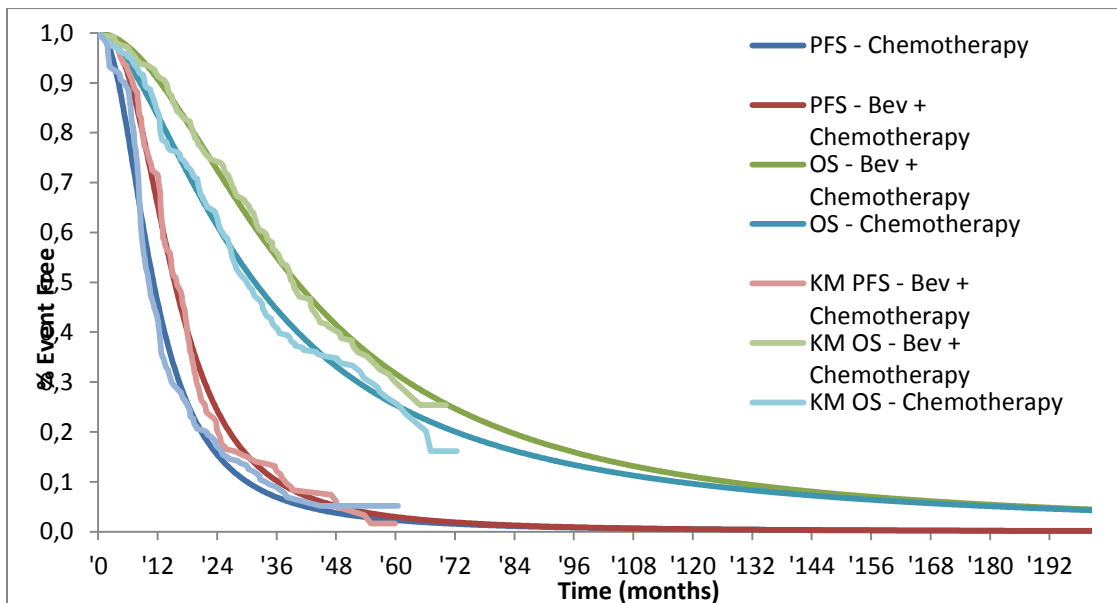
## Med rabatter

Inga rabattavtal är inkluderade i basscenariot. Företaget har även gjort en analys med en generell rabatt på 8,5 procent samt ett dostak på 10 000 mg per patient och år, varefter företaget står för läkemedelskostnaden. Detta scenario sänker kostnaden per QALY med cirka 45 000 kronor, men endast beroende på 8,5 procentrabatten. Patienterna antas väga 70 kg och kommer då endast upp i dostaket på 10 000 mg under ett år om den högre Avastin-dosen används.

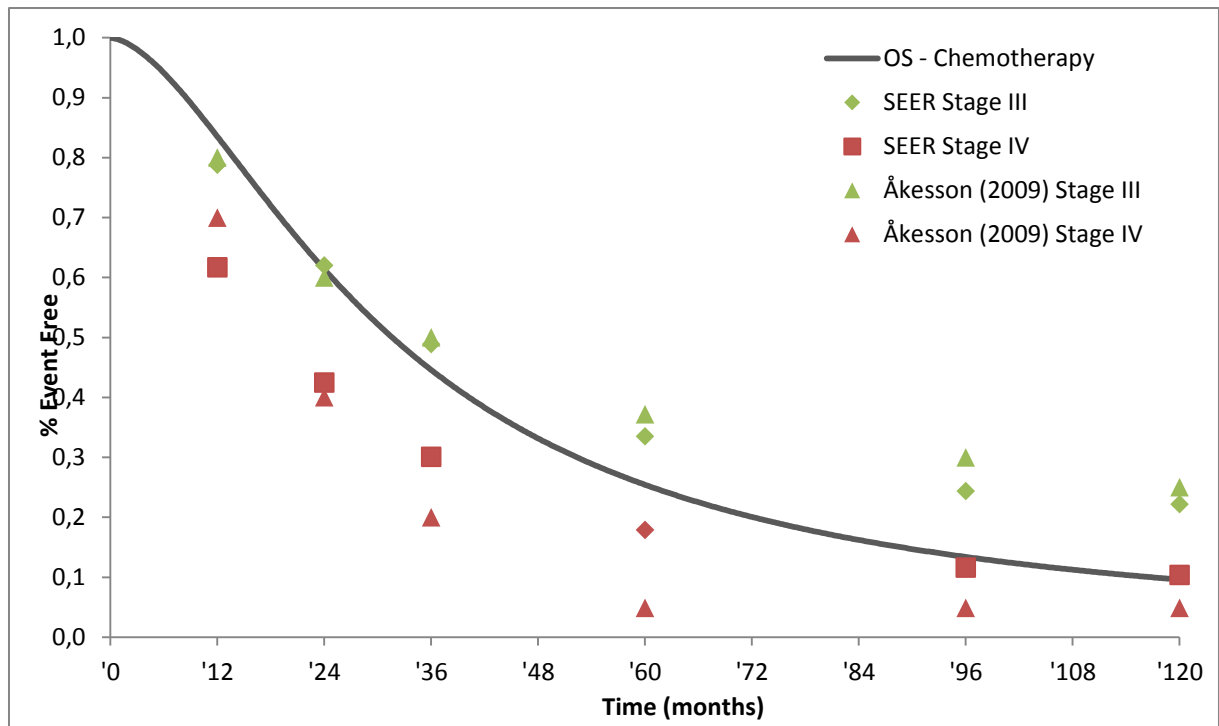
Tabellen med rabatt är identisk med den ovan, förutom att "Kostnad bevacizumab" sjunker till 199 177 kronor, kostnad per vunnet levnadsår till 484 511 kronor och kostnad per vunnet QALY till 629 566 kronor. Se även nedanstående figur för hur kostnaden per QALY påverkas av olika priser på Avastin.



Figur 1. Diagrammet visar hur kostnaden per QALY förändras vid olika rabattsatser på Avastin. I grundscenariot är priset 12 067 kronor för 400 mg (20 ml) och 3 331,50 för 100 mg (5 ml).



Figur 2. I diagrammet visas Kaplan-Meier-kurvor från ICON7-studien samt log-logistisk fördelning. Modellen löper upp till 15 år (180 månader).



Figur 3. Den svarta grafen visar totalöverlevnaden i kemoterapiarmen. Den kan jämföras med överlevnaden från två olika register. De gröna datapunkterna är inte direkt jämförbara med subgruppen som analyseras i den hälsoekonomiska modellen.