

Underlag för beslut i landstingen; tilläggsanalys

Cinqaero (reslizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml

Utvärderad indikation

Cinqaero är indicerat som tilläggsterapi till vuxna patienter med svår eosinofil astma som inte kontrolleras adekvat trots höga doser inhalerade kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Datum för expediering av underlag: 2017-03-29

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: Gunilla Eriksson (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (hälsoekonom), Katarina Ericson (hälsoekonom).

Kliniska experter: Eva Vikström Jonsson (överläkare) och Inger Dahlén (överläkare). De 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.

Företag: Teva Sweden AB

Diarienummer: 666/2016

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

- Svår refraktär eosinofil astma innebär att patienten har astma med förhöjda eosinofilnivåer med kvarvarande symtom trots behandling med höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar).
- Cinqero används för att behandla svår eosinofil astma hos vuxna patienter när tillståndet inte är välkontrollerat trots behandling med höga doser inhaleerade kortikosteroider tillsammans med ett annat astmaläkemedel.
- Cinqero innehåller den aktiva substansen reslizumab, en monoklonal antikropp som blockerar interleukin-5-aktivitet och minskar antalet eosinofiler i blodet och lungorna. Eosinofiler är vita blodkroppar som är involverade vid astmatiska inflammationer.
- TLV gör bedömningen att svårighetsgraden av sjukdomen är hög.
- TLV bedömer att aktuell patientpopulation för Cinqero är patienter som står på perorala kortikosteroider (OCS) som tillägg till standardbehandling, vilket motsvarar steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa. Standardbehandling motsvarar höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar).
- Cinqero har utvärderats i två 52-veckorsstudier på 953 patienter med eosinofil astma som fick reslizumab alternativt placebo var fjärde vecka som tillägg till standardbehandling. Resultaten från de två studierna visar att patienterna som fick reslizumab som tillägg till standardbehandling hade statistiskt signifikant minskning av exacerbationer (56 % GINA 4 och 5) jämfört med enbart standardbehandling.
- Indirekta jämförelser har utförts för att utvärdera effekten för reslizumab jämfört mot mepolizumab. TLV gör bedömningen att det inte är visat att det ena läkemedlet är bättre eller sämre än det andra avseende exacerbationer vad gäller behandlingseffekt på gruppnivå baserat på Bucheranalysen.
- De studier som ingår i de indirekta jämförelserna för att utvärdera effekten för reslizumab mot omalizumab är allför olika för att kunna dra några slutsatser om relativ effekt.
- Effekttjämförelsen för reslizumab jämfört mot OCS är associerad med stor osäkerhet.
- Företaget har till TLV inlämnat en hälsoekonomisk modell som primärt undersöker relationen mellan kostnad och effekt för Cinqero (reslizumab) som tilläggsbehandling till standardbehandling (BSC) jämfört med enbart BSC. Patienterna som studeras i TLV:s grundscenario består av patienter på behandlingssteg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa, utan OCS och med minst 4 exacerbationer under föregående år. TLV har även presenterat ett scenario för patienter som står på OCS men tolkar resultaten med mycket stor försiktighet då modellen inte är konstruerad för att ta hänsyn till denna patientgrupp.
- Kostnaden per QALY ligger mellan 1 090 000 och 1 210 000 kronor utan indirekta kostnader när den aktuella styrkan av Cinqero 100 mg används. Med den eventuellt nya styrkan 25 mg ligger kostnaden per QALY mellan 860 000 och 950 000 kronor.
- Läkemedelspriset för Cinqero intravenös infusion är 14 045 kronor var fjärde vecka med den aktuella 100 mg injektionsflaskan och [---] kronor med den eventuella 25 mg injektionsflaskan. Priset för Nucala subkutan injektion var fjärde vecka är 11 617 kronor. Läkemedelspriset för fyra veckors behandling med Xolair subkutan injektion är 8 931 kronor och OCS är 45 kronor (AUP). För samtliga läkemedel förutom OCS tillkommer en administreringskostnad på sjukhus.
- Med den aktuella styrkan Cinqero 100 mg är kostnaden per fyra veckorsbehandling cirka 3 400 kronor högre per patient jämfört med Nucala. Med den eventuellt nya styrkan Cinqero 25 mg är kostnaden per fyra veckorsbehandling cirka [---] per patient jämfört med Nucala.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Reviderade uppgifter.....	1
2.1	Kostnader för läkemedlet.....	1
2.2	Reviderade resultat TLV:s grundscenario	1
2.3	Övriga rättelser	6

1 Bakgrund

TLV har utvärderat kostnadseffektiviteten för Cinquaero vid svår eosinofil astma.

TLV har i denna uppdaterade tilläggsanalys använt sig av priset på Cinquaero och Nucala från Apoteket AB (apoteket.se). I denna text uppdateras även tabeller som visas i den tidigare utvärderingen. För all övrig klinisk och hälsoekonomisk information och bedömningar hänvisas till det tidigare publicerade underlaget.

Revideringar av resultat med pris från apoteket.se görs enbart på TLV:s grundscenarier.

2 Reviderade uppgifter

Här presenteras reviderade uppgifter samt resultat med pris på Cinquaero och Nucala från apoteket.se.

I avsnitt 2.1 presenteras revidering av uppgifterna som presenteras i avsnitt 2.2.1 i det tidigare underlaget. Här presenteras enbart de uppgifter som uppdateras i och med att pris för Cinquaero och Nucala används från apoteket.se.

I avsnitt 2.2 redovisas reviderade resultat i TLV:s grundscenarier.

I avsnitt 2.2.1 presenteras en reviderad version av det som redovisas i avsnitt 3.2.1 i det tidigare underlaget och avser resultat i TLV:s grundscenario i jämförelse på Cinquaero och ingen behandling (med och utan OCS). Hela det avsnitt som avses redovisas med reviderade resultat. Hänvisningar i avsnittet är kopplade till det tidigare underlaget.

I avsnitt 2.2.2 presenteras en reviderad version av det som redovisas i avsnitt 3.2.2 under rubriken "Cinquaero jämfört med Nucala" i det tidigare underlaget. Relevanta delar av det avsnitt som avses redovisas med reviderade resultat. Hänvisningar i avsnittet är kopplade till det tidigare underlaget.

2.1 Kostnader för läkemedlet

En injektionsflaska Cinquaero 100 mg kostar 5 182,5 kronor¹.

En injektionsflaska Nucala 100 mg kostar 11 617,0 kronor².

Med antagande kring läkemedelsförbrukning som företaget anger blir läkemedelskostnaden per cykel (var fjärde vecka) omkring [---] kronor för Cinquaero. Läkemedelskostnad per cykel för Nucala blir 11 617 kronor. Dessa uppdateringar avser de uppgifter som redovisas i tabell 13 i det tidigare underlaget.

2.2 Reviderade resultat TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenarier revideras mot bakgrund av att läkemedelspris på Cinquaero och Nucala från apoteket.se appliceras i analyserna.

¹ Prisuppgift från www.apoteket.se. Hämtat: 17 mars 2017.

² Prisuppgift från www.apoteket.se. Hämtat: 23 mars 2017.

2.2.1 Cinqero jämfört med ingen behandling (med och utan OCS separat)

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenarier

Förklaring till valet av antaganden i TLV:s grundscenarier framgår i avsnitt 2 Hälsoekonomi. Övriga antaganden som företaget använt sig av i sina modeller kvarstår.

- Tidshorizonten ändras till 40 år istället för företagets 60 år. När TLV:s grundscenario redovisas som ett intervall ändras tidshorizonten mellan 30 och 40 år.
- TLV räknar i modellen med läkemedelskostnad per behandling för Cinqero med 100 mg injektionsflaskor på [---] flaskor per behandlingstillfälle, istället för företagets initiala antagande på [---] flaskor per behandlingstillfälle. När TLV:s grundscenario redovisas som ett intervall redovisas båda beräkningarna.
- TLV antar att 20 procent av patienterna med svår exacerbation blir inlagda på sjukhus, istället för företagets antagande på [---] procent.
- Livskvalitetsvikt för hälsotillståndet svår exacerbation har justerats till 0,522 istället för företagets 0,33.
- TLV inkluderar patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år istället för företagets minst 2 exacerbationer under föregående år.

Resultat Cinqero jämfört med ingen behandling (med OCS i båda behandlingsarmarna)

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY bland patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år som står på standardbehandling med OCS till 970 821 kronor utan indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

Resultat Cinqero jämfört med ingen behandling (utan OCS i båda behandlingsarmarna)

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY bland patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år som står på standardbehandling utan OCS till 1 089 539 utan indirekta kostnader.

Tabell 21: Resultat i TLV:s grundscenario på Cinqero i jämförelse med ingen behandling för patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år (BSC i båda behandlingsarmarna och utan OCS i båda behandlingsarmarna).

	Cinqero (BSC-OCS)	Ingen behandling (BSC-OCS)	Ökning/ minskning
Behandlingskostnad*	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Indirekta kostnader	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (LY)	[---]	[---]	[---]
QALYs	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			911 209 kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 089 539 kr

*Läkemedelskostnad och administrationskostnad

Resultat Cinquaero jämfört med ingen behandling (utan OCS i båda behandlingsarmarna) med en tidshorisont mellan 30 och 40 år

Kostnaden per QALY ligger mellan 1 089 539 och 1 210 183 kronor utan indirekta kostnader när den aktuella styrkan av Cinquaero 100 mg används. Med den eventuellt nya styrkan 25 mg ligger kostnaden per QALY mellan 855 750 och 949 252 kronor.

TLV:s känslighetsanalyser av olika parametrar i modellen

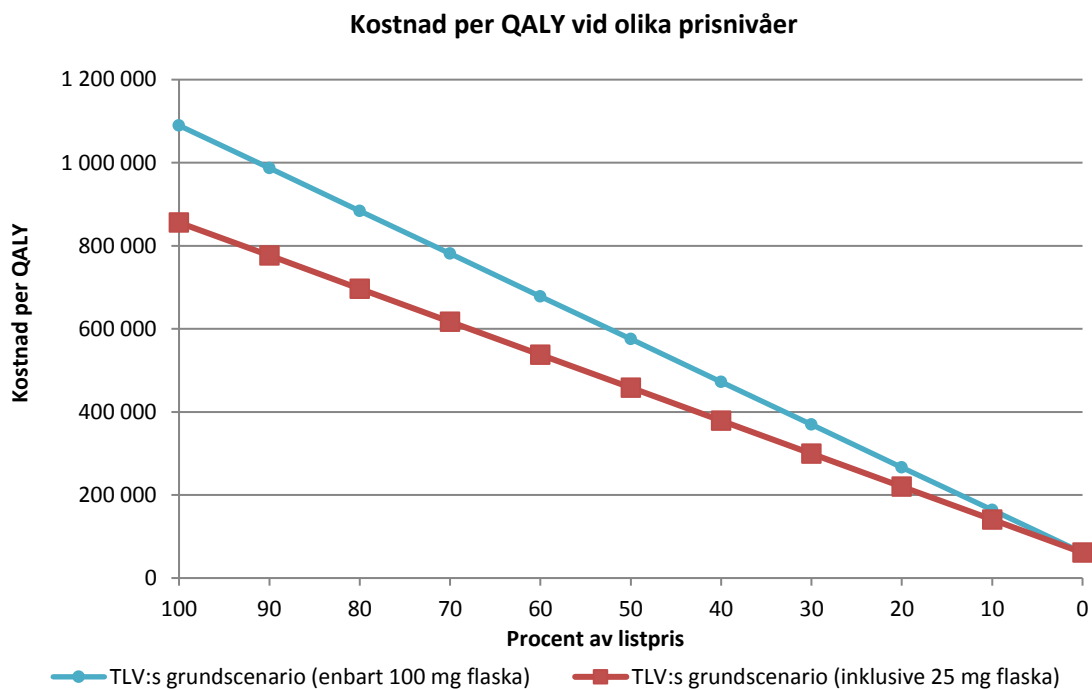
TLV presenterar känslighetsanalyser för patienter med minst 4 exacerbationer under det senaste året avseende läkemedelskostnad, tidshorisont och andel av patienter som blir inlagda på sjukhus till följd av svår exacerbation. Tidshorisonten har stor påverkan på resultaten i företagets modell. Dessutom är den kliniska effekten av Cinquaero över tid mycket osäker och modellen räknar med en kvarvarande effekt över modellens hela tidshorisont. Därför har TLV också valt att i sina grundscenarier även redovisa kostnaden per QALY som ett intervall där tidshorisonten varierar mellan 30 och 40 år.

Tabell 22: TLV:s känslighetsanalyser på jämförelsen Cinquaero och ingen behandling utan OCS i båda behandlingsarmarna för patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år.

Känslighetsanalyser (värdet i grundscenariot)		+ / - Kostnader	+ / - QALYs	Kostnad /QALY
TLV:s grundscenariot		[---]	[---]	1 089 539 kr
Läkemedelskostnad (14 044,58 kr)	Med dosjusteringsschema och 25 mg förpackning	[---]	[---]	855 750 kr
Tidshorisont (40 år)	30 år	[---]	[---]	1 210 183 kr
Andel sjukhusinläggningar för patienter med svår exacerbation (20%)	15%	[---]	[---]	1 204 737 kr
Nyttovikt för okontrollerad astma (0,728)	Från kliniska studier för Cinquaero på [---]	[---]	[---]	1 090 532 kr

TLV:s känslighetsanalys vid olika prisnivåer i modellen

Figur 3 nedan visar utfallet i kostnad per QALY vid olika prisnivåer för Cinquaero. I TLV:s grundscenariot med enbart 100 mg injektionsflaskan inkluderas läkemedelskostnad för [---] injektionsflaskor per behandling. I det TLV:s grundscenariot inklusive 25 mg injektionsflaskan inkluderas läkemedelskostnad för [---] injektionsflaskor per behandling(=[---]*100mg), vilket bygger på en inklusion av 25 mg injektionsflaska och vikt doseringsschema.



Figur 3: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer. Avser 40 års tidshorisont.

TLV:s känslighetsanalyser av olika svårt sjuka patientgrupper i modellen

TLV presenterar känslighetsanalyser för olika svårt sjuka patientgrupper. I tabellen nedan inkluderar patienter med minst 2 exacerbationer under föregående år, men också svårare sjuka patientgrupper med fler exacerbationer under föregående år.

Av tabellen framgår att kostnaden per QALY är lägre när man ser till patientgruppen som haft minst 3 respektive 4 exacerbationer under föregående år. För patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år som inte står på OCS är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,1 miljoner kronor utan indirekta kostnader.

Tabell 23: TLV:s analys av olika patientgrupper*

Grupp	Patientgrupper	Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader	Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader
a	Cinquaero+BSC-OCS vs BSC-OCS, minst 4 exacerbationer under föregående år	1 089 539 kr	911 209 kr
b	Cinquaero+BSC -OCS vs BSC-OCS, minst 3 exacerbationer under föregående år	1 292 934 kr	1 123 238 kr
c	Cinquaero+BSC-OCS vs BSC-OCS, minst 2 exacerbationer under föregående år	1 640 831 kr	1 483 974 kr
d	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 4 exacerbationer under föregående år	970 821 kr	788 794 kr
e	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 3 exacerbationer under föregående år	1 159 618 kr	986 069 kr
f	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 2 exacerbationer under föregående år	1 486 539 kr	1 325 537 kr

* 40 års tidshorisont (se tabell 21)

2.2.2 Cinqero jämfört med Nucala

TLV presenterar endast en kostnadsjämförelse mellan Cinqero och Nucala (jämförelsealternativ 3). Läkemedelspriset på Cinqero är 14 045 kronor vid antagande om [---] injektionsflaskor (100 mg*[---]) med Cinqero per behandling. Läkemedelspriset för Nucala uppgår till 11 617 kronor per behandling enligt apoteket.se

Cinqero administreras som intravenös infusion av sjukvårdspersonal, medan Nucala är en subkutan injektion som också administreras av sjukvårdspersonal. Administreringskostnaden för Cinqero är högre än administreringskostnaden för Nucala. Både Cinqero och Nucala administreras var fjärde vecka. Nedan tabell visar behandlingskostnad för Nucala samt behandlingskostnad för Cinqero.

Tabell 24: Läkemedelspris, administreringskostnad och total behandlingskostnad för Cinqero och Nucala. Priser från apoteket.se.

	Läkemedelspris	Administreringskostnad	Total kostnad per behandling
Nucala (1 injektionsflaska per behandling)	11 617,00	1 730,14	13 347,14
Cinqero ([---] injektionsflaskor per behandling)	14 044,58	2 740,60	16 785,18
Cinqero (viktdoserings-schema samt 25 mg förpackning)	[---]	2 740,60	[---]

Den totala behandlingskostnaden för Cinqero motsvarar cirka 16 800 kronor var fjärde vecka. Behandlingskostnaden för Nucala motsvarar cirka 13 300 kronor var fjärde vecka.

Nedan figur visar behandlingskostnaden för Cinqero i TLV:s grundscenario (scenario A) och ett alternativt scenario (scenario B). TLV:s grundscenario A inkluderar läkemedelskostnaden för [---] injektionsflaskor Cinqero vilket gör att den totala behandlingskostnaden blir 16 800 kronor. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per behandling på 14 045 kronor. Det alternativa scenario B förutsätter det viktdoserings-schema som företaget presenterat till TLV och den 25 mg förpackning som företaget räknat med i sina hälsoekonomiska modeller. Behandlingskostnaden för Nucala enligt läkemedelspriset på apoteket.se visas i rött.

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

Figur 4: Behandlingskostnad (inkluderar både administreringskostnad och läkemedelskostnad) för Cinqero och Nucala (alla priser i SEK, AUP). Bilden är inte skalenlig.

2.2.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har redovisat fyra olika jämförelsealternativ till Cinqero. Både i jämförelsen mot Xolair och OCS är osäkerheterna kring den relativa kliniska effekten alltför osäkra. Därför har TLV valt att inte göra någon hälsoekonomisk bedömning av vare sig Xolair eller OCS i förhållande till Cinqero.

I jämförelsen mot ingen behandling (enbart BSC) är förknippad med stora osäkerheter. Osäkerheterna grundar sig framförallt på osäkerheter kring långtidseffekterna av behandling med Cinqero. Därför presenterar TLV sitt grundscenario över ett intervall med en tidshorisont mellan 30 och 40 år, fortfarande med ett antagande om kvarvarande effekt över tid.

TLV bedömer att aktuell patientpopulation för Cinquaero är patienter som står på perorala kortikosteroider (OCS) som tillägg till standardbehandling. Standardbehandling motsvarar höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar). Patienterna som studeras i TLV:s grundscenario består av patienter på behandlingssteg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa, utan OCS och med minst 4 exacerbationer under föregående år. TLV har även undersökt patienter som står på OCS men tolkar resultaten med mycket stor försiktighet då modellen inte är konstruerad för att ta hänsyn till denna patientgrupp. Kostnaden per QALY ligger mellan 1 090 000 och 1 210 000 kronor utan indirekta kostnader när den aktuella styrkan av Cinquaero 100 mg används. Med den eventuellt nya styrkan 25 mg och viktdoserings-schemat ligger kostnaden per QALY mellan 860 000 och 950 000 kronor.

I jämförelsen mot Nucala redovisar TLV en kostnadsjämförelse som endast tar hänsyn till behandlingskostnaden (läkemedelspris och administreringskostnad). Med den aktuella styrkan Cinquaero 100 mg är kostnaden per fyraveckorsbehandling cirka 3 400 kronor högre per patient jämfört med priset för Nucala enligt apoteket.se. Med den eventuellt nya styrkan Cinquaero 25 mg och viktdoserings-schemat är kostnaden per fyraveckorsbehandling cirka [---].

2.3 Övriga rättelser

Tabell 21 i ursprungligt underlag: Läkemedelskostnader i tabellen inkluderar även administrationskostnader.

Tabell 22 i ursprungligt underlag: Sista raden, ska stå "Nyttovikt för okontrollerad astma" istället för "Nyttovikt för okontrollerad exacerbation".