

## Underlag för beslut i landstingen

# 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 inhalede kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Datum för expediering av underlag: 2017-03-01

# 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](http://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 inhälerade 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 1 060 000 och 1 180 000 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 830 000 och 920 000 kronor.
- Läkemedelspriset för Cinqero intravenös infusion är [---] kronor var fjärde vecka med den aktuella 100 mg injektionsflaskan och [---] kronor med den eventuella 25 mg injektionsflaskan. Priset för Nucala subkutan injektion är okänt men i subventionsansökan hos TLV var priset 11 715 kronor var fjärde vecka (AUP). 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 administrationskostnad på sjukhus.
- Med den aktuella styrkan Cinqero 100 mg är kostnaden per fyra veckorsbehandling cirka [---] per patient jämfört med priset vid subventionsbeslutet för 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

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag Cinqaero .....</b>	<b>1</b>
1.1	Eosinofil astma .....	1
1.2	Läkemedlet .....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	1
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi Cinqaero .....</b>	<b>9</b>
2.1	Effektmått .....	11
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>19</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	19
3.2	TLV:s grundscenario .....	21
3.3	Budgetpåverkan.....	26
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	26
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Den etiska plattformen .....</b>	<b>27</b>

# 1 Medicinskt underlag Cinquaero

---

## 1.1 Eosinofil astma

Astma kan delas in i olika fenotyper beroende på patientgruppens demografiska, kliniska och/eller patofysiologiska kännetecken. Bestämning av den eosinofila fenotypen baseras på antalet eosinofila celler i blodet eller i sputum. Svår refraktär eosinofil astma innebär att patienten har astma med dokumenterad eosinofil karaktär och behandling med höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) och trots detta har kvarvarande symtom.

## 1.2 Läkemedlet

Cinquaero innehåller den aktiva substansen reslizumab, en monoklonal antikropp, som är en typ av protein som känner igen och binder till en specifik målsubstans i kroppen. Läkemedlet godkändes i augusti 2016 genom en central godkännandeprocess.

### 1.2.1 Indikation

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

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Vid eosinofil astma är symtomen kopplade till ett för stort antal av en typ av vit blodkropp som kallas eosinofiler i blodet och i slemmet i lungorna. Reslizumab, är en monoklonal antikropp som är utformad för att fästa vid ett ämne som kallas interleukin-5, som stimulerar eosinofilernas tillväxt och aktivitet. När Cinquaero fäster vid interleukin-5 och blockerar dess aktivitet minskar antalet eosinofiler i blodet och lungorna. Detta bidrar till att minska inflammationen och leder till färre astmaanfall och förbättrade symtom.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos, baserad på kroppsvikt, är 3 mg/kg, administrerad intravenöst av sjukvårdspersonal en gång var fjärde vecka. Läkemedlet är avsett för långtidsbehandling och ett beslut att fortsätta behandlingen måste tas minst en gång om året baserat på sjukdomens svårighetsgrad och graden av exacerbationskontroll.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid astma 2015<sup>1</sup> baseras på de bakgrundsdokument som publiceras tillsammans med behandlingsrekommendationen, samt på de vetenskapliga underlag om läkemedelsbehandling av astma som tagits fram av Socialstyrelsen i samband med arbetet med de nya nationella riktlinjerna för astma och KOL.

Figuren nedan visar behandlingstrappan för underhållsbehandling av astma. Astmabehandling enligt steg 1–3 i behandlingstrappan kan ske inom primärvården. Behandling enligt steg 4 kan ske i primärvård med specialkompetens eller på specialistmottagning vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik. Med specialkompetens avses den astmavård som ges av läkare inom intern- och allmänmedicin med särskilt goda kunskaper i astmavård. Inom primärvården innebär detta oftast ett samarbete med sjuksköterskeledd astma/KOL-mottagning. Behandling enligt steg 5 sker alltid vid lungmedicinsk eller allergologisk specialistklinik.

---

<sup>1</sup> Läkemedelsverket, Läkemedelsbehandling vid astma. 2015. Tillgänglig: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Astma/>

**Steg 1**

Alla patienter med astma oavsett svårighetsgrad ska förses med snabbverkande beta-2-stimulerare (SABA) att använda vid behov.

**Steg 2**

Har patienten astmasymtom > 2 gånger/vecka sätts inhalationskortikosteroider (ICS) in. I regel krävs endast låg dos, men initialt kan ibland en medelhög dos krävas. Man bör efter hand eftersträva lägsta möjliga underhållsdos som håller patienten symtomfri. Dosen av ICS kan tillfälligt ökas utan tillägg av långverkande beta-2-stimulerare (LABA), till exempel vid ökad allergenexponering eller luftvägsinfektion.

**Steg 3**

Vid otillräcklig effekt av låg/medelhög dos av ICS ges tilläggsläkemedel, i första hand långverkande beta-2-stimulerare (LABA). Alternativt kan leukotrienantagonist (LTRA) ges som tillägg. I vissa fall kan tillägg med både LABA och LTRA behövas.

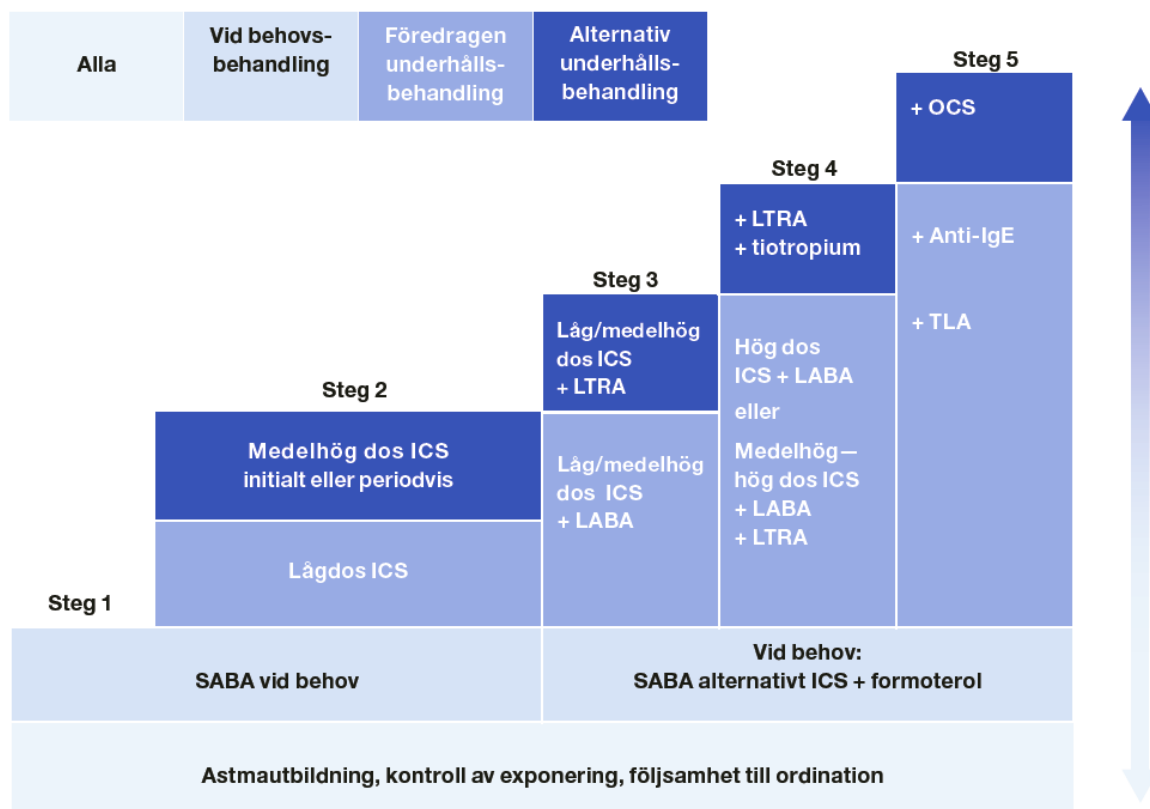
**Steg 4**

Om låg/medelhög dos av ICS i kombination med tilläggsläkemedel är otillräckligt för astmakontroll provas ökning till hög dos av ICS med bibehållna tilläggsläkemedel. Tillägg av tiotropium kan övervägas.

**Steg 5**

Om otillräcklig astmakontroll av ovanstående ska remiss skickas till specialistklinik för eventuell kompletterande utredning och ställningstagande till behandling.

Vid otillräcklig effekt av givna läkemedel bör det övervägas om diagnosen är korrekt, huruvida patienten har rätt inhalationsteknik och om patienten följer given ordination.



**Figur 1:** Läkemedelsverkets behandlingstrappa för underhållsbehandling av astma

Företaget anger att patienter som är aktuella för behandling med Cinquaero tillhör steg 4 och 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har efter NT-rådets begäran inkommit med fyra jämförelsealternativ till Cinquaero.

Det initiala jämförelsealternativet till Cinquaero var enligt företaget Cinquaero som tilläggsbehandling till standardbehandling (Best Supportive Care, BSC) mot ingen behandling (enbart BSC), samma jämförelsealternativ som i de kliniska studierna på reslizumab. Standardbehandling motsvarar steg 4 och 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa ovan.

Utöver jämförelsen mot ingen behandling har företaget efter efterfrågan från NT-rådet även kommit in med jämförelser på Cinquaero som tilläggsbehandling till BSC mot Xolair (endast patienter med en allergisk komponent, vilket enligt företaget motsvarar cirka [---] procent av patienterna som är aktuella för Cinquaero), Nucala eller perorala kortikosteroider (OCS). De fyra olika jämförelsealternativen till Cinquaero anges nedan.

1. Cinquaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC)
2. Cinquaero jämfört med Xolair (omalizumab)
3. Cinquaero jämfört med Nucala (mepolizumab)
4. Cinquaero jämfört med perorala kortikosteroider (OCS)

Företaget har fört följande resonemang kring de fyra olika jämförelsealternativen som anges ovan.

1. Cinqaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC)

På grund av biverkningsrisken är det olämpligt att ge underhållsbehandling med perorala kortikosteroider och därför blir enbart standardbehandling relevant jämförelsealternativ.

2. Cinqaero jämfört med Xolair (omalizumab)

Företaget hänvisar bland annat till Läkemedelsverkets behandlingstrappa där det framgår att Xolair ska ges som tilläggsbehandling i steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa, till patienter med svår allergisk astma. Behandling med Xolair är endast avsedd för patienter med tydlig IgE (immunglobulin E)-medierad astma. Företaget uppskattar att de patienter som har en allergisk komponent utgör en [---] av den totala patientpopulationen med eosinofil astma.

3. Cinqaero jämfört med Nucala (mepolizumab)

Nucala är indicerat som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma och ges som subkutana injektioner var fjärde vecka av sjukvårdspersonal. Verkningsmekanismen är samma som för Cinqaero och båda dessa läkemedel är avsedda för långtidsbehandling.

4. Cinqaero jämfört med perorala kortikosteroider (OCS)

Perorala kortikosteroider (OCS) rekommenderas enligt företaget som tillägg till patienter med svår okontrollerad astma. OCS förskrivs då som kortare kurer på grund av biverkningsrisken. Långtidsbehandling rekommenderas inte enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser på samtliga fyra jämförelsealternativ.

**TLV:s bedömning:**

Jämförelsealternativet skiljer sig åt beroende på om den eosinofila astman även har en allergisk komponent eller vilka andra behandlingar patienten redan står på. Standardbehandlingen ska minst inkludera högdosbehandling med inhalede kortikosteroider (ICS) plus ytterligare underhållsbehandling(ar). Behandling med de nedan nämnda jämförelsealternativ motsvarar steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa.

Patienter som har okontrollerad astma trots adekvat standardbehandling med läkemedel enligt steg 4 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa ska i första hand få tillägg av OCS. Därför bedömer TLV att aktuell patientpopulation för Cinqaero är patienter som står på perorala kortikosteroider (OCS) som tillägg till standardbehandling. I första hand ges OCS som kortare kurer på 5-7 dagar som tillägg till standardbehandling. Till ett fåtal patienter som är mycket svårt sjuka kan underhållsbehandling med OCS förekomma. Oavsett om OCS ges som kortare kurer eller som underhållsbehandling ska alltid risk för systemiska steroidbiverkningar beaktas.

Perorala kortikosteroider (OCS) kan vara mindre lämpligt för vissa patienter och då kan Nucala alternativt ingen behandling vara aktuella. Cinqaero och Nucala har samma verkningsmekanism och är båda godkända som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma. För en del patienter är OCS inte lämpligt exempelvis på grund av diabetes, högt blodtryck som är svårkontrollerat eller om patienten tidigare har reagerat med svåra biverkningar. För dessa patienter kan ingen behandling alternativt Nucala vara aktuellt.

Xolair har indikationen svår allergisk astma och en del av patienterna med svår refraktär eosinofil astma har även en allergisk komponent. För patienter som även har en allergisk komponent är Xolair aktuellt.



### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Astma är en sjukdom som försämrar luftflödet och därmed påverkar förutsättningarna för att upprätthålla tillräcklig syresättning av blodet. Cinquaero är enligt produktresumé godkänt som tilläggsterapi till vuxna patienter med svår eosinofil astma som inte kontrolleras adekvat trots höga doser inhalede kortikosteroider i kombination med annat läkemedel för underhållsbehandling. Patientgruppen för vilken Cinquaero är godkänd har således kvarvarande symtom och exacerbationer trots full inhalationsbehandling. Detta påverkar framförallt patientens livskvalitet, men kan även innebära en ökad risk att dö i förtid. Risken att dö i astma är dock mycket låg och har minskat betydligt sedan introduktionen av inhalationskortikosteroider och luftvägsvidgande läkemedel. För patientgruppen för vilken Cinquaero har indikation finns för närvarande få alternativa behandlingar.

#### **TLV:s bedömning:**

Svårighetsgraden för svår refraktär eosinofil astma bedömer TLV som hög. Detta baseras på att sjukdomstillståndet påverkar patientens livskvalitet negativt och att sjukdomen är långvarig men att risken att dö är låg. Svårighetsgraden kan av TLV bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen av svårighetsgrad är gjord på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för reslizumab har utvärderats i bland annat två randomiserade (3082 och 3083), dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågick i 52 veckor. Resultaten från dessa två studier finns redovisade i en publikation<sup>2</sup>.

#### **Metod**

Studierna inkluderade patienter med måttlig till svår astma som inte fått tillfredställande effekt med medelhöga till höga doser inhalationskortikosteroider (ICS) med eller utan andra förebyggande läkemedel. Patienterna hade minst 400 eosinofila celler/mikroliter och minst 1 exacerbation under det senaste året. Studierna inkluderade patienter som omfattar GINA 3, 4, 5. Den godkända indikationen omfattar däremot patienter i GINA 4 och 5<sup>3</sup>. Patienterna fick en intravenös infusion av reslizumab alternativt placebo var fjärde vecka som tillägg till standardbehandling (BSC). En mindre andel patienter hade underhållsbehandling med perorala kortikosteroider (OCS), motsvarande upp till 10 mg prednisolon per dag. I studierna 3082 och 3083 behandlades 19 respektive 12 procent av patienterna sedan tidigare med OCS. Majoriteten, 68 respektive 70 procent av patienterna klassificerades som GINA 4. 13 respektive 9 procent av patienterna klassificerades som GINA 5. Övriga patienter tillhörde GINA 3.

Studierna undersökte primärt effekterna av reslizumab på kliniskt relevanta exacerbationer. Exacerbationerna definierades som en försämring av astma som krävde följande behandling:

<sup>2</sup> Castro M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. Epub 2015 Feb 23.

<sup>3</sup> GINA-klassificeringen är baserad på definitionen från Global Initiative for Asthma (GINA): GINA steg 4-patienter fick medelhög till hög dos ICS plus ett annat inflammationshämmande astmaläkemedel. GINA steg 5-patienter fick som en underhållsbehandling med OCS som tillägg.

- 1) användning av OCS eller ökad användning av ICS-behandling under 3 dagar eller längre och/eller
- 2) astmarelaterad akutbehandling inklusive minst ett av följande: ett oplanerat besök hos hälso- och sjukvårdspersonal för behandling med nebulisator eller annan akutbehandling för att förhindra försämring av astmasymtom; ett besök på akutmottagning för astmarelaterad behandling eller astmarelaterad sjukhusinläggning.

Sekundära effektmått var FEV<sub>1</sub> (lungfunktion), ACQ (astmakontroll) och AQLQ (sjukdoms-specifikt livskvalitetsmått vid astma)<sup>4</sup>. Både studiernas primära och sekundära effektmått användes i den hälsoekonomiska analysen.

## Resultat

**Tabell 1:** Frekvens av exacerbationer under 52 veckor - Sammantagna data (studie 3082 och 3083) i populationen GINA 4 och 5

	Behandling	Frekvens exacerbationer	% minskning
GINA 4 och 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) 95% KI	0,85 (0,64; 1,12)	56%
	Placebo (n=380) 95% KI	1,95 (1,50; 2,53)	

För patienter som omfattar GINA 4 och 5 minskade reslizumab frekvensen av exacerbationer med 56 procent jämfört med placebo.

**Tabell 2:** Behandlingskillnad i genomsnittlig förändring från baslinjen av sekundära effektmått – Sammantagna data (studie 3082 och 3083) i populationen GINA 4 och 5

Effektmått	GINA 4 och 5	
	Under 16 veckor	Under 52 veckor
FEV <sub>1</sub> (ml)		
Medeldiff (95% KI)	143 (94; 192)	129 (80; 179)
ACQ		
Medeldiff (95% KI)	-0,321 (-0,424; -0,218)	-0,330 (-0,433; -0,226)
AQLQ		
Medeldiff (95% KI)	0,295 (0,151; -0,438)	0,346 (0,219; -0,473)

### Oönskade händelser i de kliniska studierna

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var försämrad astmasymtom, inflammation i svalget (nasofaryngit), övre luftvägsinfektion, bihåleinflammation, influensa och huvudvärk.

### Biverkningar enligt produktresumén

Den vanligaste biverkan enligt produktresumén är en förhöjt blodkreatinfosfokinas som är ett mått på möjlig muskelskada. Mindre vanliga men allvarigare biverkningar är anafylaktisk reaktion och myalgi.

<sup>4</sup> FEV<sub>1</sub>=forcerad utandningsvolym under 1 sekund. ACQ=Asthma Control Questionare-7. AQLQ=Asthma Quality of Life Questionare

### TLV:s bedömning:

Cirka 80 procent av patienterna som inkluderades i de två sammantagna studierna tillhör GINA 4 och 5 vilket motsvarar den godkända indikationen. 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. Även för de sekundära effektmåten FEV<sub>1</sub>, ACQ och AQLQ visar reslizumab som tillägg till standardbehandling en statistiskt signifikant bättre effekt än enbart standardbehandling.

Biverkningsprofilen var i stort sätt densamma för reslizumab som för placebo. De vanligaste rapporterade biverkningarna för båda grupperna var huvudvärk, astma, illamående, trötthet och förhöjt blodkreatinfosfokinase. En mindre vanlig men allvarlig biverkan är anafylaktisk reaktion som förekom i enstaka fall hos gruppen som fick reslizumab.

Företaget har från de kliniska studierna brutit ut OCS. Jämförelsen mot OCS är dock associerad med stor osäkerhet. I Sverige behandlas patienter huvudsakligen med OCS i kortare kurer. Enligt TLV:s kliniska experter förekommer underhållsbehandling med OCS hos ett fåtal patienter med mycket svår astma.

#### 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier där effekt och säkerhet för reslizumab jämförs mot mepolizumab 100 mg (Nucala) och omalizumab (Xolair).

Företaget har därför utfört flera olika slags indirekta jämförelser för att utvärdera effekten av reslizumab jämfört mot mepolizumab och omalizumab.

##### Effekten av reslizumab mot mepolizumab

Initialt kom företaget in med en nätverksmetaanalys (NMA) där företaget jämförde effekten av reslizumab mot mepolizumab. Efter begäran från TLV kom företaget in med en justerad indirekt jämförelse, en så kallad Bucheranalys. I Bucheranalysen ingår ett antal kliniska studier där exacerbationsfrekvensen har studerats. De kliniska studier som ingår i Bucheranalysen har dock olikheter i inklusionskriterier, behandlingstid och baslinjedata. [---].

**Tabell 3:** Patientkaraktäristika för reslizumab och mepolizumab för GINA 4 och 5.

	reslizumab <sup>[---]</sup>	mepolizumab 100 mg <sup>[---]</sup>
Behandlingslängd	[---]	[---]
Inklusionskriterier	[---]	[---]
Baslinjedata	[---]	[---]
Patientantal	[---]	[---]
Primärt effektmått	[---]	[---]
Sekundärt effektmått	[---]	[---]

Resultaten från Bucheranalysen i tabell 4 visar att för patientgruppen som klassificerats som GINA 4 och 5 med minst 2 exacerbationer det senaste året visar reslizumab en statistiskt signifikant bättre effekt avseende exacerbationer jämfört med mepolizumab. I Bucheranalysen saknas resultat som visar hur FEV<sub>1</sub>, ACQ och AQLQ för reslizumab förhåller sig till mepolizumab.

**Tabell 4:** Kliniskt signifikanta exacerbationer – [---]

Intervention	Jämförelse	Hela patientpopulationen	GINA 4, 5	GINA 4, 5 med $\geq 2$ exacerbationer
		[---]	[---]	[---]
reslizumab	mepolizumab 100mg	[---]	[---]	[---]

**Effekten av reslizumab mot omalizumab**

För att utvärdera effekten för reslizumab jämfört mot omalizumab (Xolair) har företaget utfört flera olika slags indirekta jämförelser. I de indirekta jämförelserna ingår ett antal kliniska studier där exacerbationsfrekvensen, FEV<sub>1</sub>, ACQ och AQLQ har studerats. Jämförelsen visar att det inte föreligger någon statistiskt säkerställd skillnad i exacerbationsfrekvens mellan de båda läkemedlen. Företaget påpekar att de kliniska studier som ingår i analysen har stora olikheter. I omalizumabstudierna saknas det exempelvis information om andelen patienter med eosinofil astma eller andelen patienter med höga nivåer av eosinofila celler. På grund av stora skillnader i studiedesign och hög heterogenitet i studieresultaten ska resultaten från den indirekta jämförelsen tolkas med försiktighet.

**TLV:s bedömning:**

De ingående studierna i analysen har flera olikheter som påverkar tolkningen av resultaten. Faktorer som exempelvis behandlingstid, baslinjedata för patientpopulationerna, patientantal samt olika effektmått i de enskilda studierna medför att osäkerheten av resultaten från de indirekta jämförelserna är alltför hög för att kunna uttala sig om den relativa effekten.

reslizumab mot mepolizumab: Resultaten från Bucheranalysen visar att reslizumab har bättre effekt avseende exacerbationer än mepolizumab. TLV konstaterar dock att de studier som ingår i de indirekta jämförelserna för att utvärdera reslizumab mot mepolizumab har för stora skillnader avseende bland annat studiedesign och det är därför svårt att dra några säkra slutsatser om relativ effekt. Sammantaget gör TLV bedömningen att det inte är visat att det ena läkemedlet är bättre eller sämre än det andra vad gäller behandlingseffekt på gruppnivå baserat på analysen i den indirekta jämförelsen.

reslizumab mot omalizumab: TLV anser att de studier som ingår i de indirekta jämförelserna för att utvärdera reslizumab mot omalizumab är alltför olika och därför går det inte dra några slutsatser om relativ effekt.

## 2 Hälsoekonomi Cinqaero

Cinqaero (reslizumab) är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med svår eosinofil astma. Läkemedlet har liknande indikation som Nucala som tidigare utretts om subvention inom läkemedelsförmånerna (dnr 4087/2015).

TLV bedömer att aktuell patientpopulation för Cinqaero 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). Mot bakgrund av att OCS endast vid undantagsfall används som underhållsbehandling är varken de kliniska studierna eller företagets hälsoekonomiska modell konstruerad för att fullt ut kunna ta hänsyn till denna patientgrupp. TLV har därför valt att i sitt grundscenariot presentera patienter utan OCS på behandlingssteg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa som den mest relevanta patientpopulationen. Där OCS presenteras tolkas resultaten med mycket stor försiktighet.

TLV har på förfrågan från NT-rådet utvärderat liknande jämförelsealternativ till Cinqaero som Nucala jämfördes med i subventionsansökan för Nucala. Utöver liknande jämförelsealternativ som i subventionsansökan för Nucala efterfrågade NT-rådet även en jämförelse mellan Cinqaero och Nucala. Totalt inkluderades fyra olika jämförelsealternativ till Cinqaero i den hälsoekonomiska utvärderingen (se även avsnitt 1.3.2 Jämförelsealternativ).

### 1. Cinqaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC) bland patienter med eller utan OCS

BSC+Cinqaero(+/-)OCS vs BSC(+/-)OCS

Företaget inkom initialt med en patientpopulation som stod på eller utan OCS i båda behandlingsarmarna. TLV bad sedan företaget att bryta ut patienterna till subgrupperna a och b nedan.

#### a. Cinqaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC) bland patienter med OCS

BSC+Cinqaero(+OCS) vs BSC(+OCS)

Patienterna står på OCS i båda behandlingsarmarna

#### b. Cinqaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC) bland patienter utan OCS

BSC+Cinqaero(-OCS) vs BSC(-OCS)

Patienterna står utan OCS i båda behandlingsarmarna

### 2. Cinqaero jämfört med Xolair

BSC+Cinqaero vs BSC+Xolair

### 3. Cinqaero jämfört med Nucala

BSC+Cinqaero vs BSC+Nucala

### 4. Cinqaero jämfört med perorala kortikosteroider (OCS)

BSC+Cinqaero(-OCS) vs BSC(+OCS)

Patienterna står utan OCS i Cinqaeroarmen och med OCS i BSCarmen

Företaget har inkommit med hälsoekonomiska modeller av Markovtyp som följer samma struktur för samtliga jämförelsealternativ 1-4 ovan. Dessa är uppbyggda med data från de kliniska studierna 3082 och 3083.

Patientpopulationen som ingår i de hälsoekonomiska modellerna motsvarar de patienter i de kliniska studierna på behandlingssteg 4 och 5 enligt GINA<sup>5</sup>, och som upplevt minst 2 exacerbationer under föregående år. Steg 4 och 5 enligt GINA motsvarar steg 4 och 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa (se figur 1). Scenarioanalyser kan även utföras i modellen på patienter med minst 3 respektive 4 exacerbationer under föregående år.

Samtliga patienter i modellen står på standardbehandling (Best Supportive Care, BSC), oavsett behandlingsarm och jämförelsealternativ. Standardbehandling motsvarar höga doser inhalationskortikosteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) rekommenderad för patienter på behandlingssteg 4 och 5 enligt GINA.

I jämförelsen mellan Cinquaero och ingen behandling (enbart BSC) fanns i företagets modell både patienter som står och inte står på OCS i båda behandlingsarmarna. TLV bad företaget att separera patienter som står och inte står på OCS från båda behandlingsarmarna. Detta möjliggjorde en jämförelse mellan Cinquaero och ingen behandling bland patienter som står på OCS i båda behandlingsarmarna i den ena gruppen samt bland patienter som inte står på OCS i båda behandlingsarmarna i den andra gruppen (motsvarande jämförelsealternativ 1a och 1b ovan).

I företagets modell finns 6 olika hälsostadier: kontrollerad astma, okontrollerad astma, måttlig exacerbation, svår exacerbation, icke astmarelaterad död och astmarelaterad död. En cykel i modellen motsvarar 28 dagar (4 veckor) och under varje cykel kan patienter förflyttas mellan de olika hälsostadierna. Det är endast från hälsostadiet svår exacerbation som en patient även kan få en ökad risk att hamna i hälsostadiet astmarelaterad död. Definitioner för hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation i företagets modell redovisas nedan i tabell 5.

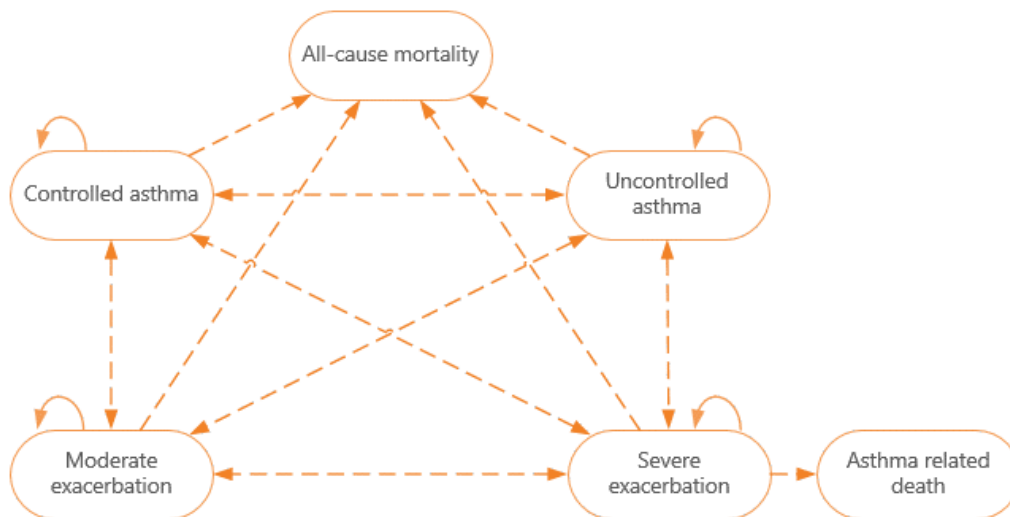
**Tabell 5:** Definitioner av hälsostadier

<b>Kontrollerad astma</b>	ACQ < 1,5
<b>Okontrollerad astma</b>	ACQ ≥ 1,5
<b>Måttlig exacerbation</b>	Exacerbation associerad med en eller flera av följande händelser: försämring av astma symtom, försämring av lungfunktion, eller ökad användning av snabbverkande beta-2-stimulerare (SABA) men inte tillräcklig allvarlig för att kräva ytterligare användning av (ytterligare) systemiska kortikosteroider.
<b>Svår exacerbation</b>	Definieras som en exacerbation som kräver (ytterligare) systemiska kortikosteroider.

Patienterna i modellen startar i hälsostadiet okontrollerad astma och förflyttas därefter mellan de olika hälsostadierna med hjälp av de övergångssannolikheter som företaget tagit fram. Övergångssannolikheterna beror på hur bra patienten svarar på behandlingen. Modellens tidshorisont är under en hel livstid, vilket i företagets grundscenario motsvarar 60 år och startåldern i modellen är 46,8 år. Modellen tar ett samhällsperspektiv i företagets grundscenario vilket innebär att indirekta kostnader i form av arbetsfrånvaro inkluderas i analysen. 66 procent<sup>6</sup> av patienterna i modellen är kvinnor.

<sup>5</sup> GINA-klassificeringen är baserad på definitionen från Global Initiative for Asthma (GINA): GINA steg 4-patienter fick medelhög till hög dos ICS plus ett annat inflammationshämmande astmaläkemedel. GINA steg 5-patienter fick som en underhållsbehandling med OCS som tillägg.

<sup>6</sup> Socialstyrelsens Patientregister, öppen och slutenvård, ICD-10 J45-J46, 2012-2014



Figur 2: Företagets modell

### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets modell är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Övergångssannolikheterna, som bestämmer hur patienter rör sig i modellen, bygger på data från de placebokontrollerade och dubbelblindade kliniska studierna 3082 och 3083. Baslinjepopulationen i de kliniska studierna har begränsats för att omfatta relevant patientpopulation.

Patientpopulationen i företagets grundscenario består av patienter i GINA 4 och 5 med minst 2 exacerbationer under föregående år. TLV kommer i sitt grundscenario att presentera resultat för patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år. Detta för att bättre illustrera resultat för de patienter som är svårast sjuka. TLV:s kliniska experter har också angett att Cinquaero kommer att användas för patienter som befinner sig på steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa.

TLV ställer sig dock något frågande till den långa tidshorisonten på 60 år i företagets grundscenario, vilket också är något som TLV:s kliniska experter noterat. Dessutom är den långsiktiga behandlingseffekten inte helt klarlagd och företagets modell antar en kvarvarande behandlingseffekt över hela modellens tidshorisont. Mot bakgrund av denna osäkerhet har TLV valt att begränsa tidshorisonten i ett av sina grundscenarion till ett intervall mellan 30 och 40 år.

## 2.1 Effektmått

Företagets hälsoekonomiska modell drivs främst av de effektmått som avgör hur väl patienten svarar på behandlingen (behandlingssvar). Dessa effektmått baseras på data från de kliniska studierna 3082 och 3083, oavsett val av jämförelsealternativ till Cinquaero. I företagets kliniska studier jämförs Cinquaero mot ingen behandling (enbart BSC). En [---], appliceras sedan i modellerna när Cinquaero jämförs mot Nucala, Xolair eller OCS.

Effektmåtten består av antalet kliniskt relevanta exacerbationer, FEV<sub>1</sub> (lungfunktion), ACQ (mått på astmakontroll) samt AQLQ (sjukdomsspecifikt livskvalitetsmått för astma). Företaget har använt sig av värdena för [---] för att utvärdera vilka patienter som svarar på behandling med Cinquaero vid vecka 16. Därutöver används ACQ-måttet och exacerbationer för att fördela patienter mellan hälsostadierna okontrollerad astma, kontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation. Patienternas hälsostadier identifierades i samband med varje vårdbesök i de kliniska studierna.

Övriga effektmått i modellen är mortalitet (astmarelaterad och icke astmarelaterad) och livskvalitetsvikter för de olika hälsostadierna i modellen (hälsostadierna för okontrollerad astma, kontrollerad astma, måttlig exacerbation samt svår exacerbation).

### 2.1.1 Behandlingsvar

De kliniskt relevanta effektmåtten visar hur väl patienten svarar på behandlingen (behandlingssvar). Behandlingssvaren avgör i sin tur hur patienten rör sig mellan hälsostadierna okontrollerad astma, kontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation, så kallade övergångssannolikheter.

Övergångssannolikheterna skiljer sig åt mellan behandlingsarmarna och beror på vilken behandling som studeras. Därför presenteras varje behandling separat nedan.

#### Ingen behandling (enbart BSC)

Övergångssannolikheterna för placeboarmen (ingen behandling, BSC enbart) har företaget hämtat från de 52 veckor långa studierna 3082 och 3083. Dessa har presenterats i övergångsmatriser som inkluderar övergångar mellan hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma och hälsotillståndet exacerbation, se nedan tabell.

Företaget har därefter fördelat hälsotillståndet exacerbation i måttlig exacerbation och svår exacerbation. Detta har gjorts med data över andelen med svår exacerbation i de kliniska studierna ([---]). Samma övergångssannolikheter används under modellens hela tidshorisont.

**Tabell 6:** Övergångssannolikheter för patienter i behandlingsarmen ingen behandling (BSC enbart) mellan hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma samt hälsotillståndet exacerbation. Avser vecka 0-52 efter behandlingsstart.

	Kontrollerad astma	Exacerbation	Okontrollerad astma
Kontrollerad astma	[---]	[---]	[---]
Okontrollerad astma	[---]	[---]	[---]
Exacerbation	[---]	[---]	[---]

TLV bad även företaget bryta ut patienter som står och inte står på OCS var för sig (jämförelsealternativ 1a och 1b ovan). För att uppskatta behandlingssvaren i dessa subgrupper har företaget justerat modellen med olika kvoter (RR).

#### Behandling med Cinquaero

Tre olika övergångssannolikhetsmatriser har tagits fram för förflyttningar mellan hälsostadierna för Cinquaeroarmen. Dessa avser vecka 0-16, 16-52 och 52- efter behandlingsstart. Övergångssannolikhetsmatriserna har tagits fram med data från de 52 veckor långa kliniska studierna 3082 och 3083.

Den första övergångssannolikhetsmatrisen avser vecka 0-16 och inkluderar samtliga patienter i de kliniska studierna (patienter i GINA 4 och 5 med minst 2 exacerbationer). I matriserna som företaget tagit fram inkluderas hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma och hälsotillståndet exacerbation. Fördelningen mellan svår och måttlig exacerbation baseras på data över andel med svår exacerbation i de kliniska studierna 3082 och 3083 ([---])

Vecka 16 efter behandlingsstart kan patienter identifieras som att antingen svara på behandling, inte svara på behandling eller vars behandlingsvar är obestämmd. Detta görs med hjälp [--].



**Tabell 7:** Övergångssannolikheter för patienter i behandlingsarmen Cinquaero mellan hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma samt exacerbationstillstånd. Avser vecka 0-16 efter behandlingsstart.

	Kontrollerad astma	Exacerbation	Okontrollerad astma
Kontrollerad astma	[---]	[---]	[---]
Okontrollerad astma	[---]	[---]	[---]
Exacerbation	[---]	[---]	[---]

De två andra övergångssannolikhetsmatriserna avser vecka 16-52 respektive vecka 52 och framåt. Dessa övergångsmatriser bygger på samma typ av beräkning som övergångsmatrisen för vecka 0-16 ovan. [---].

### Behandling med Xolair, Nucala eller OCS

Företaget har justerat för behandlingseffekten av Xolair, Nucala och OCS [---].

**Tabell 8:** [---] för Xolair och Nucala jämfört med placebo. KI=Kredibilitetsintervall NMA=Nätverksmetaanalys

	[---] relativt BSC	Min-Max	Källa
[---] Omalizumab vs BSC (v.0-16)	[---]	[---]	95% KI (metaanalys)
[---] Omalizumab vs BSC (v.16-)	[---]	[---]	95% KI Norman och kollegor (2013)
[---] Mepoluzimab vs BSC (v.0-)	[---]	[---]	0,95% KI NMA
[---] OCS vs BSC (v.0-)	[---]	[---]	NMA

### TLV:s bedömning:

I företagets modell bestämmer övergångssannolikheterna hur patienter rör sig mellan de olika hälsostadierna. [---] för att inkludera behandlingseffekten av Xolair, Nucala och OCS. TLV:s bedömning är att den relativa effekten mellan behandling med Cinquaero och Xolair, Nucala respektive OCS är mycket osäker. På grund av rådande osäkerheter kommer TLV inte att presentera något eget grundscenari i jämförelsen mellan Cinquaero och Xolair (se avsnitt 1.4.2). TLV kommer inte heller presentera något grundscenari i jämförelsen mellan Cinquaero och OCS. Detta beror främst på att jämförelsen mellan Cinquaero och OCS inte är helt relevant. Detta då behandling med OCS i Sverige snarare ges i kortare kurer än som underhållsbehandling. Även i jämförelsen mellan Cinquaero och Nucala är osäkerheten kring relativ behandlingseffekt stor. Givet det underlag som inkommit under utredningen finner TLV att det inte går att bedöma om det ena läkemedlet har en bättre eller en sämre effekt än det andra (se avsnitt 1.4.2). TLV kommer därför endast att presentera en enkel kostnadsjämförelse mellan Cinquaero och Nucala.

Däremot kommer TLV i jämförelsen mellan Cinquaero och ingen behandling (enbart BSC) att presentera resultat baserat på företagets hälsoekonomiska modell. TLV har bett företaget att i jämförelsen med ingen behandling bryta ut de patienter som står och inte står på OCS. Syftet med att bryta ut grupperna är att illustrera kostnadseffektiviteten för samtliga patienter på steg 5 enligt Läkemedelsverkets behandlingstrappa. Här finns både patienter som kan stå på OCS men också en grupp patienter för vilka behandling med OCS inte är lämpligt. Företaget har haft invändningar mot att TLV i ett av sina grundscenarier jämför Cinquaero mot ingen behandling i en patientpopulation som kontinuerligt står på OCS som tilläggsbehandling till BSC under hela modellens tidshorisont. Företaget anger att både de kliniska studierna samt modellens konstruktion inte är designad för att kunna utläsa rimliga resultat utifrån en sådan analys. TLV instämmer i företagets resonemang och tolkar resultaten i den patientpopulationen med mycket stor försiktighet. Om hänsyn i modellen skulle kunna ha tagits till de svåra biverkningar som OCS tillför samt om det skulle gå att konstruera modellen så att patienterna sätts ut på behandlingen vid otillfredställande effekt med OCS under modellens tidshorisont så skulle troligtvis kostnaden per QALY i patientgruppen som får OCS vara lägre än vad som angivits i denna rapport.

I TLV:s grundscenarier redovisas resultat för patienter med minst 4 exacerbationer under föregående år, vilket antas motsvara de patienter som är allra svårast sjuka. Det är också i denna patientgrupp som kostnaden per vunnet QALY bedöms som lägst.

### 2.1.2 Mortalitet

Det finns två mortalitetstillstånd i den hälsoekonomiska modellen, astmarelaterad död och icke astmarelaterad död. Patienter kan i modellen enbart röra sig från hälsotillståndet svår exacerbation till astmarelaterad död. Sannolikheten för astmarelaterad död har företaget skattat med åldersspecifik registerdata från Socialstyrelsens dödsorsaksregister, se nedan tabell. För icke astmarelaterad död har företaget använt data för mortalitetsrisk i normalpopulationen framtagen av Statistiska centralbyrån. Samma mortalitetsrisk används oavsett vilken behandling som Cinquaero jämförs med.

**Tabell 9:** Åldersspecifik astmarelaterad död i Sverige mellan år 2011-2014 (Socialstyrelsen)

Ålder	Astmarelaterad sjukhusinläggning <sup>1</sup> , n	30-dagars mortalitet <sup>2</sup> , n	Sannolikhet för astmarelaterad död	Odds Ratio vs ålder 18-44
18-44 <sup>3</sup>	2,354	4	0.0017	1.00
45-54	1,536	3	0.0020	1.15
55-64	1,437	6	0.0042	2.46
65+	5,799	148	0.0255	15.39
Totalt	11,126	161	0.0145	

<sup>1</sup> Number of inpatient episodes with ICD-10 code J45-J46 as diagnose.

<sup>2</sup> Deaths within 30 days of inpatient registration, all causes of death except C00-D48 (cancer) and F00-F99 (mental and behavioural disorders).

<sup>3</sup> Age groups 18-24, 25-34 and 35-44 were initially assessed separately, but were combined into one group due to uneven distribution of deaths (0, 3, and 1, respectively).

### 2.1.3 Livskvalitet

Företaget använder sig av olika livskvalitetsvikter för de olika hälsotillstånden i modellen. Livskvalitetsvikterna kommer från två olika brittiska studier<sup>7,8</sup>. I båda studierna används EQ-5D för att mäta livskvalitet. EQ-5D mäter hälsorelaterad livskvalitet hos patienter i fem olika hälsodimensioner. För att få ut en livskvalitetsvikt viktas svaren i EQ-5D-formuläret samman och detta har gjorts med brittiska tariffer från Dolan och kollegor (1997). Detta har gett ett mått på livskvalitet mellan 0 och 1 (0 död och 1 perfekt hälsa). De livskvalitetsvikter som företaget använt sig av i sin modell presenteras i nedan tabell.

**Tabell 10:** Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska modellen.

Hälsostadie	Livskvalitetsvikt [95% KI]	Källa
Kontrollerad astma	0,920 [0,901;0,943]	Willson och kollegor (2014)
Okontrollerad astma	0,728 [0,707;0,749]	Willson och kollegor (2014)
Måttlig exacerbation	0,570 [0,549;0,591]	Lloyd och kollegor (2007), Willson och kollegor (2014)
Svår exacerbation	0,330 [0,309;0,359]	Lloyd och kollegor (2007), Willson och kollegor (2014)

### TLV:s bedömning:

Företaget har i sina modeller använt livskvalitetsvikter för de olika hälsostadierna i modellen från publicerade studier. TLV har ställt sig något frågande till varför företaget inte använder sjukdomsspecifika livskvalitetsvikter från de kliniska studierna för Cinquaero där AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) uppmättes. Som svar har företaget angett att livskvalitetsvikterna från publicerade studier som används i modellen är mer valida. Företaget inkom även med livskvalitetsvikter som tagits fram med AQLQ-svar från de kliniska studierna ([---]).

<sup>7</sup> Willson J., Bateman E. D., Pavord I., Lloyd A., Krivasi, T. och Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists. *Appl Health Econ Health Policy* 2014, 12:447-459

<sup>8</sup> Lloyd A., Price D., och Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK, *Primary Care Respiratory Journal*, 2007, 16(1):22-27



Mot bakgrund av att varken 25 mg injektionsflaskan eller viktdoseringsschemat finns tillgängligt har företaget presenterat en beräkning av genomsnittligt antal injektionsflaskor och läkemedelskostnad per behandling baserat enbart på 100 mg förpackningen.

Företaget har skattat den genomsnittliga förbrukningen av injektionsflaskor per patient och behandlingstillfälle till [---] flaskor. Detta har gjorts med data från Folkhälsomyndigheten<sup>9</sup> över andelen patienter fördelat på kön i olika viktintervall och det antal 100 mg flaskor som patienter i respektive viktintervall förbrukar (inklusive kassation), se nedan tabell. Genomsnittligt antal flaskor Cinquaero 100 mg har uppskattats till [---]. Därefter har företaget beräknat genomsnittligt antal flaskor per patient med könsfördelning från Socialstyrelsens patientregister (66 % kvinnor). Detta har resulterat i en genomsnittlig förbrukning av 100 mg flaskor Cinquaero per behandlingstillfälle på [---].

**Tabell 12:** Fördelning av antal antal 100 mg injektionsflaskor per behandling samt andel kvinnor och män fördelat per viktintervall. Data från Folkhälsomyndigheten.

Viktintervall	Antalet 100 mg injektionsflaskor per behandlingstillfälle	Andel bland kvinnor	Andel bland män
[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]

### Läkemedelskostnader för Nucala, OCS och Xolair

En injektionsflaska med 75 mg Xolair kostar 1 846 kronor och företaget räknar med en konsumtion av 4,84 doser per cykel<sup>10</sup>, vilket motsvarar en total läkemedelskostnad på cirka 8 900 kronor var fjärde vecka.

Nucala har en rekommenderad dos på 100 mg var fjärde vecka. Nucala ingår inte i läkemedelsförmånerna (dnr 4087/2015). Företaget har använt priset i AIP för Nucala från TLV:s avslagsbeslut. Det pris som företaget räknat med motsvarar 11 439 kronor per 100 mg injektionsflaska (AIP). Det faktiska priset på Nucala är okänt<sup>11</sup>.

För att skatta kostnader för OCS använder företaget sig av läkemedlet prednisolon peroral tablett. En förpackning 100\*10 mg prednisolon kostar cirka 162 kronor, vilket motsvarar en total läkemedelskostnad på cirka 45 kronor var fjärde vecka.

**Tabell 13:** Läkemedelskostnader för de olika behandlingsalternativen. Priser i AUP för Cinquaero, Xolair och Prednisolon. Pris i AIP för Nucala.

Läkemedel	Administreringsätt	Läkemedelskostnad per cykel (var fjärde vecka)
Cinquaero	Intravenös infusion	[---] kronor*
Nucala	Subkutan injektion	11 439 kronor
Xolair	Subkutan injektion	8 930,95 kronor
OCS (prednisolon)	Peroral tablett	45,36 kronor

\*Motsvarar läkemedelskostnad för [---] injektionsflaskor per behandling som företaget initialt antagit i sina hälsoekonomiska modeller.

<sup>9</sup> Folkhälsomyndigheten. Nationella folkhälsoenkäten – Hälsa på lika villkor. Aggregerade data från åren 2013-2015. Åldersintervall 18-75 år. Data levererades: 22-09-2016.

<sup>10</sup> Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hébert J., Bousquet J., Beeh K.-M., Ramos, Canonica G. W., Hedgcock S., Fox H., Blogg M., Surrey K., Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, 2005; 60:309-316

<sup>11</sup> NT-rådet. NT-rådets yttrande till landstingen gällande Nucala (mepolizumab) vid eosinofil astma. *Hälsa- och sjukvårdsdirektörs-nätverket*, 2016-10-28, Tillgänglig: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nucala-\(mepolizumab\)-161028.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nucala-(mepolizumab)-161028.pdf)

### TLV:s bedömning:

Läkemedelspriset för Cinquaero som företaget använt sig av i sina modeller är mycket osäkert. Läkemedelspriset baseras på en 25 mg flaska och ett viktdoseringschema som ännu inte är godkänt av EMA. TLV har därför i sitt grundscenario antagit den skattade förbrukningen av 100 mg injektionsflaskor per patient och behandling som företaget beräknat med data från Folkhälsomyndigheten ([---] injektionsflaskor). I ett av sina grundscenarier redovisar TLV ett intervall mellan 30 och 40 år. Där anges även resultat när 25 mg inkluderas, som enligt företaget förväntas godkännas av EMA i juli/augusti 2017.

Utöver detta har företaget använt läkemedelspriset för Nucala i AIP i sina modeller. TLV använder läkemedelspriset i AUP i de hälsoekonomiska modellerna.

## 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

### Administreringskostnader

Samtliga läkemedlens administreringskostnader har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista<sup>12</sup>. Cinquaero är en intravenös infusion som ges av sjukvårdspersonal. Företaget räknar med en kostnad på 2 741 kronor för administrering av läkemedlet.

Både Nucala och Xolair ges som subkutana injektioner och är i företagens beräkningar associerade med en administreringskostnad på 1 730 kronor. Patienter som tar OCS tar detta som en peroral tablett (prednisolon) och medför ingen extra administreringskostnad.

Ingen administreringskostnad antas för standardbehandling (BSC), som i företagens modell är inhalationspreparatet Bufomix Easyhaler (3 doser dagligen).

Tabell 14: Administreringskostnad för de olika behandlingsalternativen

Läkemedel	Administreringssätt	Antal behandlingar per cykel	Administreringskostnad per cykel
Cinquaero	Intravenös infusion	1 behandling	2 740,60 kronor
Nucala	Subkutan injektion	1 behandling	1 730,14 kronor
Xolair	Subkutan injektion	1,43 behandlingar	2 474,10 kronor
Bufomix Easyhaler (BSC)	Inhalationspulver	3 doser dagligen	0 kronor
Prednisolon (OCS)	Tabletter	En tablett dagligen	0 kronor

### Resursförbrukning per hälsostadie

I företagens modell ingår även sjukvårdskostnader som är kopplade till de olika hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation.

Resursförbrukningen i respektive hälsostadie har företaget skattat med hjälp av andel besök hos specialist på lungklinik, akutmottagning och sjukhusinläggningar. Därefter har enhetskostnader för respektive resursförbrukning (specialistbesök på lungklinik, akutmottagningsbesök samt sjukhusinläggning) hämtats från Södra sjukvårdsregions prislista.

Resursförbrukningen som företaget antagit redovisas i nedan tabell.

<sup>12</sup> Södra sjukvårdsregionen prislista, 2016

**Tabell 15:** Resursförbrukning per hälsostadie

Läkemedel	Resursförbrukning	Konsumtion per cykel	Belägg	Källa
Kontrollerad astma	Specialistbesök på lungklinik	1/13	1 besök årligen (13 cykler per år) <sup>13</sup>	Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2015)
Okontrollerad astma	Specialistbesök på lungklinik	2/13	≥2 besök årligen <sup>16</sup>	Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2015)
Måttlig exacerbation	Specialistbesök på lungklinik	[---]	För [---] av patienterna med måttlig exacerbation antas ett specialistbesök på lungklinik	Klinisk expert <sup>1</sup>
	Besök på akutmottagning	[---]	För [---] av patienterna med måttlig exacerbation antas ett besök på akutmottagning	Klinisk expert <sup>1</sup>
Svår exacerbation	Specialistbesök på lungklinik	[---]	För [---] av patienterna med svår exacerbation antas ett specialistbesök på lungklinik	Klinisk expert <sup>1</sup>
	Besök på akutmottagning	[---]	För [---] av patienterna med svår exacerbation antas ett besök på akutmottagning	Klinisk expert <sup>1</sup>
	Sjukhusinläggning	[---]	För [---] av patienterna med svår exacerbation antas ett specialistbesök på lungklinik	Klinisk expert <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Företaget refererar till telefonintervju med en svensk klinisk expert

### TLV:s bedömning:

Företaget har använt sig av en svensk klinisk expert för att uppskatta andelen som blir inlagda på sjukhus, andelen som besöker specialist på lungklinik och andelen som besöker akutmottagning. En klinisk expert som ligger till grund för dessa antaganden anser TLV innebär en stor osäkerhet. De antaganden som görs har i sin tur stor påverkan på utfallet i företagets hälsoekonomiska modeller.

TLV bedömer vidare att andelen patienter med svår exacerbation som blir inlagda på sjukhus är högt räknat av företaget. TLV:s kliniska experter har exempelvis uppskattat att andelen borde vara betydligt lägre. Därför har TLV antagit att 20 procent istället för företagets [---] procent av patienterna med svår exacerbation blir inlagda på sjukhus. Att anta 20 procent i TLV:s grundscenario är fortfarande ett generöst antagande. Känslighetsanalyser är även utförda med ett antagande på 15 procent.

TLV:s kliniska experter uttryckte också att en andel av patienterna med måttlig respektive svår exacerbation besöker primärvårdsmottagning, vilket skulle innebära något lägre sjukvårdskostnader än vad som antagits av företaget i tabellen ovan.

### 2.2.3 Indirekta kostnader

I modellen har företaget inkluderat indirekta kostnader för arbetsfrånvaro som är specifika för de fyra hälsostadierna kontrollerad astma, okontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation. Företaget har använt två svenska studier för att skatta arbetsfrånvaron i dagar per cykel (28 dagar). Arbetsfrånvaro per cykel fördelat på hälsotillstånd redovisas i nedan tabell. Sedan har företaget använt en genomsnittslön från Statistiska centralbyrån för att skatta

<sup>13</sup> Socialstyrelsen. 2015. Nationella riktlinjer, vård vid astma och KOL

kostnader för produktionsbortfall till följd av arbetsfrånvaro per dag (inklusive sociala avgifter).

**Tabell 16:** Arbetsfrånvaro per cykel (28 dagar) i den hälsoekonomiska modellen fördelat på hälsostadie.

Hälsotillstånd	Arbetsfrånvaro under varje cykel (28 dagar)	Källa
Kontrollerad	1,1	Demoly och kollegor, 2012
Okontrollerad	1,6	Demoly och kollegor, 2012
Måttlig exacerbation	2,6	Andersson, 2001
Svår exacerbation	7,1	Andersson, 2001

## 3 Resultat

### 3.1 Företagets grundscenario

Företagets jämförelse mellan Cinquaero och ingen behandling, inklusive den subgruppsanalys där patienter som står och inte står på OCS jämförs separat (jämförelsealternativ 1a och 1b), redovisas detaljerat (Tabell 17-Tabell 19). Övriga jämförelsealternativ redovisas i en sammanfattande tabell (Tabell 20). I företagets grundscenarier redovisas alla sjukvårdskostnader tillsammans eftersom att företaget inte brutit ut kostnadsposterna i modellen. Alla sjukvårdskostnader inkluderar både läkemedelskostnad och övriga sjukvårdskostnader.

#### 3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenarier

De viktigaste antagandena i företagets modell sammanfattas nedan:

- Genomsnittsåldern i modellen är 46,8 år och företaget antar en tidshorisont på 60 år.
- Den totala behandlingens kostnaden för Cinquaero har räknats fram med ett vikt-doserings-schema och med en förpackningsstorlek som förväntas bli godkänd av EMA i juli/augusti 2017.
- Företaget har med hjälp av en svensk klinisk expert gjort antaganden kring antal besök hos specialist på lungklinik, akutmottagning och sjukhusinläggningar i de olika hälsostadierna (kontrollerad astma, okontrollerad astma, måttlig exacerbation och svår exacerbation).
- Företaget använder sig av nyttovikter från de publicerade studierna Willson och kollegor (2014) och Lloyd och kollegor (2007).
- Företaget har använt priset för Nucala i AIP från TLV:s subventionsbeslut för Nucala (dnr 4087/2015).
- Behandlingseffekten för Cinquaero antas vara konstant över en livstid (från behandlingsstart och över hela patientens återstående livstid).
- Patienter som svarar och inte svarar på behandling kan identifieras redan 16 veckor efter behandlingsstart (efter ca 4 månader).
- Behandlingseffekten för Xolair och Nucala har inkluderats i modellen med [---] från indirekta analyser. Företaget har justerat modellen för att inkludera behandlingseffekten för OCS med data från företagets egna kliniska studier (3082 och 3083).
- Företagets modeller inkluderar patienter med minst 2 exacerbationer under föregående år.

### 3.1.2 Resultatet i företagens grundscenario

#### Cinquaero jämfört med ingen behandling (enbart BSC)

Företagens jämförelse på Cinquaero och ingen behandling (enbart BSC) bland patienter med eller utan OCS (+/-OCS i båda armarna) redovisas i nedan tabell (jämförelsealternativ 1). Företagens analys visar en vinst i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) på 2,96 och en kostnad per QALY på cirka 740 000 kronor utan indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

**Tabell 17:** Företagens initiala grundscenario. Cinquaero jämfört med ingen behandling med eller utan OCS i båda behandlingsarmarna. Motsvarar jämförelsealternativ 1.

	Cinquaero (BSC+/-OCS)	Ingen behandling (BSC +/-OCS)	Ökning/ minskning
Sjukvårdskostnader	2 969 585 kr	762 531 kr	2 207 054 kr
Indirekta kostnader	639 574 kr	958 684 kr	-319 110 kr
Kostnader, totalt	3 609 159 kr	1 721 215 kr	1 887 944 kr
Levnadsår (LY)			
QALYs	19,29	16,33	2,96
<b>Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader</b>			<b>637 116 kr</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader</b>			<b>744 804 kr</b>

TLV bad även företaget att bryta ut patienterna som står och inte står på OCS separat.

Resultatet för Cinquaero och ingen behandling bland patienter som står på OCS redovisas i nedan tabell (+OCS i båda armarna, jämförelsealternativ 1a). Resultatet ger en QALY-vinst på 2,82 för Cinquaero och en kostnad per QALY på cirka 790 000 kronor utan indirekta kostnader.

**Tabell 18:** Företagens grundscenario efter TLV:s komplettering. Cinquaero jämfört med ingen behandling med OCS i båda behandlingsarmarna. Motsvarar jämförelsealternativ 1a.

	Cinquaero (BSC+OCS)	Ingen behandling (BSC+OCS)	Ökning/minskning
Sjukvårdskostnader	2 920 989 kr	695 165 kr	2 225 823 kr
Indirekta kostnader	603 852 kr	900 924 kr	-297 072 kr
Kostnader, totalt	3 524 840 kr	1 596 089 kr	1 928 751 kr
Levnadsår (LY)			
QALYs	19,77	16,95	2,82
<b>Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader</b>			<b>683 706 kr</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader</b>			<b>789 013 kr</b>

Resultatet för Cinquaero och ingen behandling bland patienter som inte står på OCS redovisas i nedan tabell (-OCS i båda armarna, jämförelsealternativ 1b). Resultatet ger en QALY-vinst på 2,57 och en kostnad per QALY på cirka 880 000 kronor utan indirekta kostnader.



**Tabell 19:** Företagets grundscenario efter TLV:s komplettering. Cinqero jämfört med ingen behandling utan OCS i båda behandlingsarmarna. Motsvarar jämförelsealternativ 1b.

	<b>Cinqero (BSC-OCS)</b>	<b>Ingen behandling (BSC-OCS)</b>	<b>Ökning/ minskning</b>
Sjukvårdskostnader	2 926 316 kr	668 982 kr	2 257 334 kr
Indirekta kostnader	613 697 kr	878 860 kr	-265 163 kr
Kostnader, totalt	3 540 013 kr	1 547 841 kr	1 992 172 kr
Levnadsår (LY)			
QALYs	19,75	17,19	2,57
<b>Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader</b>			<b>776 431 kr</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader</b>			<b>879 775 kr</b>

### Cinqero jämfört med Nucala, Xolair och OCS

Företagets jämförelse på Cinqero och Xolair visar på en kostnad per QALY på cirka 670 000 kronor utan indirekta kostnader och 560 000 kronor med indirekta kostnader. Cinqero är i jämförelsen associerat med en QALY-vinst på 1,47.

Företagets jämförelse på Cinqero och Nucala visar i företagets grundscenario att Cinqero är dominant i förhållande till Nucala både med och utan indirekta kostnader för arbetsfrånvaro. Detta innebär att Cinqero är billigare och har en bättre effekt än Nucala. Kostnaderna är cirka 320 000 kronor lägre vid behandling med Cinqero jämfört med Nucala när indirekta kostnader exkluderas och 440 000 kronor när indirekta kostnader inkluderas. Cinqero är jämförelsen associerat med en QALY-vinst på 1,08.

Företagets jämförelse på Cinqero och OCS visar på en kostnad per QALY på cirka 550 000 kronor utan indirekta kostnader, samtidigt som Cinqero är associerat med en QALY-vinst på 3,75.

**Tabell 20:** Inkrementell kostnad per QALY (ICER) för respektive jämförelsealternativ.

<b>Jämförelsealternativ</b>	<b>ICER (Kostnad/QALY) med indirekta kostnader</b>	<b>ICER (Kostnad/QALY) utan indirekta kostnader</b>
Jämförelsealt. 2: Cinqero vs. Xolair	557 215	666 481
Jämförelsealt. 3: Cinqero vs. Nucala	Dominant	Dominant
Jämförelsealt. 4: Cinqero vs. OCS	411 317	547 165

## 3.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att de patienter som är mest aktuella för behandling med Cinqero är patienter på steg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa. I jämförelsen mot ingen behandling motsvarar detta patienter som står på standardbehandling i kombination med OCS och patienter som står på enbart standardbehandling där OCS bedömts som mindre lämpligt. Patienterna ska också ha haft minst 4 exacerbationer under föregående år, det vill säga motsvara de allra svårast sjuka patienterna på behandlingssteg 5.

TLV redovisar först resultatet för jämförelsen mellan Cinqero och ingen behandling för den subgrupp av patienter som står och inte står på OCS jämförs separat (jämförelsealternativ 1a och 1b). Därefter redovisas TLV:s grundscenario som ett intervall där tidshorisonten varierar mellan 30 och 40 år endast för patienter utan OCS (jämförelsealternativ 1b) med enbart 100 mg injektionsflaska Cinqero och ett annat intervall som inkluderar 25 mg injektionsflaska Cinqero (avsnitt 3.2.1). Därefter redovisas övriga jämförelsealternativ (avsnitt 3.2.2).

### 3.2.1 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.

- Tidshorisonten ändras till 40 år istället för företagets 60 år. När TLV:s grundscenario redovisas som ett intervall ändras tidshorisonten 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 942 509 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 1 058 282 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
Läkemedelskostnader	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Indirekta kostnader	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (LY)	[---]	[---]	[---]
QALYs	[---]	[---]	[---]
<b>Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader</b>			879 951 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader</b>			1 058 282 kr

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

Kostnaden per QALY ligger mellan 1 058 282 och 1 175 297 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 831 597 och 922 295 kronor.

### TLV:s känslighetsanalyser av olika parametrar i modellen

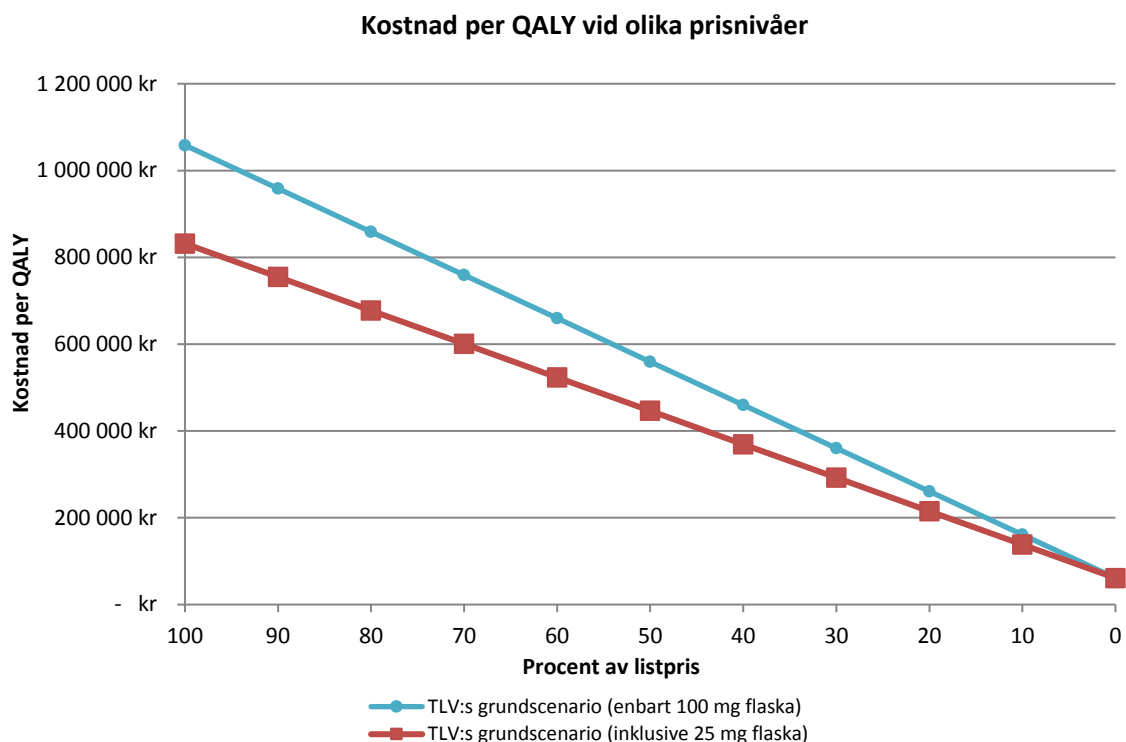
TLV presenterar känslighetsanalyser för patienter med minst 4 exacerbationer under det senaste året avseende läkemedelskostnad, tidshorisont och andel av patienter som blir inlagda på sjukhus till följd av svår exacerbation. Tidshorisonten har stor påverkan på resultaten i företagets modell. Dessutom 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		[---]	[---]	1 058 282 kr
Läkemedelskostnad ([---] kr)	Med dosjusteringsschema och 25 mg förpackning	[---]	[---]	831 597 kr
Tidshorisont (40 år)	30 år	[---]	[---]	1 175 297 kr
Andel sjukhusinläggningar för patienter med svår exacerbation (20%)	15%	[---]	[---]	1 170 887 kr
Nyttovikt för okontrollerad exacerbation (0,728)	Från kliniska studier för Cinquaero på [---]	[---]	[---]	1 059 246 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	1 058 282 kr	879 951 kr
b	Cinquaero+BSC -OCS vs BSC-OCS, minst 3 exacerbationer under föregående år	1 256 692 kr	1 086 995 kr
c	Cinquaero+BSC-OCS vs BSC-OCS, minst 2 exacerbationer under föregående år	1 596 045 kr	1 439 187 kr
d	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 4 exacerbationer under föregående år	942 509 kr	760 482 kr
e	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 3 exacerbationer under föregående år	1 126 681 kr	953 132 kr
f	Cinquaero+BSC+OCS vs BSC+OCS, minst 2 exacerbationer under föregående år	1 445 577 kr	1 284 575 kr

\* 40 års tidshorisont (se tabell 21)

### 3.2.2 Cinqairo jämfört med Xolair, Nucala och OCS

#### Cinqairo jämfört med Xolair

Jämförelsen mellan Cinqairo och Xolair (jämförelsealternativ 2) är associerad med stor osäkerhet. Företaget har inkluderat behandlingseffekten av Xolair i modellen med hjälp av kvoter relativt placebo. TLV anser att de studier som ligger till grund för de indirekta jämförelserna som används för att ta fram kvoterna är alltför olika för att dra slutsatser kring relativ effekt. Därför anser TLV att det underlag som företaget inkommit med inte lämpar sig för en hälsoekonomisk bedömning på Cinqairo och Xolair.

#### Cinqairo jämfört med Nucala

TLV presenterar endast en kostnadsjämförelse mellan Cinqairo och Nucala (jämförelsealternativ 3). Läkemedelspriset på Cinqairo är [---] kronor vid antagande om [---] injektionsflaskor (100 mg\*[---]) med Cinqairo per behandling. Läkemedelspriset för Nucala är okänt, men uppgick till 11 715 kronor i subventionsansökan för Nucala (dnr 4087/2015).

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

**Tabell 24:** Läkemedelspris, administreringskostnad och total behandlingsskostnad för Cinqairo och Nucala.

	Läkemedelspris	Administreringskostnad	Total kostnad per behandling
Nucala (pris i enlighet med dnr 4087/2015)	11 715,05	1 730,14	13 445,19
Cinqairo ([---] injektionsflaskor per behandling)	[---]	2 740,60	[---]
Cinqairo (viktdoserings-schema samt 25 mg förpackning)	[---]	2 740,60	[---]

Den totala behandlingsskostnaden för Cinqairo motsvarar cirka [---] kronor var fjärde vecka. Behandlingsskostnaden för Nucala motsvarar cirka 13 400 kronor var fjärde vecka (dnr 4087/2015).

Nedan figur visar behandlingsskostnaden för Cinqairo i TLV:s grundscenario (scenario A) och ett alternativt scenario (scenario B). TLV:s grundscenario A inkluderar läkemedelskostnaden för [---] injektionsflaskor Cinqairo vilket gör att den totala behandlingsskostnaden blir [---] kronor. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per behandling på [---] 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. Behandlingsskostnaden för Nucala enligt läkemedelspriset som angavs i ansökan till TLV (dnr 4087/2015) 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 Cinqaro och Nucala (alla priser i SEK, AUP). Bilden är inte skalenlig.

Företaget har haft synpunkter på TLV:s beräkning av behandlingskostnaderna för Cinqaro och Nucala. Företaget anför att beräkningen för Cinqaro även borde inkludera behandlings-svar som enligt företaget kan uppmätas redan efter 16 veckor (se även avsnitt 2.1.1). Detta medför enligt företaget en årlig minskning i behandlingskostnad för Cinqaro med 9,3 procent. TLV har inte tagit hänsyn till denna kostnadsreduktion i sin beräkning vilket främst beror på att TLV mot bakgrund av rådande osäkerheter kring jämförbarheten i klinisk effekt mellan Cinqaro och Nucala valt att endast illustrera skillnaderna mellan Cinqaro och Nucala i läke-medelspris och behandlingsskostnad.

### **Cinqaro jämfört med OCS**

Företaget har med hjälp av data från de kliniska studierna brutit ut patienter som står på OCS (jämförelsealternativ 4). Jämförelsen mellan Cinqaro och OCS är dock associerad med stor osäkerhet och saknar delvis relevans i klinisk praxis. I Sverige behandlas patienter huvudsakligen med OCS i kortare kurer. Den relativa effekten mellan Cinqaro och OCS är dessutom osäker. Därför anser TLV att det underlag som företaget inkommit med inte lämpar sig för en hälsoekonomisk bedömning på Cinqaro och OCS.

#### **3.2.3 Osäkerhet i resultaten**

TLV bedömer osäkerheten i det hälsoekonomiska resultaten som mycket höga.

Behandlingseffekten på lång sikt är inte helt klarlagd. Dessutom är de nyttovikter som används associerade med viss osäkerhet. Utöver detta är resursförbrukning i de olika hälsostadierna baserade på bedömningar av kliniska experter.

### **3.3 Budgetpåverkan**

Företaget uppskattar antalet patienter motsvarande behandlingssteg 5 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa, med eller utan tilläggsbehandling med OCS, till omkring [---].

TLV bad också företaget att uppskatta antalet patienter som kan tänkas få Cinqaro idag, med hänsyn taget till att Nucala och Xolair till viss del finns tillgängliga på marknaden och används till liknande patientpopulationer. Företaget uppskattar sin prognostiserade uppskattning av antalet patienter som får Cinqaro till i genomsnitt [---].

### **3.4 Samlad bedömning av resultaten**

TLV har redovisat fyra olika jämförelsealternativ till Cinqaro. 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 Cinqaro.

I jämförelsen mot ingen behandling (enbart BSC) är förknippad med stora osäkerheter. Osäkerheterna grundar sig framförallt på osäkerheter kring långtidseffekterna av behandling med Cinqaro. Därför presenterar TLV sitt grundscenariot 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 Cinqaro 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 1 060 000 och 1 180 000 kronor utan indirekta kostnader när den aktuella styrkan av Cinquaero 100 mg används. Med den eventuellt nya styrkan 25 mg och vikt-doserings-schemat ligger kostnaden per QALY mellan 830 000 och 920 000 kronor.

I jämförelsen mot Nucala redovisar TLV en kostnadsjämförelse som endast tar hänsyn till behandling-kostnaden (läkemedelspris och administreringskostnad). Med den aktuella styrkan Cinquaero 100 mg är kostnaden per fyra-veckorsbehandling cirka [---] per patient jämfört med priset vid subventionsbeslutet för Nucala. Med den eventuellt nya styrkan Cinquaero 25 mg och vikt-doserings-schemat är kostnaden per fyra-veckorsbehandling cirka [---].

## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

I nuläget finns det endast en preliminär utvärdering av kostnadseffektiviteten för Cinquaero från brittiska NICE<sup>14</sup>. Den slutliga bedömningsrapporten beräknas komma i april 2017.

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

---

<sup>14</sup> NICE, Asthma (eosinophilic) - reslizumab (after inhaled corticosteroids) [ID872]. 2017. Tillgänglig: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10036/documents>