TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut i landstingen

Lutathera (lutetium (^{177}Lu)oxodotreotid)

Infusionsvätska

Utvärderad indikation

Lutathera är avsett för behandling av inoperabla eller metastaserande, progredierande, väl differentierade (G1 och G2), somatostatinreceptorpositiva gastroenteropankreatiska neuro-endokrina tumörer (GEP-NET) hos vuxna

Datum för expediering av underlag: 2018-06-14

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: Nima Salari (medicinsk utredare), Hannah Folkesson (hälsoekonom) och Carl Lundberg (hälsoekonom)

Klinisk expert: Eva Tiensuu Janson professor vid Institutionen för medicinska vetenskaper, Onkologisk endokrinologi. Experten 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.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: SAM Nordic

Diarienummer: 2803/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- De flesta neuroendokrina tumörer (NET) uppstår i magtarmkanalen (GI-NET) eller i bukspottskörtelen (P-NET). Ett samlingsbegrepp för både GI-NET och P-NET är GEP-NET. Incidensen av NET uppskattas till cirka 5/100 000 invånare/år och prevalensen till cirka 35/100 000 invånare/år. Medianöverlevnaden är cirka 56 månader vid GI-NET och cirka 24 månader vid P-NET.
- Lutathera är avsett för behandling av inoperabla eller metastaserande, progredierande, väl differentierade (G1 och G2), somatostatinreceptorpositiva gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) hos vuxna.
- TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen hos den utvärderade patientgruppen som mycket hög.
- Lutathera är ett radioaktivt läkemedel som binder till somatostatinreceptorpositiva tumörceller och dödar dessa genom att avge β-strålning vid sönderfall.
- TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen vid GI-NET är högdos oktreotid LAR (Sandostatin LAR 60 mg/mån) eller everolimus (Afinitor) och vid P-NET everolimus eller sunitinib (Sutent).
- Den kliniska fas III-studien NETTER-1 vid GI-NET visade på en signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad när Lutathera i kombination med oktreotid LAR i ordinär dos (Sandostatin LAR 30 mg/mån) jämfördes med högdos oktreotid LAR. Effekten av Lutathera vid P-NET har dokumenterats i en öppen och okontrollerad fas I/II-studie.
- För att jämföra Lutathera med everolimus och sunitinib har företaget genomfört en indirekt jämförelse. Baserat på denna utgår företaget från att Lutathera har bättre effekt än everolimus vid GI-NET och bättre effekt än både everolimus samt sunitinib vid P-NET. Resultaten av denna jämförelse är förknippade med mycket höga osäkerheter. TLV bedömer att någon effektskillnad av Lutathera inte visats jämfört med everolimus eller sunitinib och utgår därför från jämförbar effekt mellan behandlingarna.
- Enligt TLV:s bedömning har endast en effektfördel visats för Lutathera (i kombination med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR vid GI-NET. Dessa resultat presenteras i form av en kostnadsnyttoanalys. I jämförelser med Afinitor och Sutent visas TLV:s resultat i form av kostnadsminimeringsanalyser.
- TLV:s bedömning utifrån nuvarande tillgänglig dokumentation är att kombinationsbehandling med Lutathera vid GI-NET innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 800 000 till 1 400 000 kronor jämfört med högdos Sandostatin LAR.
- Kostnadsminimeringsanalyserna visar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Resultaten indikerar dock att Lutathera har en lägre total behandlingskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av P-NET. Enligt TLV:s bedömning är det sannolikt att den modellerade progressionsfria överlevnaden vid P-NET överskattats. Detta har en stor inverkan på resultaten eftersom det i modellen antas att behandling med Afinitor och Sutent pågår till progression.
- Sammantaget är osäkerheterna i resultaten mycket höga. Osäkerheterna återfinns främst i Lutatheras effekt över tid samt i behandlingsduration av Afinitor och Sutent. Ytterligare osäkerheter berör dosjustering samt hälsorelaterad livskvalitet. TLV:s analyser visar att dessa parametrar har en betydande inverkan på resultatet.

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

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag Lutathera 1

1.1 Neuroendokrina tumörer (NET) 1
1.2 Läkemedlet 2
1.3 Behandling och svårighetsgrad 3
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 6

2 Hälsoekonomi 11

2.1 Effektmått 12
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 15

3 Resultat 18

3.1 Företagets grundscenario 18
3.2 TLV:s analyser 21
3.3 Budgetpåverkan 26
3.4 Samlad bedömning av resultaten 26

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder 28

5 Den etiska plattformen 28

1 Medicinskt underlag Lutathera

Delar av nedanstående medicinska underlag är hämtade från nationellt vårdprogram[1] samt europeiska behandlingsrekommendationer[2].

1.1 Neuroendokrina tumörer (NET)

Det neuroendokrina systemet består inte bara av hormonfrisättande körtlar utan också av neuroendokrina celler som finns överallt i kroppen. Precis som andra celler i kroppen kan de neuroendokrina ge upphov till cancer. De kallas då för neuroendokrina tumörer (NET). De flesta NET uppstår i magtarmkanalen (GI-NET), i bukspottskörtelen (P-NET) eller i lungan (lung-NET). Ett samlingsbegrepp för både GI-NET och P-NET är GEP-NET (gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer). Det vanligaste stället för GI-NET är tunntarmen och tillståndet kallas då även för tunntarms-NET. Andra vanliga benämningar är tunntarmscarcinoid eller midgut carcionoid. Tumörerna vid tunntarms-NET är vanligen belägna i nedre delen av tunntarmen (ileum) just innan övergången till tjocktarmen. Tunntarms-NET kan producera serotonin och ge upphov till så kallat carcinoidsyndrom.

Neuroendokrina tumörer har den gemensamma egenskapen att de kan producera hormoner. NET delas således in i ”funktionella” (producerar symtomgivande hormoner) och ”icke-funktionella” (producerar hormoner som inte orsakar hormonrelaterade symtom). Icke-funktionella tumörer kan däremot ge upphov till symtom på grund av tumörtillväxt till exempel buksmärtor, stopp i tarmen eller blödning. En unik egenskap vid NET är att majoriteten av tumörerna uttrycker somatostatinreceptorer[3,4], vilket möjliggör systemisk behandling med läkemedel riktade mot dessa receptorer.

Incidensen av NET uppskattas till cirka 5/100 000 invånare/år och prevalensen till cirka 35/100 000 invånare/år[5]. För Sveriges del innebär detta att cirka 500 personer insjuknar årligen och att cirka 3 500 svenskar lever med en NET-diagnos. NET är lika vanliga hos män och kvinnor. Medianåldern vid insjuknande är ca 60 år. Även om NET oftast är maligna växer tumörerna vanligen långsamt, vilket innebär att diagnosen oftast är försenad med mer än tre år då tumörerna inte ger särskilda symtom förrän sjukdomen är spridd. Vid diagnos uppvisar 50 procent av patienterna antingen lokoregional spridning eller fjärrmetastaser. Metastaseringen sker framför allt till levern och/eller lymfkörtlar.

För histopatologisk indelning av GI-NET ska WHO-klassifikationen från 2010 följas. Förenklat delas tumörerna in i tre olika grader (G1-G3), vilken bestäms av andelen tumörceller i proliferation. Fraktionen prolifererande tumörceller beräknas genom analys av Ki67-index:

- G1 (NET) har Ki67-index ≤ 2 procent
- G2 (NET) har Ki67-index 3-20 procent
- G3 (benämns NEC; neuroendokrin cancer) har Ki67-index > 20 procent

De flesta tunntarms-NET är av grad 1 med Ki67-index < 1 procent. Högre Ki67-index kan tala för en sämre prognos. Grad 3 tumörer är ovanliga, uppvisar oftast en hög grad av cellulär atypi och har dålig prognos.

---

[1] Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET). Nationellt vårdprogram 2018-04-10 Version: 2.0 Remissversion
[2] Pavel M, O'Toole D, Costa F. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 2016;103:172–185
[3] Neychev V, Kebebew E. Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature. Int J Surg Oncol. 2017;2017:6424812. doi: 10.1155/2017/6424812. Epub 2017 May 16
[4] Strosberg J, MD, Halfdanarson T R, Bellizzi A M et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2017;46: 707–714
[5] Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012

För P-NET finns klassifikation beskriven i WHO 2017 och påminner i stort sett om klassifikationen för GI-NET. Gruppen G3 delas dock in i följande undergrupper:

- Väl differentierade P-NET G3
- Lågt differentierade P-NEC G3 (uttalad cellulär atypi, tumörnekros och sämre prognos än P-NET G3)

NET är heterogena tumörer och prognosen påverkas av ett flertal faktorer däribland tumörens lokalisering, tumörbördan, förekomst av levermetastaser, tumörens proliferations- och differentieringsgrad och möjlighet till radikal kirurgi. Senare årens epidemiologiska studier har visat att majoriteten (60-90 procent) av NET är kliniskt icke-funktionella, väldifferentierade och långsamt växande tumörer[3].

Populationsbaserade observationsstudier visar en medianöverlevnad på cirka 56 månader för tunntarms-NET och cirka 24 månader för P-NET. Betydligt längre medianöverlevnad har däremot rapporterats från institutionsbaserade studier[6]. På dedikerade behandlingscentra kan 5-årsöverlevnaden vid metastaserade GI-NET och P-NET uppgå till 75 respektive 60 procent[5]. Vid NEC är prognosen generellt dålig.

1.2 Läkemedlet

Lutathera innehåller den radioaktiva substansen lutetium(^{177}Lu)oxodotreotid (eller ^{177}Lu-Dotatate). Läkemedelsmolekylen består av en radioaktiv isotop (lutetium-177) kopplad till en somatostatin-analog (oktreotat). En ml lösning innehåller 370 MBq lutetium(^{177}Lu)oxodotreotid vid datum och tidpunkt för kalibrering. Lutathera fick särläkemedelstatus redan 2008 av den europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA) och godkändes av myndigheten i september 2017.

1.2.1 Indikation

Lutathera är avsett för behandling av inoperabla eller metastaserande, progredierande, väl differentierade (G1 och G2), somatostatinreceptorpositiva gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) hos vuxna.

1.2.2 Verkningsmekanism

Lutetium(^{177}Lu)oxodotreotid har hög affinitet för somatostatinreceptorer subtyp 2 (sst2). Det binds till maligna celler med överuttryck av sst2-receptorer. Vid sönderfall avger Lutetium-177 (^{177}Lu) β-strålning med ett maximalt penetrationsdjup på 2,2 mm (genomsnittligt penetrationsdjup 0,67 mm), vilket är tillräckligt för att döda måltumörceller med en begränsad effekt på närliggande normala celler. Vid sönderfall avges även låg gammaenergi.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad behandlingsregim med Lutathera hos vuxna består av 4 infusioner på 7 400 MBq vardera. Infusionerna ska ges långsamt under 30 minuter. Rekommenderat intervall mellan varje administreringstillfälle är 8 veckor vilket kan förlängas till upp till 16 veckor vid dosändringstoxicitet. I syfte att skydda njurarna måste en aminosyralösning administreras intravenöst under 4 timmar. Infusionen av aminosyralösningen ska påbörjas 30 minuter innan Lutathera-infusionen startar och ska fortsätta minst 3 timmar efter administreringen av Lutathera. Nära kontakt med andra personer ska begränsas under 7 dagar efter en administrering av Lutathera, och för barn och gravida kvinnor ska kontakten begränsas till mindre än 15 minuter per dag med en distans på minst 1 meter. Patienter ska sova i ett separat sovrum under 7 dagar, vilket ska förlängas till 15 dagar när det gäller gravid partner eller barn.

[6] Cives M, Strosberg J. Treatment Strategies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. Curr. Treat. Options in Oncol. (2017) 18: 14

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer[1,2]

Patienter med NET har en generellt lång förväntad överlevnad (jämfört med andra cancerformer i metastaserat tillstånd), och man måste ta hänsyn till detta när man planerar behandlingen och överväga hur den påverkar patientens livskvalitet samt möjlighet att få annan behandling i framtiden. Valet av behandling avgörs av ett flertal faktorer såsom tumörens lokalisering, funktionsstatus, tillväxtmönster, proliferations- och differentieringsgrad, tumör- och symtombörda, patientens allmäntillstånd och dennes njur- och leverfunktion.

1) Kirurgi och ablativa metoder

Kirurgi ska alltid övervägas både som botande behandling och för symtomlindring. Kirurgi kan genomföras även vid metastaserad sjukdom i de fall fullständig resektion är möjlig. Även om kirurgi genomförs i kurativt syfte sker ofta sjukdomsåterfall inom 3-5 år[2].

Vid leverdominerande metastasering kan lokoregional ablativ behandling av levermetastaser tillämpas. Exempel på metoder är ablation med mikrovågor/radiovågor, partikelembolisering, kemoembolisering och radioembolisering (selective internal radiation therapy; SIR-T).

2) Systemisk behandling – första linjens behandling vid GEP-NET

Somatostatinanaloger (SSA) är i allmänhet första linjens behandling vid både GI-NET och P-NET då radikal kirurgi inte har uppnåtts eller inte är möjlig. Preparaten har både en symtomlindrande och antitumoral effekt. Vid P-NET råder det konsensus om att SSA kan användas som första linjens behandling vid Ki67 < 10 procent. SSA är effektiva för kontroll av hormonrelaterade symtom vid P-NET, med undantag för insulinom, sannolikt på grund av lågt uttryck av somatostatinreceptorer vid denna tumörform[6]. Vid G2 P-NET med hög tumörbörda, snabbt växande tumörer eller vid hög symtombörda, kan cytostatika utgöra första linjens behandling[2].

Det finns i dag två olika läkemedel tillgängliga på marknaden, oktreotid (Sandostatin och Sandostatin LAR) och lanreotide (Somatuline Autogel). Det finns ingen dokumenterad skillnad i effekt mellan de två preparaten. Det som skiljer dem åt är att Somatuline Autogel ges djupt subkutant (var 4:e vecka), vilket gör att vissa patienter kan administrera det själva. Sandostatin LAR ges som intramuskulär injektion (var 4:e vecka) och måste därmed administreras av sjukvårdsutbildad personal. Sandostatin (kortverkande) kan administreras subkutant av patienten själv och användas mot genombrottssymtom. Vid kvarvarande symtom trots behandling med ordinära doser med långverkande SSA kan doseskalering tillämpas genom högre dos var 4:e vecka och/eller förkortat dosintervall från var 4:e till var 3:e eller i vissa fall varannan vecka. Vid karcinoidsyndrom kan adekvat symtomkontroll uppnås hos 45-75 procent av patienterna med SSA-behandling[6].

Grad 3-tumörer både i tunntarmen eller i pankreas behandlas i regel med cytostatika.

3) Behandlingsalternativ vid GI-NET progredierade på ordinär dos av SSA

- <u>Högdos SSA</u>
  Det råder konsensus om att högdos SSA kan användas särskilt hos patienter vars sjukdom tidigare har stabiliserats på låg-ordinär SSA-dos, vid låg tumörbörda eller vid långsam radiologisk progression (inom 2-3 år)[2,] Denna behandling blir också aktuell när andra behandlingsalternativ inte är aktuella av olika skäl. Evidensen för behandlingen är dock i dagsläget begränsad till retrospektiva observationsstudier[7] och

[7] Broder M, Beenhouwer D, Strosberg J R et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: A systematic literature review. World J Gastroenterol 2015 February 14; 21(6): 1945-1955

en mindre prospektiv studie med historiska kontroller[8]. En större studie med preparatet Somatuline Autogel i högdos hos patienter vars sjukdom progredierade efter tidigare behandling med samma läkemedel i ordinär dos pågår för närvarande[9]. Enligt TLV:s expert finns sporadiska forskningsrapporter som visat viss antitumoral effekt av högdos SSA och i klinisk praxis är det inte ovanligt att se viss stabilisering av sjukdomen en tid efter doseskaleringen. Enligt expertens bedömning är det därför rimligt att höja SSA dosen hos patienter med G1/G2 tunntarms-NET med Ki67 i det lägre intervallet (förslagsvis < 10 procent). Det råder dock viss osäkerhet om en tidigare insatt SSA-behandling ska få fortsätta efter progression av icke-funktionella NET. Vid snabb progression av den senare gruppen råder det konsensus om att avsluta SSA-behandlingen, men långsam progression talar för fortsatt behandling med SSA[4]. Enligt TLV:s expert är det, i klinisk praxis i Sverige, ganska vanligt att låta en tidigare insatt SSA behandling fortsätta även efter progression.

- Lokoregional ablativ behandling
  Metoderna kan övervägas vid leverdominerande metastasering. Särskilt vid samtidig förekomst av karcinoidsyndrom bör denna interventionsform övervägas tidigt i behandlingsarsenalen[2,4]. Inga randomiserade prospektiva studier har dock hittills jämfört lokoregionala behandlingsformer med systemisk behandling hos patienter med leve dominerande metastaser[6].

- Interferon-alfa
  Interferon-alfa rekommenderas som tillägg till SSA vid hormonellt funktionella GI-NET. Medlet uppvisar både antisekretorisk och antitumoral effekt. Äldre studier med interferon-alfa har visat symtomatisk och biokemisk respons hos cirka 50 procent av patienterna, sjukdomsstabilisering hos 60-80 procent och signifikant tumörreduktion hos 10-15 procent[10]. Mest erfarenhet finns av interferon alfa-2b (IntronA och PegIntron). Produktionen av PegIntron upphörde dock under 2017 och enligt det företag som marknadsför IntronA kommer även produktionen av IntronA att upphöra under 2018.

- Radioisotop-kopplade peptider (PRRT; Peptide receptor radionuclide therapy)
  Dessa är molekyler som består av en radioaktiv isotop (Lutetium-177 eller Yttrium-90) kopplad till en somatostatinanalog. På grund av ökad risk för njurtoxicitet har man i Sverige valt bort Yttrium-90-bundna somatostatinanaloger till förmån för Lutetium-baserad (Lutathera) behandling. Patienter aktuella för PRRT-behandling måste dock uppfylla ett antal kriterier enligt ett konsensusdokument utarbetat av den europeiska läkarorganisationen ENETS[11]. Bland dessa finns adekvat njur- och benmärgsfunktion, starkt uttryck av somatostatinreceptorer i tumörcellerna och gott allmäntillstånd.

- mTOR-hämmare
  Enligt de svenska rekommendationerna[1] kan mTOR-hämmaren everolimus användas för gruppen med GI-NET av grad G1/G2 när patienten progredierar på andra behandlingsalternativ såsom somatostatinanaloger, Lutathera, interferon-alfa samt andra tumörreducerande ingrepp. I de europeiska[2] rekommendationerna uppges att everolimus kan användas i andra eller tredje hand efter progression på SSA och/eller interferon-alfa eller PRRT. Om behandling med everolimus blir aktuell bör denna kombineras med SSA vid funktionellt aktiva tumörer[2]. TLV:s expert har uppgett att faktorer som talar för everolimus är en snabbt växande tumör av grad G2 med Ki67 i det högre intervallet (> 10 procent). I denna situation blir dock även behandling med PRRT högst

[8] Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F et al. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. J Endocrinol Invest 2012; 35: 326-331
[9] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02651987?term=lanreotide&draw=2&rank=16
[10] Díez M, Teulé A, Salazar R et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. Annals of Gastroeterology (2013) 26, 29-36
[11] Hicks R J, Kwekkeboom D J, Krenning E et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues

aktuell, enligt TLV:s expert.

- Cytostatika
  Cytostatika har ingen plats i behandlingen av GI-NET grad 1-2, enligt de svenska riktlinjerna. Enligt de europeiska rekommendationerna kan cytostatika användas vid grad 2 tumörer med Ki67 > 15 procent, vid snabb/aggressiv sjukdomsprogression eller då tumören inte uttrycker somatostatinreceptorer. Vid grad 3 tumörer (NEC) rekomme deras cytostatika.

4) Behandlingsalternativ vid P-NET progredierade på SSA

- Högdos SSA
  Doseskalering av SSA kan vara ett alternativ vid funktionella P-NET.

- Lokoregional ablativ behandling
  Lokoregional ablativ behandling kan övervägas vid leverdominerande metastasering.

- Cytostatika
  Cytostatika kan övervägas vid grad 1-2 tumörer (Ki67 < 20 procent)[1]. I de europeiska rekommendationerna[2] anges Ki67-intevallet 5-20 procent som lämpligt för cytostatikabehandling. Faktorer som talar för cytostatikabehandling är stor tumörbörda, hög symtombörda, snabb progressionstakt och möjlighet till en snabb respons i syfte att underlätta eventuell kirurgi (som neo-adjuvant behandling).

- Radioisotop-kopplade peptider (PRRT)
  I de europeiska rekommendationerna[2] slås det fast att PRRT är ett alternativ efter progression på cytostatika, everolimus och sunitinib. Potentiella risker för allvarliga biverkningar med dessa medel kan dock tidigarelägga valet av PRRT-behandling hos vissa patienter, enligt dessa rekommendationer.

- Interferon-alfa
  Tillägg med interferon-alfa kan övervägas vid långsamt prolifererande tumörer (Ki67 < 5 procent) om cytostatika inte kan ges, eller som tillägg när cytostatika inte är tillräckligt. Se tidigare uppgift om upphörd produktion av interferon-alfa.

- Everolimus och sunitinib
  mTOR-hämmaren everolimus och angiogeneshämmaren sunitinib är båda likvärdiga alternativ och valet bör avgöras av faktorer såsom tolerabilitet och eventuella andra samexisterande sjukdomar (såsom diabetes eller svårkontrollerad hypertoni). Kombinerad användning av everolimus/sunitinib med SSA rekommenderas inte vid icke-funktionella NET[2] (cirka 60 procent av P-NET är icke-funktionella[1]).

1.3.2 Jämförelsealternativ

I sin ursprungliga ansökan uppgav företaget att det mest relevanta behandlingsalternativet till Lutathera är everolimus vid både GI-NET och P-NET. TLV ansåg dock att andra relevanta behandlingsalternativ till Lutathera vid GI-NET är högdos somatostatinanalog, interferon-alfa och lokoregional ablativ behandling. Vid P-NET ansåg TLV att även sunitinib bör beaktas som relevant behandlingsalternativ. Företaget argumenterade mot interferon-alfa och lokoregional ablativ behandling som relevanta behandlingsalternativ vid GI-NET. Enligt företaget är interferon-alfa som behandlingsalternativ vid GI-NET uteslutna då dessa inte kommer att vara tillgängliga efter sommaren 2018. När det gäller lokoregionala ablativa behandlingar anförde företaget att dessa är främst ett alternativ hos de fåtal patienter som har metastaser lokaliserade enbart till levern och där sjukdomen progredierar. Vidare poängterade företaget att, det i dagsläget, saknas jämförande studier både mellan de olika ablativa metoderna och mellan dessa och systematiska behandlingar. Företaget instämde dock i TLV:s bedömning att både

högdos SSA och everolimus är relevanta behandlingsalternativ vid GI-NET och att både everolimus och sunitinib är relevanta behandlingsalternativ vid P-NET.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen vid GI-NET är högdos somatostatinanalog eller everolimus, samt everolimus eller sunitinib vid P-NET.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet och lindra symptom.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Marknadsgodkännandet av ^{177}Lu-Dotatate (Lutathera) bygger dels på en randomiserad, kontrollerad och öppen fas III-studie (NETTER-1[12]) vid GI-NET och dels på en icke-randomiserad och icke-kontrollerad fas I/II-studie (Erasmus[13]) vid P-NET (en subgrupp av patienter inkluderade i studien).

1.4.1 Kliniska studier

NETTER-1 – metod

Studien inkluderade 229 patienter med inoperabel, väldifferentierad, metastaserande och somatostatinreceptorpositiva midgut NET (jejunoileal lokalisering eller i distala kolon). Patienternas tumörsjukdom hade progredierat någon gång under de senaste tre åren på standarddos av oktreotid LAR (Sandostatin LAR). Endast patienter med G1 och G2 med Ki67-index ≤ 20 procent var inkluderade. Andelen patienter med tumörer av grad G1- och G2 var 65 respektive 35 procent i interventionsarmen mot 72 och 28 procent i kontrollgruppen. Både patienter med funktionella och icke-funktionella tumörer inkluderades i studien.

Den vanligaste lokalisationen för primärtumören var ileum (74 procent i interventionsarmen mot 73 procent i kontrollgruppen) samt andra ospecificerade lokalisationer i tunntarmen (9 procent i interventionsarmen mot 11 procent i kontrollgruppen). De vanligaste lokalisationerna för metastasering var levern (84 procent i interventionsarmen mot 83 procent i kontrollarmen), lymfkörtlarna (66 procent i interventionsarmen mot 58 procent i kontrollarmen) och skelettet (cirka 10 procent i båda armarna).

Patienternas medelålder var 63 år i ^{177}Lu-Dotatate-armen och 64 år i kontrollgruppen. Mediantiden från diagnos var 3,8 år i ^{177}Lu-Dotatate-armen mot 4,8 år i kontrollgruppen. 41 centra från 8 länder bidrog med patienter till studien. För inklusion krävdes Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 60[14]. Studien startade 2012 och de första och andra resultatanalyserna genomfördes i juli 2015 respektive juni 2016.

Exklusionskriterierna var bland andra serum-kreatinin > 150 µmol/L eller kreatininclearance < 50 ml/min, hemoglobin < 80 g/L, leukocyter < $2x10^9$/L och trombocyter < $70x10^9$/L.

Patienterna i interventionsarmen behandlades med ^{177}Lu-Dotatate enligt godkänd dosering i produktresuméen. Patienterna i denna grupp fortsatte även med långverkande SSA i ordinär

[12] Strosberg J, El-Haddad, Wolin et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35.
[13] Brabander T, van der Zwan W A, Teunissen JJM et al. Long-term efficacy, survival and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. Published OnlineFirst on April 20, 2017; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743. clincancerres.aacrjournals.org
[14] Skattningsskala som går från 100 (bäst) till 0 (död) och mäter cancerpatientens generella hälsotillstånd och förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

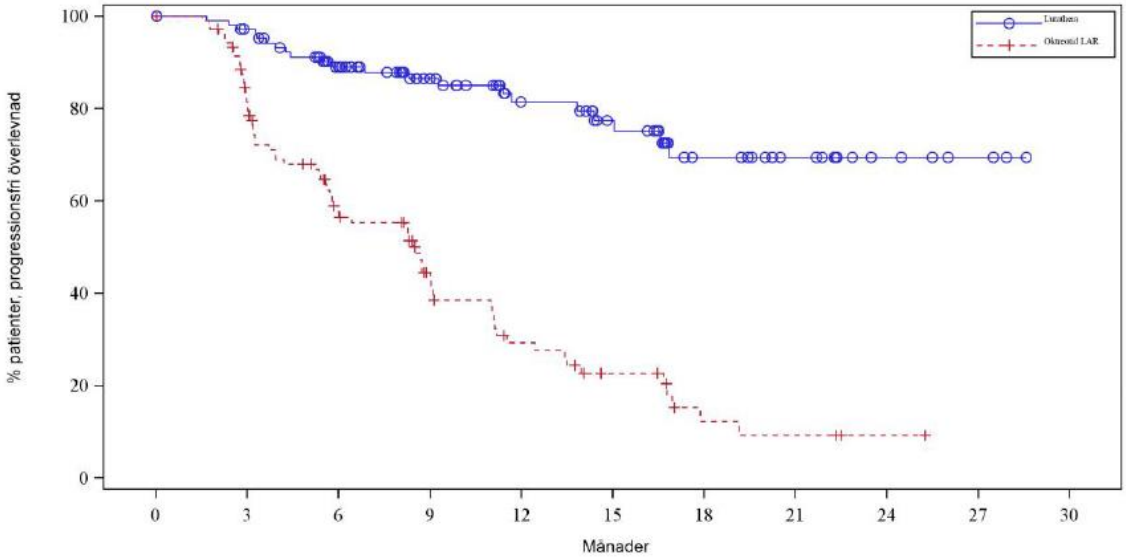
dos (oktreotid LAR 30 mg var 4:e vecka) under maximalt 72 veckor. I kontrollarmen erhöll patienterna högdos SSA (oktreotid LAR 60 mg var 4:e vecka) under maximalt 72 veckor. Patienterna i båda armarna kunde även använda kortverkande oktreotid subkutant för att kupera eventuella genombrottssymtom.

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd enligt RECIST 1.1-kriterier och baserat på en oberoende radiologisk bedömning. Sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR)[15], tid till tumörprogression (TTP; mediantiden från behandlingsstart till objektiv tumörprogression men inte död), responsduration (DoR; mediantiden från ORR till tumörprogression) och läkemedlets säkerhet.

NETTER-1 – resultat

Vid den första dataanalysen i juli 2015 noterades 21 PFS-händelser i interventionsarmen jämfört med 70 händelser i kontrollgruppen (figur 1). Behandling med ^{177}Lu-Dotatate innebar en signifikant riskreduktion för PFS-händelser (HR 0,18; 95% KI 0,11-0,29; p<0,0001). Median PFS var då inte uppnådd i interventionsarmen och var 8,5 månader i kontrollgruppen. En senare dataanalys utförd i juni 2016 visade att median PFS i interventionsarmen var 28,4 månader.

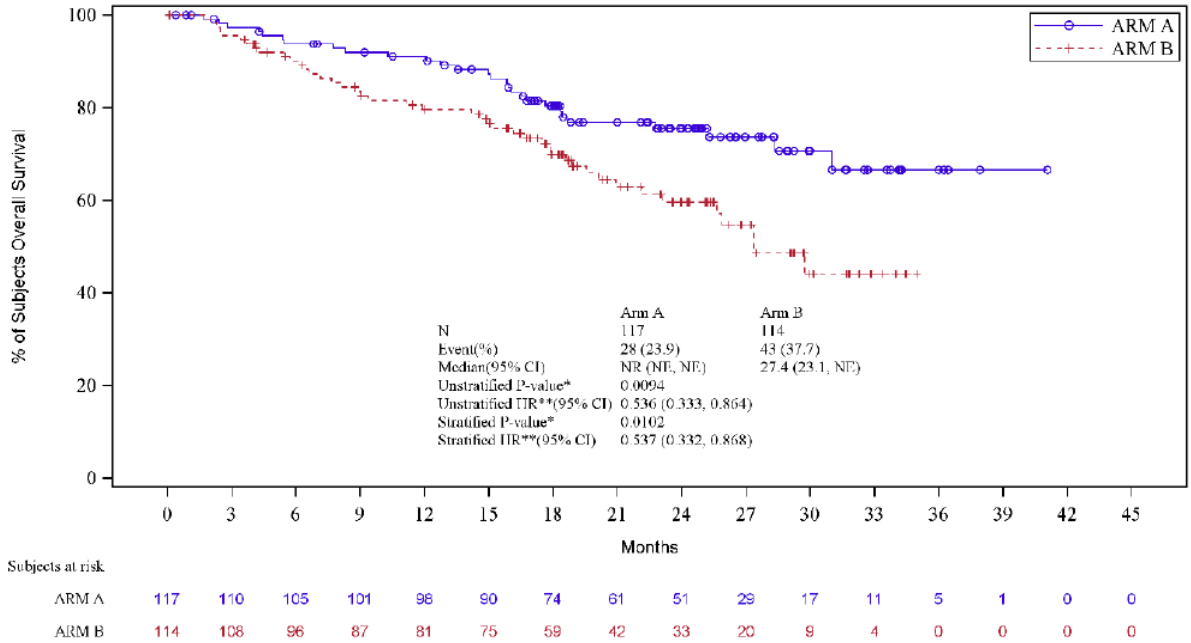
Figur 1. **Kaplan-Meier-kurvor för PFS i fas III-studien NETTER-1; fullständig analysuppsättning, N=229. Cut off-datum 24 juli 2015.**



Överlevnadsdata från studien är fortfarande omogna (figur 2). Median OS var inte uppnådd i interventionsarmen men var 27,4 månader i kontrollarmen både i den första och i den andra dataanalysen. HR för OS (0,459; 95% KI 0,254-0,830; p=0,004) är inte statistiskt signifikant då erforderlig signifikansnivå för interimanalyserna var satt till 0,000085. Den slutgiltiga dataanalysen avseende överlevnad är ännu inte gjord.

[15] Summan av fullständig respons (CR) och partiell respons (PR)

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för OS i fas III-studien NETTER-1; fullständig analysuppsättning, N=229. Cut off-datum 24 juni 2016.



Objektiv responsfrekvens var 18 procent i interventionsarmen och 3 procent i kontrollgruppen. Mediantid till tumörprogression (TTP) var inte uppnådd i interventionsarmen men var 8,7 månader för kontrollgruppen. Mediantid för DoR var inte uppnådd i någon av grupperna.

Erasmus – metod

Studien var en öppen, icke-randomiserad och enarmad fas I/II-studie som pågick på Erasmus Medical Center i Rotterdam mellan åren 2000-2012. Totalt hade 1 214 patienter med somatostatinreceptorpositiva NET (både lung-NET och GEP-NET) fått behandling med minst en kur med ^{177}Lu-Dotatate vilket utgjorde underlaget för en säkerhetsanalys. Den fullständiga analysuppsättningen för effekt omfattade endast 360 patienter. Dessa var patienter med dokumenterade tumörmätningar vid baslinjen som man också hade uppföljningsdata för. Av de totalt 360 behandlade och analyserade patienterna förekom P-NET hos 133 patienter.

De inkluderade patienterna var i genomsnitt 58,9 år gamla och 51,1 procent uppvisade radiologisk eller klinisk progression vid studiens start. 52 procent av patienterna erhöll samtidig behandling med oktreotid LAR under behandling med Lutathera. Inklusions- och exklusionskriterierna stämde i stort sett överens med NETTER-1-studien. Karnofsky Performance Score i Erasmus-studien fick dock vara lägst 50.

Studiens primära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) bedömd enligt RECIST 1.1-kriterier. Sekundära effektmått var responsduration (DoR), tid till tumörprogression (TTP), PFS, OS och säkerhet.

Erasmus – resultat hos 133 patienter med P-NET[16]

Median-ORR var 61 procent (fullständig respons 5 procent och partiell respons 56 procent), median-DOR var 16,3 procent och median-TTP var 31 månader. Median-PFS och OS var 30,3 respektive 66,4 månader. Resultaten var jämförbara för subgruppen patienter som erhöll samtidig behandling med oktreotid LAR och subgruppen som inte fick oktreotid LAR. PFS och OS hos patienter med progressiv sjukdom vid baslinjen var 35,6 respektive 80,7 månader.

[16] Assessment report LUTATHERA. 20 July 2017 EMA/506460/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Indirekta jämförelser mellan Lutathera och everolimus/sunitinib

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Lutathera och everolimus vid GI-NET och mellan Lutathera och everolimus samt mellan Lutathera och sunitinib vid P-NET har företaget utfört en mixed-treatment comparison (MTC) under följande antaganden:

- endast progredierade patienter inkluderade
- oktreotid LAR är samma som placebo i NETTER-1
- midgut NET (GI-NET) patienterna i NETTER-1 är samma som P-NET patienter
- somatostatinreceptorpositiva och negativa patienter har samma behandlingsrespons av Lutathera, everolimus och sunitinib
- funktionella och icke-funktionella NET har samma behandlingsrespons
- behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter har samma behandlingsrespons
- GI-NET och P-NET tumörer får samma behandlingsrespons

De indirekta jämförelserna vid GI-NET baseras på studierna NETTER-1 och RADIANT-4[17] (med everolimus) och vid P-NET på Erasmus, RADIANT-3[18] (med everolimus) och A6191111[19] (med sunitinib).

- Den indirekta jämförelsen resulterade i följande hasardkvoter vid GI-NET:
  - Everolimus vs Lutathera: HR 2,69 (0,07 – 93,28) avseende PFS
  - Everolimus vs Lutathera: HR 1,20 (0,03 – 43,73) avseende OS

- Den indirekta jämförelsen resulterade i följande hasardkvoter vid P-NET:
  - Everolimus vs Lutathera: HR 1,67 (0,05 – 59,55) avseende PFS
  - Sunitinib vs Lutathera: HR 1,99 (0,06 – 71,23) avseende PFS
  - Everolimus vs Lutathera: HR 1,96 (0,05 – 72,53) avseende OS
  - Sunitinib vs Lutathera: HR 0,77 (0,02 – 31,51) avseende OS

Punktestimaten tyder på att Lutathera sannolikt är ett effektivare alternativ än everolimus och sunitinib vid alla jämförelser förutom avseende totalöverlevnad mot sunitinib vid P-NET. Konfidensintervallen runt punktestimaten är dock mycket vida och indikerar stora osäkerheter för skattningarna.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Tabellen nedan sammanfattar *mycket vanliga* biverkningar (rapporterade hos ≥ 10 procent av patienterna) med Lutathera rapporterade från de pivotala studierna NETTER-1 och Erasmus.

Tabell 1. Mycket vanliga biverkningar rapporterade I kliniska studier med Lutathera.

Typ av biverkan	Rapporterad frekvens
Illamående	58,9 %
Kräkningar	45,5 %
Trombocytopeni	25 %
Lymfopeni	22,3 %
Anemi	13,4 %
Pancytopeni	10,2 %
Trötthet	27,7 %
Minskad aptit	13,4 %

[17] Yao J C, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2016; 387: 968–77
[18] Yao J C,Shah M H, Ito T et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:514-23
[19] Raymond E, Dahan L, Raoul J L et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13

Orsaken till illamående/kräkning maskeras delvis av den emetiska effekten av den samtidiga aminosyrainfusionen, som administreras för att skydda njurarna.
Exempel på inrapporterade *vanliga* biverkningar (rapporterade hos 1 - < 10 procent av patienterna) är: leukopeni, neutropeni, alopeci, akut njurskada, hematuri och proteinuri. En viss ökad risk för sekundära maligniteter (myelodisplastiskt syndrom och akut leukemi) med sen debut (28 månader efter avslutad behandling med Lutathera när det gäller myelodisplastiskt syndrom och 55 månader när det gäller akut leukemi) har också rapporterats. Det marknadsförande företaget har därför, av EMA, ålagts att undersöka ett eventuellt samband inom ramen för produktens risk management plan.

TLV:s bedömning: NETTER-1-studien är den första och hittills enda randomiserade och kontrollerade studien med PRRT vid GI-NET. Studien visar effektfördel med kombinationen Lutathera och långverkande somatostatinanalog i ordinär dos jämfört med långverkande somatostatinanalog i högdos. Somatostatinanalogen i både interventions- och kontrollarmen gavs under endast 72 veckor och inte fram till progression eller toxicitet, en strategi, vilket är vanligare i klinisk praxis.

Resultatet av den enarmade Erasmusstudien visar median-OS med Lutathera-behandling som är betydligt längre än vad som tidigare visats från observationsstudier.

Det råder stora osäkerheter när det gäller resultaten av de indirekta jämförelserna. Konfidensintervallen runt punktestimaten är vida, vilket indikerar att resultaten måste tolkas med försiktighet. TLV bedömer därför att effektfördelen av Lutathera inte bevisats jämfört med everolimus eller sunitinib.

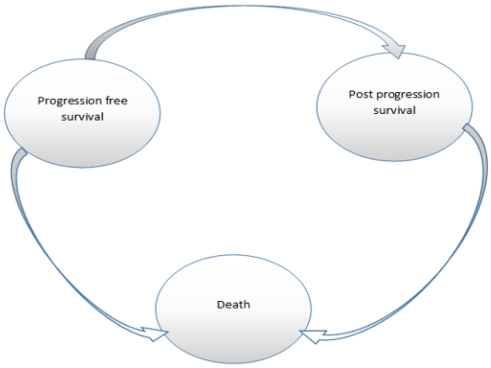
2 Hälsoekonomi

För att utvärdera kostnadseffektiviteten av Lutathera har företaget inkommit med en hälsoekonomisk modell i form av en ”partitioned survival model[20]” som anpassats till svenska förhållanden. Företaget separerar de hälsoekonomiska analyserna för P-NET respektive GI-NET. Hos patienter med GI-NET jämförs Lutathera i den hälsoekonomiska modellen med Afinitor samt högdos Sandostatin LAR (60 mg). För P-NET-patienter jämförs Lutathera med Afinitor samt Sutent.

Behandling med Lutathera pågår endast under en begränsad period. Efter att behandlingen avslutas antar företaget att patienterna får symptomlindrande (stödjande) behandling fram till dess att progression inträffar.

Den hälsoekonomiska modellen består av tre stadier, progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (se figur nedan). Vid behandlingsstart antas samtliga patienter befinna sig i det progressionsfria sjukdomsstadiet. I slutet av varje cykel kan patienten antingen stanna kvar i det progressionsfria stadiet, förflytta sig till det progredierade sjukdomsstadiet eller avlida.

Figur 3. Företagets hälsoekonomiska modell.



Effektdata och patientkaraktäristika är främst hämtade från den kliniska studien NETTER-1. Då det inte finns en direkt jämförande studie mellan Lutathera och Afinitor eller Sutent har företaget använt sig av en indirekt jämförelse i form av en ”mixed treatment comparison” (MTC) för att jämföra Lutathera med läkemedlen. De indirekta jämförelserna baseras på de kliniska studierna NETTER-1, Erasmus, RADIANT-3, RADIANT-4 och A6191111.

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 63,7 år, de väger i genomsnitt 74 kg och har en genomsnittlig längd på 169,4 cm. Modellens tidshorisont är 20 år, en cykel är fyra veckor lång och modellen har halvcykelkorrigerats.

TLV:s bedömning: Modellen som företaget använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur och fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Lutathera medför. Tidshorisonten på 20 år förefaller vara rimlig och innebär i praktiken en livstidsmodellering.

Efter diskussion med TLV:s kliniska expert är TLV:s bedömning att kombinationsbehandlingen av Lutathera och standarddos Sandostatin LAR (30 mg) bör användas i TLV:s analyser vid jämförelse med högdos Sandostatin LAR. Detta är i linje med det kliniska underlaget från NETTER-1.

I jämförelserna mellan Lutathera och Afinitor samt Sutent är sannolikheten, i klinisk praxis, att patienterna behandlas med Lutathera i kombination med Sandostatin LAR (30 mg) lika stor för samtliga behandlingsalternativ.

[20] Fördelen med denna modelltyp är att överlevnadsdata kan användas direkt i modellen.

2.1 Effektmått

Modellens primära kliniska effektmått är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Övergångar mellan stadier modelleras inte explicit, istället beräknas proportioner av patienter inom varje hälsotillstånd baserat på överlevnadskurvorna (OS och PFS). Vid varje tidpunkt avläser modellen hur stor andel patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd.

2.1.1 Klinisk effekt

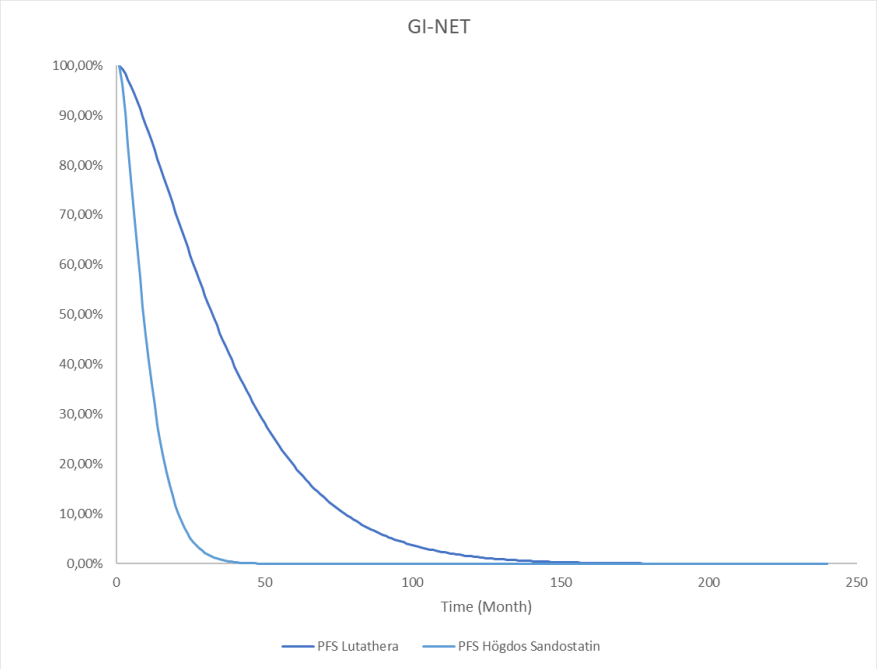
Direkt jämförelse mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR

Eftersom studierna endast ger data för den första tiden (cirka 40 månader) har företaget extrapolerat PFS och OS med hjälp av sannolikhetsfördelningar. Företaget presenterar ett antal olika parametriska funktioner för att modellera överlevnadskurvorna. De extrapolerade överlevnadskurvornas passform sett till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten har sedan utvärderats visuellt samt med AIC[21] och BIC[22].

I företagets grundscenario extrapoleras PFS och OS med en weibullfunktion samt under antagandet att proportionella hasarder håller[23]. Antagandet medför att den relativa effekten mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR hålls konstant över tid.

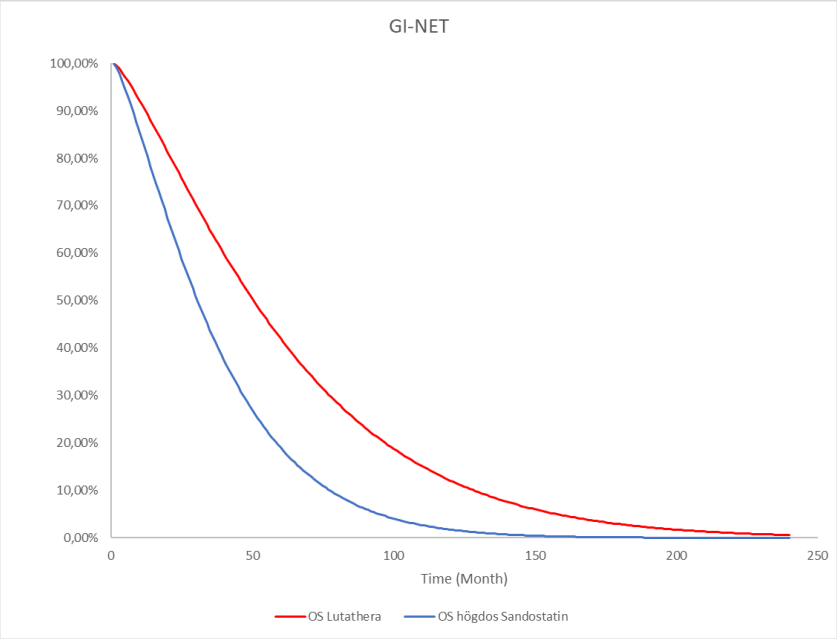
I jämförelsen mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR används hasardkvoterna från den direkt jämförande studien NETTER-1 för att modellera överlevnadskurvorna.

Figur 4. Direkt jämförelse mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR. PFS extrapolerad med en weibullfunktion, GI-NET.



[21] AIC: Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.
[22] BIC: Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.
[23] Hasardkvoten representerar ett mått av relativ risk mellan exempelvis två behandlingsalternativ. Håller antagandet om proportionell risk innebär det att den relativa risken mellan behandlingarna hålls konstant över tid även om den faktiska risken kan förändras.

Figur 5. Direkt jämförelse mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR. OS extrapolerad med en weibullfunktion, GI-NET.



Diskussion:

Gällande extrapoleringen av överlevnadskurvorna för Lutathera och högdos Sandostatin LAR menar företaget att en weibullfunktion samt en exponentialfunktion är de huvudsakliga alternativen av sannolikhetsfördelningar. TLV instämmer med företaget att dessa två funktionsformer både visuellt och statistiskt förefaller ha en rimlig passform till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten. Sett till extrapoleringen av progressionsfri och total överlevnad i sin helhet förefaller dock exponentialfördelningen generera en något för optimistisk bild. Till skillnad från en exponentialfunktion som förutsätter en konstant risk för event innebär en weibullfunktion i detta fall att risken för event ökar över tid. Att risken för event ökar med tiden (snarare än hålls konstant) är ett mer sannolikt sjukdomsförlopp för patienter med GI-NET och P-NET, varför TLV i likhet med företaget anser weibullfunktionen vara bäst lämpad.

Det finns stora osäkerheter i antagandet om Lutatheras konstanta effektfördel på PFS och OS över hela modellens tidshorisont. I NETTER-1 visas att Lutathera som kombinationsbehandling har en statistiskt signifikant fördröjd tid till progression jämfört med högdos Sandostatin LAR. För OS visas endast en numerisk fördel för Lutathera, men data avseende OS är i dagsläget omogna. Den senaste interimanalysen (30 juni 2016) som ger data för ytterligare ett år validerar dock att Lutathera har en fortsatt numerär effektfördel på OS under denna tidsperiod. Den senare interimanalysen indikerar även att Kaplan-Meier-kurvorna tenderar separera ytterligare för både OS och PFS.

På grund av rådande osäkerheter har TLV bett företaget inkomma med en modell där det möjliggörs att anta lika risk att dö i båda behandlingsarmarna från en viss tidpunkt och framåt. Företaget har inkommit med en uppdaterad modell, däremot är justeringen inte genomförd så som TLV önskat. Företagets justering innebär en markant riskökning i Lutatheraarmen som leder till att den relativa effektfördelen helt försvinner från den specificerade tidpunkten och framåt. Detta är ett ytterst konservativt antagande och leder till en mindre trolig återspegling av händelseförloppet. TLV har bett företaget om en ytterligare uppdaterad modell men företaget har inte inkommit med detta.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att en weibullfunktion är den bäst lämpade funktionsformen vid extrapolering av PFS och OS.

TLV accepterar antagandet om bibehållen konstant effektfördel vid extrapolering av PFS. TLV accepterar dock inte detta antagande gällande OS. TLV visar därför två analyser där den relativa effektfördelen på OS justeras vid olika tidpunkter.

Eftersom den senaste interimanalysen visade en fortsatt fördel på OS för Lutathera, samt att en stor andel patienter är progressionsfria vid samma tidpunkt, bedömer TLV att effektfördelen på OS bör kvarstå ytterligare en tid efter Kaplan-Meier-datats slut. TLV:s justeringar görs vid 60 respektive 80 månader. Vid dessa tidpunkter har en betydligt större andel patienter progredierat i Lutatheraarmen jämfört med vid 40 månader (cirka 80 respektive 90 procent).

Notera att TLV:s kostnadsnyttoanalyser 1 och 2 (samt känslighetsanalyser kopplade till dessa) baseras på företagets justerade modell. Detta innebär att de skattade kostnaderna per vunnet QALY är något högre i dessa analyser än vad som skulle ses vid en modellering enligt TLV:s önskemål.

Indirekt jämförelse mellan Lutathera och Afinitor samt Sutent

När Lutathera jämförs med Afinitor och Sutent modelleras överlevnadskurvorna genom hasardkvoterna som estimerats i den indirekta jämförelsen. Samtliga resultat (hasardkvoter) från den indirekta jämförelsen är statistiskt icke-signifikanta samt har vida konfidensintervall. Företaget påpekar också att resultaten i den indirekta jämförelsen är förknippade med hög osäkerhet och bör tolkas med försiktighet. Företaget presenterar därför både deterministiska resultat (baserade på punkestimaten av hasardkvoterna) och känslighetsanalyser där probabilistiska resultat (baserade på hasardkvoternas estimerade konfidensintervall) används.

TLV:s bedömning: Den indirekta jämförelsen mellan Lutathera och Afinitor samt Sutent är förknippad med mycket höga osäkerheter. TLV bedömer att effektskillnaden av Lutathera inte bevisats jämfört med Afinitor (vid GI-NET och P-NET) och Sutent (vid P-NET). TLV har därför genomfört kostnadsminimeringsanalyser för dessa jämförelser. TLV presenterar dock företagets resultat från kostnadsnyttoanalyserna mellan Lutathera och Afinitor samt Sutent.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten som inkluderats i den hälsoekonomiska modellen hämtas främst från den kliniska studien Erasmus där patienters livskvalitet mätts med hjälp av EORTC QLQ-C30 och sedan mappats till EQ-5D. I modellen härleds även nyttovikter från observationsdata (Real World Evidence, RWE) från Guy och St. Thomas NHS Foundation Trust[24].

Företaget antar att det inte finns någon skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan behandlingsarmarna i modellens olika stadier. Däremot antas att den hälsorelaterade livskvaliteten skiljer sig något för patienter med P-NET- respektive GI-NET.

Tabell 2. Hälsorelaterad livskvalitet.

Typ av NET	Hälsostadie	Nyttovikt	Referens
GI-NET	PFS	[-]	RWE
	PPS	0,74	Erasmus
P-NET	PFS	0,80	Erasmus
	PPS	0,79	Erasmus

PFS: progressionsfri överlevnad, PPS: överlevnad efter progression.

[24] Opublicerade data.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s bedömning förefaller det rimligt att P-NET-patienter har en högre livskvalitet jämfört med GI-NET-patienter. En stor andel av tumörerna vid P-NET är ickefunktionella och ger lindrigare hormonrelaterade symptom i jämförelse med tunntarms-NET som är den vanligaste formen av GI-NET[25].

TLV bedömer det som en styrka att nyttovikterna till stor del är hämtade från den kliniska studien Erasmus då detta innebär att de baseras på relevant patientpopulation. TLV bedömer det även som en styrka att nyttovikterna baseras på EQ-5D-formuläret.

TLV ser dock en osäkerhet gällande de använda nyttovikterna då de förefaller vara höga i förhållande till den generella populationen för samma ålderskategori (0.81 för ålderskategorin 60-69 år). TLV visar en känslighetsanalys där en något lägre nyttovikt (hämtad från Erasmus) används i PFS vid GI-NET. TLV visar även en känslighetsanalys där en lägre nyttovikt i PPS används vid GI-NET. Nyttovikten hämtas från studien Swinburn[26] som studerar den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med njurcancer. Huruvida denna nyttovikt är representativ för patienter med GI-NET är osäkert, varför resultaten av känslighetsanalysen bör tolkas med försiktighet.

Vad gäller P-NET visas inga känslighetsanalyser av nyttovikter då resultaten presenteras som kostnadsminimeringsanalyser.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar fyra typer av kostnader i den hälsoekonomiska modellen. Dessa kostnader består av läkemedelskostnader, administreringskostnader, kostnader till följd av biverkningar samt övriga behandlingsrelaterade kostnader.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabellen nedan återfinns läkemedelskostnader för Lutathera, Afinitor, Sutent samt Sandostatin LAR.

Tabell 3. Läkemedelskostnader.

Läkemedel	Kostnad per förpackning	Dos och frekvens	Källa
Lutathera	200 000 kr (7400 MBq)	7400 MBq var 8:e vecka, maximalt 4 administreringar	Företagets ansökan
Afinitor	38 089,19 kr (30 tabletter á 10 mg)	10 mg en gång dagligen	TLV.se
Sutent	12 062,87 kr (28 tabletter á 12,5 mg)	37,5 mg en gång dagligen	TLV.se
Standarddos Sandostatin LAR	11 957,94 kr (förfylld spruta, 30 mg)	30 mg en gång var 28:e dag	TLV.se
Högdos Sandostatin LAR	23 915,88 kr (2xförfylld spruta, 30 mg)	60 mg (2 x 30 mg) en gång var 28:e dag	TLV.se

Den rekommenderade dosen av Lutathera är 7400 MBq en gång var 8:e vecka under maximalt fyra administreringar. Detta betyder att läkemedelskostnader för Lutathera enbart uppkommer under det första året. Den totala läkemedelskostnaden för Lutathera uppgår till 800 000 kronor (dosrekommendation enligt SPC:n). När Lutathera ges i kombination med standarddos Sandostatin LAR tillkommer även denna kostnad. Den sammanlagda läkemedelskostnaden

[25] Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population. Health Policy 76 (2006) 359–370
[26] Swinburn, P., Lloyd, A., Nathan, P., Choueiri, T. K., Cella, D. Neary, M. P. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin, 26 (2010.), 1091-6.

för kombinationsbehandlingen blir under det första året cirka 945 000 kronor. Efterföljande år uppkommer endast läkemedelskostnaden för standarddos Sandostatin LAR (145 000 kronor per år).

Behandling med Afinitor, Sutent och högdos Sandostatin LAR antas i modellen pågå fram till att patienten progredierar. Månadskostnaden för behandling med Afinitor (dosrekommendation enligt SPC:n) uppgår till cirka 38 000 kronor vilket resulterar i en årskostnad på cirka 460 000 kronor. Sutent kostar cirka 39 000 kronor per månad (dosrekommendation enligt SPC:n), vilket resulterar i en kostnad på 470 000 kronor per år. Motsvarande kostnad för högdos Sandostatin LAR är 24 000 kronor per månad, och cirka 290 000 kronor per år.

I modellen använder företaget den relativa dosen, 86,4 procent, uppmätt i studien NETTER-1 för Lutathera. För Afinitor och Sutent antas en dos på 79,4 procent respektive 91,3 procent av fulldos, baserat på studierna RADIANT-4 och A6191111. För högdos Sandostatin LAR antas ingen dosjustering.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om dosjustering för respektive behandling baseras på relevanta studier. Efter diskussion med TLV:s kliniska expert bedömer dock TLV att det är mer troligt att i första hand förlänga intervallet mellan infusionerna av Lutathera än att ge en lägre dos. Om dosen reduceras är det rimligt att förvänta en viss kassation, något modellen inte tar hänsyn till. På grund av osäkerheterna genomför TLV en analys där dosrekommendation enligt SPC:n (fulldos) antas för samtliga behandlingsalternativ.

Med hänsyn tagen till Afinitors biverkningsprofil och behov av omfattande monitorering förefaller det troligt att en viss andel patienter avbryter behandlingen innan progression inträffar. (behandlingslängd i median från klinisk studie med Afinitor[18] 9 månader, median-PFS 11 månader). Baserat på klinisk praxis och klinisk studie är det även för Sutent rimligt att för en viss andel patienter förvänta en kortare behandlingsduration än till progression (behandlingslängd i median från klinisk studie med Sutent[19] cirka 5 månader, median-PFS 11 månader).

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Lutathera är ett radioaktivt läkemedel och administrering och övervakning av behandlingen sker på sjukhus. Företagets kliniska experter uppskattar att behandling med Lutathera medför att patienten läggs in på sjukhus i 48 timmar. Under denna sjukhusvistelse uppskattar företaget att en specialistläkare involveras under 15 minuter inför infusionen. Vidare antas att en biokemist förbereder och administrerar det radioaktiva läkemedlet under en timmes tid. En sjuksköterska antas sedan under 30 minuter assistera infusionen av Lutathera samt administrera de åtföljande läkemedel som ges vid behandlingen. Efter infusionen antas patienten stanna kvar på sjukhuset för övervakning. Företaget antar under denna period att en specialistläkare involveras i ytterligare 15 minuter.

Tiden mellan behandlingarna med Lutathera innefattar ett antal besök i sjukvården för datortomografi och tester med avseende att övervaka hur kroppen reagerar på behandlingen. Företaget uppskattar att en specialistläkare involveras i 15 minuter under denna övervakning. Efter den första och fjärde behandlingen med Lutathera antas patienter behöva datortomografi vid fyra tillfällen, dag 1, 2, 4 och 8. Efter den andra och tredje behandlingen antas endast datortomografi genomföras dag 1.

Datortomografi dag ett och två antas genomföras under den tid patienten vistas på sjukhus. Företaget antar därför att det endast tillkommer kostnader för dag fyra och dag åtta. Dessa kostnader inkluderas i modellens första åtta cykler (motsvarande fyra behandlingar med Lutathera).

Efter att behandling med Lutathera avslutas antas patienten besöka sjukvården för att genomgå en generell övervakning så som provtagning samt datortomografi. Kostnader för ett 30 minuters besök hos en sjuksköterska inkluderas vid dessa tillfällen. När patienterna övergår till det progredierade sjukdomsstadiet behandlas de med standarddos Sandostatin LAR var 4:e vecka fram till dess att de avlider.

Tabell 4. Administreringskostnader Lutathera.

	Kostnad	Källa
Specialistläkare	630 kr/h*	SCB (2017)
Biokemist	260 kr/h*	SCB (2017)
Sjuksköterska (slutenvård)	270 kr/h*	SCB (2017)
Generella kostnader vid sjukhusvistelse	445,83 kr/h	Regionsjukvårdsnämnden (2015), Ribeiro (2012)
Besök hos öppenvård	695 kr/h	Regionsjukvårdsnämnden (2015)

*Baserat på medianmånadslön samt 40 procent tillägg för att hantera sociala kostnader

För samtliga jämförelsealternativ är administreringskostnader och övervakningskostnader betydligt lägre i jämförelse med motsvarande kostnader för Lutathera. Företaget utgår från att patienter uppsöker sjukvården under 20 minuter en gång var fjärde vecka för administrering av behandlingen. Även patienter behandlade med Afinitor, Sutent och högdos Sandostatin LAR antas genomgå regelbunden övervakning så som datortomografi samt provtagning. Efter att patienterna progredierat antas fortsatt behandling med standarddos Sandostatin LAR var 4:e vecka fram till dess att patienten avlider.

I modellen inkluderas även kostnader som följer av biverkningar. Kostnaderna baseras på en viktad sannolikhet för att oönskade händelser av grad tre till fem (allvarliga biverkningar) ska inträffa. Andelen patienter som drabbas av biverkningar baseras på de kliniska studierna NETTER-1, RADIANT-3,4 samt A6191111.

TLV:s bedömning: Det finns en osäkerhet i företagets antagande gällande resursutnyttjande utöver den faktiska läkemedelskostnaden**.** Administreringskostnader samt övriga sjukvårdskostnader är däremot inte drivande faktorer i den hälsoekonomiska modellen.

TLV ser att det finns en viss osäkerhet gällande efterföljande behandling. TLV accepterar dock antagandet då företaget utgår från samma behandling av Sandostatin LAR 30 mg i samtliga behandlingsarmar.

3 Resultat

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till mellan 800 000 och 1 400 000 kronor när Lutathera i kombination med standarddos Sandostatin LAR jämförs med högdos Sandostatin LAR som behandling av patienter med GI-NET.

För att kunna jämföra Lutathera med Afinitor vid behandling av GI-NET och P-NET, samt med Sutent vid behandling av P-NET, har företaget genomfört en indirekt jämförelse. De indirekta jämförelserna är förknippade med mycket hög osäkerhet och TLV bedömer att en effektskillnad av Lutathera inte bevisats jämfört med Afinitor och Sutent. TLV har därför genomfört kostnadsminimeringsanalyser för dessa jämförelser.

Kostnadsminimeringsanalyserna visar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Resultaten indikerar dock att Lutathera har en lägre total behandlingskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av patienter med P-NET, förutsatt att patienterna som får Afinitor eller Sutent behandlas till progression. Behandlingsduration av Afinitor och Sutent är en avgörande faktor för utfallet i analyserna.

3.1 Företagets grundscenario

I företagets grundscenario genomförs kostnadsnyttoanalyser där Lutathera jämförs med samtliga behandlingsalternativ. Nedan presenteras viktiga antaganden i företagets analyser.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- Konstant effektskillnad på total överlevnad över hela modellens tidshorisont[27].
- Lutathera ges som monoterapi. Efter avslutad behandling (4 administreringar) får patienterna symptomlindrande (stödjande) behandling fram till progression.
- Företaget räknar med en dos av Lutathera på 86,4 procent jämfört med fulldos. För Afinitor och Sutent används doser motsvarande 79,4 respektive 91,3 procent av fulldos.

3.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY till 360 000 kronor när Lutathera jämförs med högdos Sandostatin LAR och till 390 000 kronor vid en jämförelse med Afinitor vid GI-NET.

När Lutathera jämförs med Afinitor och Sutent för behandling av patienter med P-NET uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 20 000 respektive 780 000 kronor.

[27] Notera att i jämförelserna mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR samt Lutathera och Afinitor antas Lutathera ha en konstant effektfördel på PFS och OS. I jämförelsen mellan Lutathera och Sutent antas Lutathera ha en konstant effektfördel på PFS, Sutent antas dock ha en konstant effektfördel på OS jämfört med Lutathera (resultaten nedan visar att effekten på OS väger tyngre än effekten på PFS, vilket förklarar varför Sutent sammantaget framstår ha en något bättre effekt än Lutathera).

GI-NET

Jämförelsen mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR

Tabell 5. Företagets resultat, Lutathera jämfört mot högdos Sandostatin LAR.

	Lutathera	Högdos Sandostatin LAR	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	678 138 kr	259 256 kr	418 882 kr
Administreringskostnader	89 935 kr	954 kr	88 981 kr
Övriga sjukvårdskostnader	341 978 kr	380 710 kr	-38 732 kr
Totala kostnader	1 110 051 kr	640 920 kr	469 131 kr
Levnadsår (diskonterade)	4,61	2,93	1,68
QALYs (diskonterade)	3,52	2,22	1,31
Kostnad per vunnet QALY			**358 817 kr**

Jämförelse mellan Lutathera och Afinitor

Tabell 6. Företagets resultat, Lutathera jämfört mot Afinitor.

	Lutathera	Afinitor	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	672 226 kr	435 313 kr	236 913 kr
Administreringskostnader	88 498 kr	1 374 kr	87 124 kr
Övriga sjukvårdskostnader	410 007 kr	544 226 kr	-134 219 kr
Totala kostnader	1 170 731 kr	980 913 kr	189 818 kr
Levnadsår (diskonterade)	4,49	3,98	0,51
QALYs (diskonterade)	3,45	2,97	0,49
Kostnad per vunnet QALY			**391 194 kr**

P-NET

Jämförelse mellan Lutathera och Afinitor

Tabell 7. Företagets resultat, Lutathera jämfört mot Afinitor.

	Lutathera	Afinitor	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	686 014 kr	757 983 kr	-71 969 kr
Administreringskostnader	90 920 kr	2 392 kr	88 527 kr
Övriga sjukvårdskostnader	621 599 kr	615 659 kr	5 940
Totala kostnader	1 398 533 kr	1 376 035 kr	22 498 kr
Levnadsår (diskonterade)	6,2	4,54	1,67
QALYs (diskonterade)	4,90	3,55	1,34
Kostnad per vunnet QALY			**16 764 kr**

Jämförelse mellan Lutathera och Sutent

Tabell 8. Företagets resultat, Lutathera jämfört mot Sutent.

	Lutathera	Sutent	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	686 014 kr	802 399 kr	-116 385 kr
Administreringskostnader	90 920 kr	2 164 kr	88 756 kr
Övriga sjukvårdskostnader	621 599 kr	1 030 939 kr	-409 340 kr
Totala kostnader	1 398 533 kr	1 835 502 kr	-436 969 kr
Levnadsår (diskonterade)	6,2	6,98	-0,78
QALYs (diskonterade)	4,90	5,45	-0,56
Kostnad per vunnet QALY			**784 487 kr***

*Resultatet visar att Lutathera leder till en något sämre effekt men till ett lägre pris än Sutent. Resultatet visar således en omvänd analys och återspeglar kostnaden per vunnet QALY för Sutent jämfört med Lutathera. En högre kostnad per vunnet QALY är i denna analys till Lutatheras fördel.

3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget påpekar att resultaten i den indirekta jämförelsen är förknippade med hög osäkerhet och bör tolkas med försiktighet. Företaget presenterar därför känslighetsanalyser där probabilistiska resultat används, vilka baseras på hasardkvoternas estimerade konfidensintervall.

Tabell 9. Företagets probabilistiska resultat.

Känslighetsanalyser		Typ av analys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
GI-NET	Lutathera vs Högdos Sandostatin LAR	**Deterministisk**	**469 131 kr**	**1,31**	**358 817 kr**
		Probabilistisk	449 884 kr	1,37	329 311 kr
	Lutathera vs Afinitor	**Deterministisk**	**189 818 kr**	**0,49**	**391 194 kr**
		Probabilistisk	-53 596 kr	0,51	Dominant*
P-NET	Lutathera vs Afinitor	**Deterministisk**	**22 498 kr**	**1,34**	**16 764 kr**
		Probabilistisk	-456 555 kr	0,92	Dominant*
	Lutathera vs Sutent	**Deterministisk**	**-436 969 kr**	**-0,56**	**784 487 kr****
		Probabilistisk	-841 313 kr	-0,43	1 959 068 kr**

* Lutathera är både billigare och mer effektiv.
** Resultatet visar att Lutathera leder till en något sämre effekt men till ett lägre pris än Sutent. Resultatet visar således en omvänd analys och återspeglar kostnaden per vunnet QALY för Sutent jämfört med Lutathera. En högre kostnad per vunnet QALY är i denna analys till Lutatheras fördel.

3.2 TLV:s analyser

Generellt sett bedömer TLV att det finns mycket höga osäkerheter i företagets modell.

Vad gäller den direkta jämförelsen mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR finns osäkerheter främst i behandlingens effekt över tid. Det ses även osäkerheter gällande dosjustering samt hälsorelaterad livskvalitet. På grund av osäkerheterna genomför TLV ett antal analyser och presenterar kostnaden per vunnet QALY som ett spann.

TLV ser även att det finns stora osäkerheter i företagets indirekta jämförelser. Eftersom TLV bedömer att en effektskillnad av Lutathera inte bevisats jämfört med Afinitor och Sutent presenterar TLV kostnadsminimeringsanalyser för dessa jämförelser. I kostnadsminimeringsanalyserna återfinns osäkerheterna främst i behandlingsduration av Afinitor och Sutent samt dosjustering.

3.2.1 TLV:s resultat vid GI-NET

Lutathera jämfört mot högdos Sandostatin LAR

Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsnyttoanalys:

- Lutathera ges i kombination med standarddos Sandostatin LAR.
- TLV visar två analyser där olika antaganden om bibehållen effektfördel på total överlevnad görs. I analys 1 antas en bibehållen effektfördel på OS under 80 månader. I analys 2 antas effektfördelen kvarstå i 60 månader.
- I analyserna används en dos på 86,4 procent av fulldos för Lutathera.

Eftersom TLV identifierat osäkerheter gällande dosjustering och hälsorelaterad livskvalitet presenteras ett antal känslighetsanalyser baserade på analys 1 och 2.

Tabell 10. Analys 1. TLV:s resultat. Bibehållen effektfördel på OS i 80 månader.

	Lutathera	Högdos Sandostatin LAR (60 mg)	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	1 065 388 kr	259 257 kr	806 131 kr
Administreringskostnader	89 935 kr	955 kr	88 980 kr
Övriga sjukvårdskostnader	229 353 kr	380 708 kr	-151 355 kr
Totala kostnader	1 384 676 kr	640 920 kr	743 756 kr
Levnadsår (diskonterade)	3,97	2,93	1,03
QALYs (diskonterade)	3,05	2,22	0,83
Kostnad per vunnet QALY			**896 646 kr**

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser av Analys 1.

Scenario	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
	TLV:s analys 1	**743 756 kr**	**0,83**	**896 646 kr**
1	Dos enligt SPC:n för Lutathera	848 890 kr	0,83	1 023 323 kr
2	Nyttovikt från Erasmus i PFS (0,77)	743 756 kr	0,79	945 175 kr
3	Nyttovikt från Swinburn i PPS (0,61)	743 756 kr	0,97	767 256 kr
Kombinerade scenarioanalyser				
1 + 2		848 832 kr	0,79	1 078 708 kr
1 + 3		848 832 kr	0,97	875 653 kr
2 + 3		743 755 kr	0,93	802 514 kr
1 + 2 + 3		848 832 kr	0,93	915 892 kr

Tabell 12. Analys 2. TLV:s resultat. Bibehållen effektfördel på OS i 60 månader.

	Lutathera	Högdos Sandostatin LAR (60 mg)	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	1 065 388 kr	259 257 kr	806 131 kr
Administreringskostnader	89 935 kr	955 kr	88 980 kr
Övriga sjukvårdskostnader	176 603 kr	380 708 kr	-204 105 kr
Totala kostnader	1 331 926 kr	640 920 kr	691 006 kr
Levnadsår (diskonterade)	3,66	2,93	0,73
QALYs (diskonterade)	2,82	2,22	0,61
Kostnad per vunnet QALY			**1 140 969 kr**

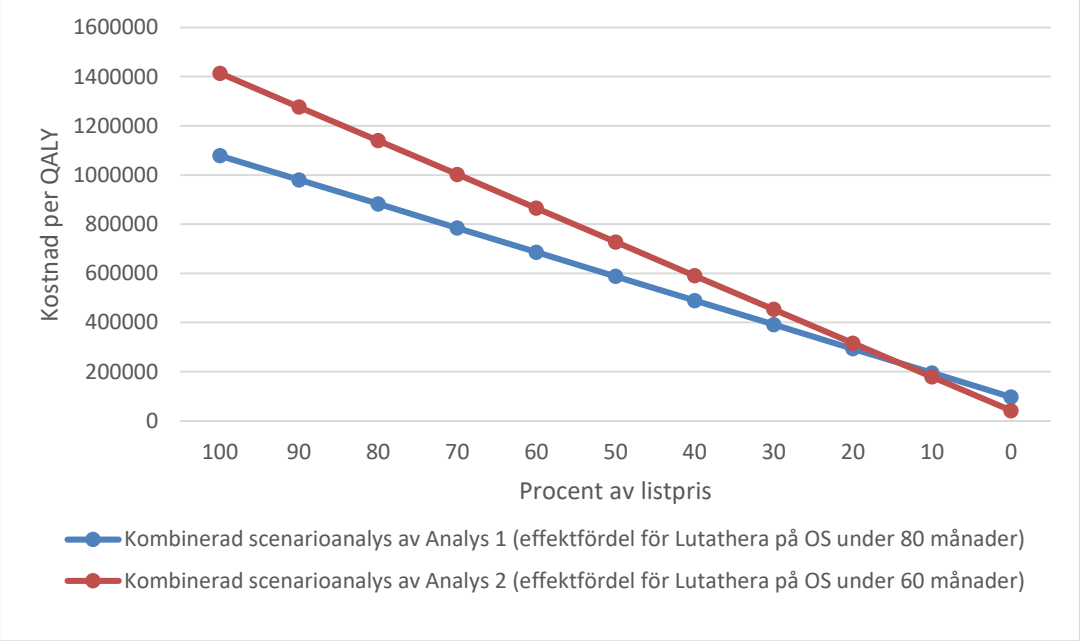
Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser av Analys 2.

Scenario	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
	TLV:s analys 2	**691 006 kr**	**0,61**	**1 140 969 kr**
1	Dos enligt SPC:n för Lutathera	796 082 kr	0,61	1 314 469 kr
2	Nyttovikt från Erasmus i PFS (0,77)	697 006 kr	0,56	1 227 272 kr
3	Nyttovikt från Swinburn i PPS (0,61)	691 001 kr	0,78	881 008 kr
Kombinerade scenarioanalyser				
1 + 2		796 083 kr	0,56	1 413 896 kr
1 + 3		796 083 kr	0,78	1 014 977 kr
2 + 3		691 006 kr	0,74	931 593 kr
1 + 2 + 3		796 083 kr	0,74	1 073 254 kr

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I grafen nedan visas kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Lutathera. Grafen baseras på den högsta kostnaden per vunnet QALY i de kombinerade scenarioanalyserna för Analys 1 (1 078 708 kronor) och Analys 2 (1 413 896 kronor).

Figur 6. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer.



Lutathera jämfört mot Afinitor

I TLV:s kostnadsminimeringsanalys används företagets hälsoekonomiska modell under antagandet om jämförbar behandlingseffekt av Lutathera jämfört med Afinitor vid GI-NET. Kostnaderna baseras således på den estimerade överlevnaden i Afinitorarmen vid GI-NET.

Eftersom TLV bedömer att sannolikheten av tilläggsbehandling med Sandostatin LAR 30 mg är lika stor vid behandling med Lutathera och Afinitor genomförs inga analyser av kombinationsbehandling då kostnaderna för tilläggsbehandling tar ut varandra.

Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsminimeringsanalys:

- Effekten av Lutathera antas vara jämförbar med effekten av Afinitor.
- Analyserna baseras på doseringen jämfört med fulldos från respektive studie, Lutathera 86,4 procent och Afinitor 79,4 procent.
- Behandling med Afinitor pågår till progression

Tabell 14. Kostnadsminimeringsanalys Lutathera jämfört mot Afinitor.

	Lutathera	Afinitor	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	633 341 kr	435 313 kr	198 028 kr
Administreringskostnader	82 185 kr	1 374 kr	80 811 kr
Övriga sjukvårdskostnader	498 316 Kr	544 226 kr	- 45 910 kr
Totala kostnader	1 213 842 kr	980 913 kr	**232 929 kr**

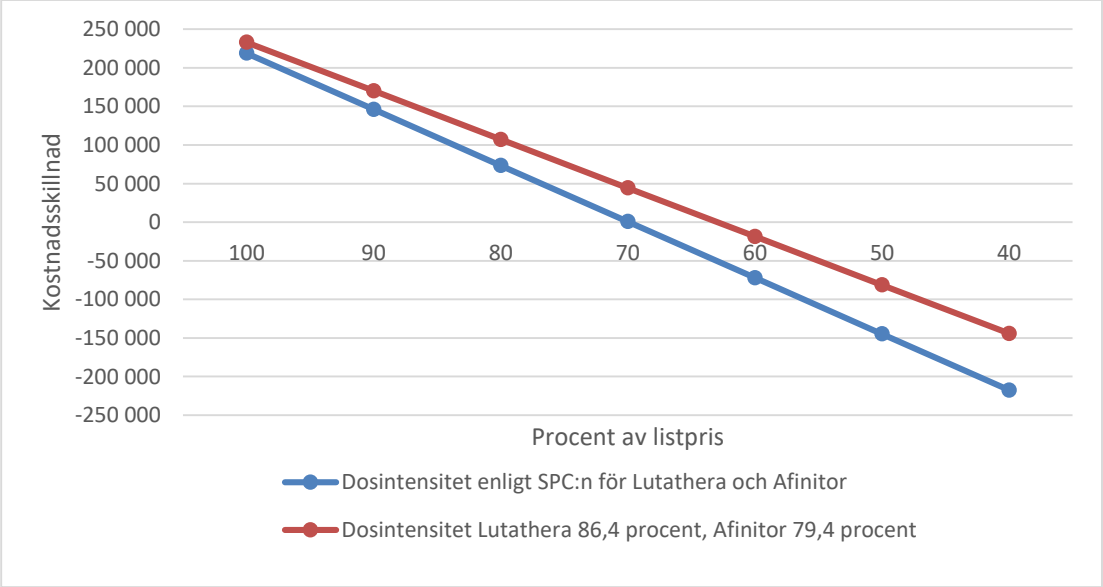
Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser av jämförelsen mellan Lutathera och Afinitor.

	Totala kostnader Lutathera	Totala kostnader Afinitor	Ökning/minskning
Dos enligt SPC:n för både Lutathera och Afinitor	1 312 793 kr	1 093 853 kr	218 940 kr

Sammantaget visar resultaten att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET.

Kostnadsskillnad vid olika prisnivåer

Figur 7. Kostnadsskillnad mellan Lutathera och Afinitor vid olika prisnivåer för Lutathera.



En kostnadsskillnad större än noll indikerar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad jämfört med Afinitor. En kostnadsskillnad lägre än noll indikerar således att Lutathera är en kostnadsbesparande behandling jämfört med Afinitor.

3.2.2 TLV:s resultat vid P-NET

Även i kostnadsminimeringsanalyserna vid P-NET används företagets hälsoekonomiska modell under antagandet om jämförbar behandlingseffekt. I dessa analyser antas både Lutatheras och Sutents behandlingseffekt vara jämförbar med Afinitors effekt vid P-NET. Kostnaderna i respektive arm baseras således på den estimerade överlevnaden i Afinitorarmen vid P-NET.

Eftersom TLV bedömer att sannolikheten av tilläggsbehandling med Sandostatin LAR 30 mg är lika stor vid behandling med Lutathera, Afinitor och Sutent, genomförs inga analyser av kombinationsbehandling då kostnaderna för tilläggsbehandling tar ut varandra.

Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsminimeringsanalyser:

- Effekten av Lutathera och Sutent antas vara jämförbar med effekten av Afinitor.
- Analyserna baseras på doseringen jämfört med fulldos från respektive studie, Lutathera 86,4 procent, Afinitor 79,4 procent och Sutent 91,3 procent.
- Behandling med Afinitor och Sutent pågår till progression
- Samtliga behandlingar ges som monoterapi.

Lutathera jämfört mot Afinitor

Tabell 16. Kostnadsminimeringsanalys Lutathera jämfört mot Afinitor.

	Lutathera	Afinitor	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	676 440 kr	757 983 kr	-81 543 kr
Administreringskostnader	88 795 kr	2 393 kr	86 402 kr
Övriga sjukvårdskostnader	448 844 kr	615 659 kr	-166 815 kr
Totala kostnader	1 214 079 kr	1 376 035 kr	**-161 956 kr**

Enligt resultatet ovan har Lutathera en lägre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av P-NET. I analysen antas att patienter behandlas med Afinitor i enlighet med en extrapolerad PFS-kurva som följer hur länge patienter står på behandling. Exempelvis står i modellen cirka 50 procent på behandling vid 25 månader. Efter diskussion med TLV:s kliniska expert bedömer TLV att andelen progressionsfria patienter vid tidpunkten troligen överskattats. Som tidigare diskuterats i avsnitt 2.2.1 bedömer TLV det även troligt att en viss andel patienter avbryter behandlingen innan progression inträffar.

Antas det att samtliga patienter avbryter behandling med Afinitor vid en viss tidpunkt (stoppregel) kommer behandlingskostnaderna för läkemedlet att minska. Vid ett antagande om att alla patienter avbryter behandling vid 30 månader förefaller inte Lutathera vara kostnadsbesparande i jämförelsen. Detta redovisas i TLV:s känslighetsanalyser nedan.

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser av jämförelsen mellan Lutathera och Afinitor.

	Totala kostnader Lutathera	Totala kostnader Afinitor	Ökning/minskning
Dos enligt SPC:n för både Lutathera och Afinitor	1 319 305 kr	1 572 691 kr	-253 386 kr
Behandling med Afinitor i max 31 månader	1 214 079 kr	1 220 763 kr	-6 684 kr
Behandling med Afinitor i max 30 månader	1 214 079 kr	1 210 142 kr	3 937 kr

Lutathera jämfört mot Sutent

Tabell 18. Kostnadsminimeringsanalys Lutathera jämfört mot Sutent.

	Lutathera	Sutent	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	676 440 kr	887 245 kr	-210 805 kr
Administreringskostnader	88 795 kr	2 393 kr	86 402 kr
Övriga sjukvårdskostnader	448 844 kr	586 583 kr	-137 739 kr
Totala kostnader	1 214 079 kr	1 476 221 kr	**-262 142 kr**

Enligt resultatet ovan har Lutathera en lägre total behandlingskostnad än Sutent vid behandling av P-NET. I analysen antas att patienter behandlas med Sutent i enlighet med en extrapolerad PFS-kurva som följer hur länge patienter står på behandling. Enligt modellen står cirka 50 procent av patienterna på behandling vid 25 månader. Efter diskussion med TLV:s kliniska expert bedömer TLV även i denna jämförelse att andelen progressionsfria vid tidpunkten troligt överskattats. I tillägg bedömer TLV det vara troligt att en andel patienter avbryter behandling innan progression inträffar.

Antas det att samtliga patienter avbryter behandling vid en viss tidpunkt (stoppregel) kommer behandlingskostnaderna för Sutent att minska. Vid ett antagande om att alla patienter avbryter behandling vid 25 månader förefaller inte Lutathera vara kostnadsbesparande i jämförelsen. Detta redovisas i TLV:s känslighetsanalyser nedan.

Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser av jämförelsen mellan Lutathera och Sutent.

	Totala kostnader Lutathera	Totala kostnader Sutent	Ökning/minskning
Dos enligt SPC:n för både Lutathera och Sutent	1 319 305 kr	1 560 767	-241 462 kr
Behandling med Sutent i max 26 månader	1 214 079 kr	1 225 440 kr	-11 361 kr
Behandling med Sutent i max 25 månader	1 214 079 kr	1 209 421 kr	4 658 kr

Sammantagen diskussion av resultaten i kostnadsminimeringsanalyserna:
Trots att TLV antar en jämförbar effekt mellan behandlingsalternativen förknippas resultaten med viss osäkerhet eftersom den estimerade överlevnaden (vid GI-NET och P-NET) baseras på resultaten i företagets indirekta jämförelse.

Kostnadsminimeringsanalyserna visar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Däremot indikerar resultaten att Lutathera har en lägre total behandlingskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av P-NET.

Företagets hälsoekonomiska modell estimerar en generellt högre progressionsfri överlevnad vid P-NET jämfört med GI-NET (modellerad medianöverlevnad är vid GI-NET 14 månader och vid P-NET 25 månader). Eftersom behandling med Afinitor och Sutent antas pågå till progression har tiden spenderad i det progressionsfria stadiet en stor inverkan på resultaten. Detta förklarar också varför Lutathera har en högre total behandlingskostnad jämfört med Afinitor vid GI-NET, men en lägre total behandlingskostnad än både Afinitor och Sutent vid P-NET.

Studien RADIANT-3 vid P-NET visade på en median-PFS av 11 månader vid behandling med Afinitor. Även A6191111-studien med Sutent vid P-NET visade en median-PFS på 11 månader. Efter diskussion med TLV:s kliniska expert bedömer TLV att den modellerade progressionsfria överlevnaden vid P-NET troligen överskattats.

3.2.3 Osäkerhet i resultaten

Sammantaget är osäkerheterna i företagets hälsoekonomiska modell mycket höga.

Vad gäller den direkta jämförelsen mellan Lutathera och högdos Sandostatin LAR finns osäkerheter främst gällande behandlingens effekt över tid. TLV ser även osäkerheter gällande dosjustering samt hälsorelaterad livskvalitet. På grund av osäkerheterna presenterar TLV kostnaden per vunnet QALY som ett spann.

De indirekta jämförelserna där Lutathera jämförs med Afinitor samt Sutent är förknippade med mycket höga osäkerheter. Samtliga resultat från den indirekta jämförelsen är statistiskt icke-signifikanta samt har vida konfidensintervall. Företaget påpekar också att resultaten i den indirekta jämförelsen är förknippade med höga osäkerheter och bör tolkas med försiktighet. TLV bedömer att en effektskillnad av Lutathera inte bevisats mot Afinitor och Sutent och har därför genomfört kostnadsminimeringsanalyser för dessa jämförelser. I kostnadsminimeringsanalyserna återfinns osäkerheterna främst i behandlingsduration av Afinitor och Sutent samt i dosjustering av respektive läkemedel.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-] patienter är aktuella för behandling med Lutathera. Siffran återspeglar det totala antalet patienter, det vill säga både patienter med GI-NET och P-NET. Företaget menar att de flesta patienterna aktuella för Lutathera i dagsläget behandlas med Afinitor.

I tabell 19 presenteras företagets uppskattning av antalet patienter som kommer behandlas med Afinitor och Lutathera. Företaget påpekar dock osäkerheterna kring uppskattningen av antalet patienter som kan komma att behandlas med Lutathera.

Tabell 20. Företagets uppskattning av patienter som kommer behandlas med Afinitor och Lutathera.

Behandling	2018	2019	2020	2021	2022
Lutathera	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]
Afinitor	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]
Totalt antal aktuella patienter	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]

Det uppskattade patientantalet förefaller rimligt avseende årligen nyinsjuknande fall. Exakt antal patienter aktuella för Lutathera kan däremot inte bedömas då företagets uppskattningar inte inkluderar redan insjuknade patienter vilka uppskattas till cirka 3 500 personer i Sverige. TLV:s kliniska expert menar dock att det uppdämda behovet sannolikt inte är särskilt stort då en stor andel av de redan insjuknade patienterna behandlats med ex-tempore av Lutetium (^{177}Lu)oxodotreotid.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget genomför kostnadsnyttoanalyser där Lutathera jämförs med samtliga behandlingsalternativ. I företagets grundscenario beräknas kostnaden per vunnet QALY till 360 000 kronor när Lutathera jämförs med högdos Sandostatin LAR och till 390 000 kronor vid en jämförelse med Afinitor vid GI-NET. När Lutathera jämförs med Afinitor och Sutent för behandling av P-NET uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 20 000 respektive 780 000 kronor[28].

Enligt TLV:s bedömning har en effektfördel endast visats för Lutathera (som kombinationsbehandling med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR (60 mg) vid GI-NET. TLV genomför därför en kostnadsnyttoanalys för denna jämförelse. I jämförelserna med

[28] Enligt företagets analyser har Sutent en något bättre effekt men en högre total behandlingskostnad än Lutathera. Resultatet visar således en omvänd analys och återspeglar kostnaden per vunnet QALY för Sutent jämfört med Lutathera. En högre kostnad per vunnet QALY är i denna analys till Lutatheras fördel.

Afinitor och Sutent visas istället resultaten av kostnadsminimeringsanalyser som utgår från jämförbar effekt (med estimerad överlevnad i Afinitorarmen som referens) mellan Lutathera, Afinitor och Sutent.

Läkemedelskostnaden för Lutathera uppkommer enbart under det första året och uppgår till 800 000 kronor. Årskostnaden för behandling med högdos Sandostatin LAR är cirka 290 000 kronor. Afinitor kostar cirka 460 000 kronor per år och Sutent cirka 470 000 kronor.

TLV:s bedömning utifrån nuvarande tillgänglig dokumentation är att kombinationsbehandling med Lutathera vid GI-NET innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 800 000 till 1 400 000 kronor jämfört med högdos Sandostatin LAR.

TLV:s kostnadsminimeringsanalyser visar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Däremot indikerar resultaten att Lutathera har en lägre total behandlingskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av patienter med P-NET.

Företagets hälsoekonomiska modell estimerar en högre progressionsfri överlevnad vid P-NET jämfört med GI-NET. Eftersom behandling med Afinitor och Sutent antas pågå till progression har tiden spenderad i det progressionsfria stadiet en stor inverkan på resultaten. Detta förklarar också varför Lutathera har en högre total behandlingskostnad jämfört med Afinitor vid GI-NET, men en lägre total behandlingskostnad än både Afinitor och Sutent vid P-NET.

Enligt TLV:s bedömning är det sannolikt att den modellerade progressionsfria överlevnaden vid P-NET överskattats. Känslighetsanalyserna av jämförelserna visar att behandlingsduration av Afinitor respektive Sutent har en stor inverkan på resultaten. Antas en kortare behandlingslängd (stoppregel) med Afinitor och Sutent, i form av att samtliga progressionsfria patienter avbryter behandling vid 30 respektive 25 månader framstår Lutathera inte längre som en kostnadsbesparande behandling vid P-NET.

Sammantaget är osäkerheterna i resultaten mycket höga. Osäkerheterna återfinns främst i Lutatheras effekt över tid. Ytterligare osäkerheter återfinns i dosjustering, hälsorelaterad livskvalitet samt behandlingsduration av Afinitor och Sutent. TLV:s analyser visar att dessa parametrar har en betydande inverkan på resultaten.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i Storbritannien anser inte Lutathera vara en kostnadseffektiv behandling[29]. I utvärdering från 2017 belyses främst osäkerheterna gällande de indirekta jämförelserna som gjorts. NICE bedömer att kostnaden per vunnet QALY är högre än vad som i likvärdiga fall anses acceptabelt.

Rekommendation från Nice är endast ett utkast, den slutliga rekommendationen förväntas i slutet av Juli 2018.

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.

[29] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10167/documents/appraisal-consultation-document