

Underlag för beslut i landstingen

Tecentriq (atezolizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC)

Datum för expediering av underlag: 2019-12-11

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Agneta Karlsson
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hanna Zirath (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

Vetenskapligt råd: Roger Henriksson, professor, överläkare, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Roche AB

Diarienummer: 2440/2019

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingsskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Utvärderad indikation: Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

- Småcellig lungcancer (SCLC) utgör en mindre vanlig form av lungcancer, motsvarande ungefär 15 procent av det totala antalet lungcancerpatienter. Småcellig lungcancer är en aggressiv typ av lungcancer som ofta har en mer utbredd spridning i kroppen när den upptäcks.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är karboplatin i kombination med etoposid.
- Det kliniska underlaget bygger på den registreringsgrundande fas I/III-studien IM-power133 (placebokontrollerad och dubbelblind) där säkerhet och effekt av Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid har utvärderats hos patienter med utbredd SCLC som inte tidigare fått behandling med kemoterapi.
- Studieresultat visade en liten men statistiskt signifikant förbättring i total överlevnad (OS) för Tecentriq-armen jämfört med kontrollarmen (median OS på 12,3 månader vs. 10,3 månader (HR: 0,70, 95% KI: 0,54-0,91). Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 5,2 månader vs 4,3 månader (HR: 0,77, 95% KI: 0,62-0,96).
- TLV bedömer i enlighet med den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner att effekten av Tecentriq hos patienter med utbredd SCLC är måttlig (ca 2 månaders nettovinst avseende OS och ca 1 månad avseende PFS).
- Tecentriq har ett avtalat pris som inte är tillgängligt för TLV då det omfattas av sekretess. I detta underlag anges därför genomgående företagets pris för Tecentriq.
- Priset för Tecentriq som används i den hälsoekonomiska modellen är cirka 43 000 kronor per dos. Läkemedelskostnaden för Tecentriq som tillägg till karboplatin i kombination med etoposid är cirka 63 000 kronor i månaden. Kombinationen karboplatin och etoposid kostar cirka 3 600 kronor per månad.
- TLV uppskattar att patienter i genomsnitt vinner 0,22 kvalitetsjusterade levnadsår.
- Kostnaden per vunnet QALY för Tecentriq som tilläggsbehandling till karboplatin i kombination med etoposid bedöms vara cirka 2 260 000 kronor jämfört med enbart karboplatin i kombination med etoposid.
- TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Att osäkerheten är mycket hög beror till stor del på den låga QALY-vinst som uppskattas. Detta gör att kostnadsskillnader mellan de två behandlingarna får en stor inverkan på kostnaden per vunnet QALY, vilket ökar osäkerheten i analysen. De variabler som har stor påverkan på kostnaden per QALY och samtidigt är förknippade med hög osäkerhet är främst tidpunkt för start av extrapolering, val av extrapoleringsfunktion, antaganden kring bibehållen effektfördel, val av nyttovikter samt stoppregel för behandlingen.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Tecentriq.....	1
2.1	Småcellig lungcancer	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Effektmått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	19
4.1	Företagets grundscenario.....	19
4.2	TLV:s grundscenario.....	20
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten	23
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	24
6	Den etiska plattformen.....	24

1 Bakgrund

TLV har tidigare utvärderat Tecentriq inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget för fyra olika indikationer;

-i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp.

-som monoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt.

-behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare behandling med kemoterapi.

-i kombination med nab-paklitaxel för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

2 Medicinskt underlag Tecentriq

2.1 Småcellig lungcancer

Varje år drabbas cirka 4000 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudgrupper av lungcancer: småcellig (small cell lung cancer, SCLC) och icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer, NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av alla lungcancerfall, medan SCLC är mindre vanlig (ungefär 15 procent av fallen)¹.

SCLC växer fort och har ofta en mer utbredd spridning i kroppen när den upptäcks. Vid SCLC ger man i första hand läkemedelsbehandling med cytostatika. Beroende på eventuell spridning kan det också vara aktuellt att kombinera läkemedelsbehandling med strålbehandling. Vid SCLC är det sällan aktuellt med operation².

SCLC har tidigare stadiindelats i begränsad sjukdom (limited disease, LD) och utbredd sjukdom (extensive disease, ED) vilket varit utgångspunkt för planeringen av behandling vid SCLC. I den senaste revisionen av TNM-klassifikationen (2010) av lungcancer rekommenderas dock att man använder samma TNM-klassifikationssystem vid SCLC som vid NSCLC. Begränsad sjukdom motsvaras i princip av stadium I-III, medan utbredd sjukdom motsvaras av stadium IV³.

2.2 Läkemedlet

Tecentriq innehåller den aktiva substansen atezolizumab. Läkemedlet fick marknadsgodkännande från den europeiska kommissionen den 21 september 2017. Indikation för utbredd SCLC fick marknadsgodkännande den 3 september 2019.

¹ Nationellt vårdprogram Lungcancer 2019-04-03 version 3.0.

² Lungcancer- stöd för dig som har lungcancer och för dina närstående. Rekommendationer ur Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

³ Internetmedicin.se.

2.2.1 Indikation

Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

2.2.2 Verkningsmekanism

Tecentriq (atezolizumab) är en antikropp riktad mot programmerad celledödlighet-1 (PD-L1), som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. PD-L1 kan bidra till hämning av immunsvaret i tumörens mikromiljö. När PD-L1 binder till receptorerna PD-1 och B7.1 som finns på T-celler och antigenpresenterande celler, hämmas cytotoxisk T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion. När atezolizumab binder till PD-L1 blockeras interaktionen mellan PD-L1 och PD-1 och B7.1. Genom att atezolizumab blockerar denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva, vilket därigenom ökar immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

2.2.3 Dosering/administrering

Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid:

Under induktionsfasen är den rekommenderade dosen av Tecentriq 1200 mg administrerat som intravenös infusion följt av karboplatin, och sedan etoposid administrerat genom intravenös infusion på dag 1. Etoposid administreras också som intravenös infusion på dag 2 och 3. Denna behandlingsregim administreras var tredje vecka i fyra cykler.

Induktionsfasen följs av en underhållsfas utan kemoterapi då 1200 mg Tecentriq administreras som intravenös infusion var tredje vecka.

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

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Regionala cancercentrum i samverkan (RCC):s aktuella vårdprogram för lungcancer⁴.

Kemoterapi är grundläggande behandlingsprincip för alla patienter med SCLC som inte är terminala. Till skillnad från icke småcellig cancer är dåligt PS⁵ (3-4) inte en kontraindikation mot kemoterapi men riskerna för biverkningar är större och doserna av cytostatika bör reduceras vid dåligt PS. Kemoterapi ökar medianöverlevnaden från 6-8 veckor till 8-10 månader vid spridd sjukdom. Tumörregressen är ofta snabb och dramatisk. Trots detta är risken för senare recidiv stor. I en äldre analys av 1714 patienter med utbredd SCLC som ingick i 9 konsekutiva terapistudier var femårsöverlevnaden endast 2 procent.

Cytostatikabehandling av SCLC (utbredd sjukdom):

Standardbehandling är cis- eller karboplatin + etoposid, 4 cykler. Vid småcellig lungcancer finns ingen påvisad skillnad mellan cisplatin och karboplatin i behandlingseffekt men antalet randomiserade studier är få. Etopofos kan användas istället för etoposid vid intravenös behandling. Etopofos är en ester som genom defosforylering omvandlas till etoposid när läkemedlet ges intravenöst. Vätskemängden är mindre och infusionstiden kan kortas ned.

Vid spridd sjukdom har fyra randomiserade studier jämfört behandling med irinotekan och etoposid i kombination med cis- eller karboplatin. Två av dessa, en japansk och en norsk-

⁴ Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21.

⁵ Funktionsstatus.

svensk, har visat förlängd överlevnad med irinotekan medan två andra studier har visat likartade överlevnadskurvor. Ingen studie talar för att irinotekan skulle vara ett sämre alternativ än etoposid. Med stöd av den i Norge och Sverige utförda IRIS-studien och en aktuell metaanalys som bekräftar en överlevnadsvinst med irinotekan rekommenderas i vårdprogrammet i första hand irinotekan (175 mg/m² i.v. var tredje vecka) i kombination med karboplatin (AUC = 5)⁶ vid spridd SCLC.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att karboplatin i kombination med etoposid utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Tecentriq.

Företaget påpekar att det i det svenska nationella vårdprogrammet för lungcancer framgår att cis- eller karboplatin + irinotekan rekommenderas i första hand vid spridd SCLC. Företaget menar dock att karboplatin i kombination med etoposid är den vanligaste behandlingen i klinisk praxis. Som stöd för detta hänvisar företaget till ett utdrag från årsrapporten från nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015⁷ som visar att kombinationen etoposid + karboplatin är den överlägset mest använda kombinationen vid första linjens behandling av SCLC stadium IV. Företaget hänvisar även till en marknadsundersökning som utförts av SIFO på uppdrag av företaget under maj och juni 2018⁸, där syftet bland annat var att öka kunskapen om uppfattningen av Tecentriq inom NSCLC. Marknadsundersökningen bestod av 20 telefonintervjuer med 12 lungspecialister på 7 universitetssjukhus och 8 lungspecialister på 6 regionsjukhus. Marknadsundersökningen täckte även behandlingsmönster inom SCLC. På frågan "Vilka onkologiska behandlingar ordinerar du vanligen som första linjens behandling till patienter med avancerad och/eller spridd småcellig lungcancer?", svarade de allra flesta lungspecialisterna enligt företaget karboplatin + etoposid.

TLV har tillfrågat TLV:s kliniska expert samt varit i kontakt med en lungcancerklinik angående vilken behandling som är vanligast förekommande vid första linjens behandling av SCLC stadium IV, och har fått svaret att karboplatin i kombination med etoposid, på riksnivå, är den vanligaste behandlingen. Även kombinationen karbopatin + irinotekan förekommer, men i betydligt mindre utsträckning. TLV instämmer därför med företagets bedömning att karboplatin i kombination med etoposid utgör det huvudsakliga jämförelsealternativet till Tecentriq. TLV anser dock att även karbopatin + irinotekan kan betraktas som ett relevant alternativt jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att karboplatin i kombination med etoposid utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Tecentriq. Även kombinationen karbopatin + irinotekan används i klinisk praxis i Sverige, om än i betydligt mindre utsträckning. Eftersom även kombinationsbehandlingen karbopatin + irinotekan kan betraktas som ett relevant jämförelsealternativ inkluderar TLV en känslighetsanalys för denna behandling i TLV:s hälsoekonomiska analys.

⁶ AUC: Area under the curve (arean under plasmakoncentrationskurvan) är ett mått på läkemedelsexponering, och beror bl a på dos, absorption, metabolism och clearance.

⁷ R. C. U. Örebro, "Årsrapport från Nationella lungcancerregistret (NLCR) 2015," 2015, Available: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-ochlungsack/kvalitetsregister/rapport/nlcr_tappott_tom2015_korr170111.pdf

⁸ KantarSifoNavigare, "Message Recall & Positionering Immunotherapy - NSCLC Lung Specialists (targets)," 2018.

2.3.3 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 kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

I följande avsnitt där klinisk effekt och säkerhet beskrivs anges endast läkemedlens substansnamn.

I följande avsnitt är delar av nedanstående text hämtad i sin helhet från produktresumén för Tecentriq⁹.

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid vid SCLC har utvärderats i fas I/III-studien IMpower133, vilken ligger till grund för det europeiska marknadsgodskännandet.

Metod

IMpower133 (GO30081) är en fas I/III, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie hos patienter med utbredd SCLC som inte tidigare fått behandling med kemoterapi, i kombination med karboplatin och etoposid.

Patienter exkluderades om de hade symtomatiska eller obehandlade CNS-metastaser, anamnes¹⁰ på autoimmun sjukdom, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, eller administrerats med systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 1 vecka före randomisering.

Totalt 403 patienter inkluderades och randomiserades (1:1) till att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i tabell 1 nedan. Randomiseringen stratifierades genom kön, ECOG-performance status och förekomst av hjärnmetastaser.

Tabell 1. Intravenös behandlingsregim (IMpower133)¹¹

Behandlingsregim	Induktionsbehandling (Fyra 21-dagarscykler)	Underhållsbehandling (21-dagarscykler)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^a Atezolizumab administrerades fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren.

^b Karboplatin och etoposid administrerades fram till slutförande av 4 cykler, eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffade först.

^c Etoposid administrerades på dag 1, 2 och 3 i varje cykel.

Effektmått

Primärt effektmått i studien var total överlevnad (overall survival, OS) i ITT populationen definierat som tid från randomisering fram till död oavsett orsak, samt prövarbedömd progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) i ITT populationen definierat som

⁹ SPC Tecentriq. Fass.se.

¹⁰ Anamnes: en sammanställning av information av vikt för diagnostik och patientvård.

¹¹ SPC Tecentriq. Fass.se.

tid från randomisering fram till sjukdomsprogression (enligt RESIST 1.1) eller död oavsett orsak.

Viktiga sekundära effektmått var prövarbedömd objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) enligt RESIST 1.1, samt responsens varaktighet (DOR).

Explorativa effektmått innefattade effekt kopplat till mutationsbörda (analyserat med blodprov) samt biomarköranalys av bland annat PD-L1-status (analyserat med tumörprov)¹².

Tumörbedömning utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, dag 1 och sedan var 9:e vecka därefter. Patienter som uppfyllde fastställda kriterier och som godkände behandling efter sjukdomsprogression fick tumörbedömningar utförda var 6:e vecka tills behandlingen sattes ut.

Patienter tilläts fortsätta behandling i studien även efter tumörprogression om det fanns bevisad klinisk nytta enligt läkarens bedömning.

Resultat

Uppföljningstid

Vid tiden för den primära analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 13,9 månader i median. Vid tiden för den finala analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 22,9 månader i median.

Behandlingslängd

Av de patienter som utvärderades avseende säkerhet, n=198 i atezolizumab-gruppen respektive n=196 i placebogruppern, var median behandlingslängd med atezolizumab 4,7 månader (spridning 0-21) och antalet doser i median var 7 (spridning 1-30). Antalet doser med kemoterapi var samma i de två studiearmarna (4 doser karboplatin i median samt 12 doser etoposid i median)¹³.

I underhållsbehandlingsfasen med atezolizumab erhöll 32,9 procent av patienterna 1-2 doser, 23,9 procent erhöll 3-4 doser, 9 procent erhöll 5-6 doser, och 34,2 procent erhöll ≥ 7 doser¹⁴.

Bakgrundskaraktistika

Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktistika hos studiepopulationen vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Bakgrundskaraktistika presenteras i tabell 2.

¹² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. Tecentriq (atezolizumab) . Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. 25 July 2019.

¹³ L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. NEJM, September 25, 2018.

¹⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. Tecentriq (atezolizumab) . Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. 25 July 2019.

Tabell 2. Bakgrundskarakteristika i studien IMpower133¹⁵.

Table 1. Baseline Characteristics of All Enrolled Patients (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Atezolizumab Group (N = 201)	Placebo Group (N = 202)
Median age (range) — yr	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
<65 yr	111 (55.2)	106 (52.5)
≥65 yr	90 (44.8)	96 (47.5)
Male sex — no. (%) [†]	129 (64.2)	132 (65.3)
ECOG performance-status score — no. (%) ^{†‡}		
0	73 (36.3)	67 (33.2)
1	128 (63.7)	135 (66.8)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	9 (4.5)	3 (1.5)
Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
Brain metastasis at enrollment — no. (%) [†]	17 (8.5)	18 (8.9)
Blood-based tumor mutational burden — no./total no. (%) [§]		
<10 mutations/Mb	71/173 (41.0)	68/178 (38.2)
≥10 mutations/Mb	102/173 (59.0)	110/178 (61.8)
<16 mutations/Mb	133/173 (76.9)	138/178 (77.5)
≥16 mutations/Mb	40/173 (23.1)	40/178 (22.5)
Median sum of longest diameter of target lesions at baseline (range)	113.0 (12.0–325.0)	105.5 (15.0–353.0)
Previous anticancer treatments — no. (%)		
Chemotherapy or nonanthracycline [¶]	8 (4.0)	12 (5.9)
Radiotherapy	25 (12.4)	28 (13.9)
Cancer-related surgery	33 (16.4)	25 (12.4)

Effektresultat

En statistiskt signifikant förbättring i OS observerades med atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid jämfört med kontrollarmen (HR: 0,70, 95 % KI:0,54–0,91; median OS var 12,3 månader vs. 10,3 månader). I den finala explorativa analysen av OS med längre uppföljningstid (median: 22,9 månader) var median OS för båda armarna oförändrad relativt till den primära interimanalysen för OS.

Resultaten för den primära analysen för PFS, ORR och DOR samt den finala explorativa analysen av OS sammanfattas i tabell 3.

¹⁵ L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. NEJM, September 25, 2018.

Tabell 3. Effektnytt i studien IMpower133

Huvudsakliga effektmått	Arm A (atezolizumab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Primära effektmått		
OS-analys*	n=201	n=202
Antal dödsfall (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Mediantid till händelser (månader)	12,3	10,3
95 % KI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Stratifierad hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-värde	0,0154***	
12 månaders OS (%)	51,9	39,0
PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Antal händelser (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Medianduration för PFS (månader)	5,2	4,3
95 % KI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Stratifierad hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-värde	0,0170	
6 månaders PFS (%)	30,9	22,4
12 månaders PFS (%)	12,6	5,4
Andra effektmått		
ORR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Antal patienter som svarade på behandlingen (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % KI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Antal patienter med komplett respons (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Antal patienter med partiell respons (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
DOR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)** ^	n=121	n=130
Median i månader	4,2	3,9
95 % KI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS=progressionsfri överlevnad; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.;

KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate);

DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival)

‡ Stratifierad för kön och ECOG performance status

* Final explorativ analys av OS vid klinisk cut-off 24 januari 2019

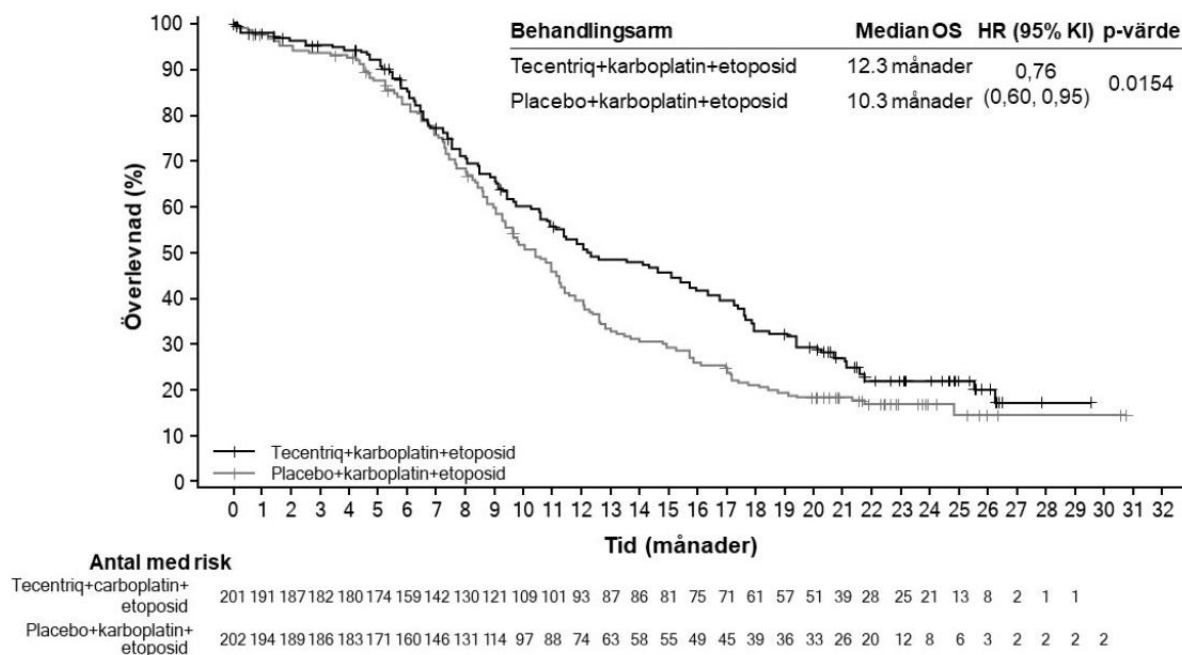
** PFS-, ORR- och DOR-analys vid klinisk cut-off 24 april 2018

*** Endast för beskrivande ändamål

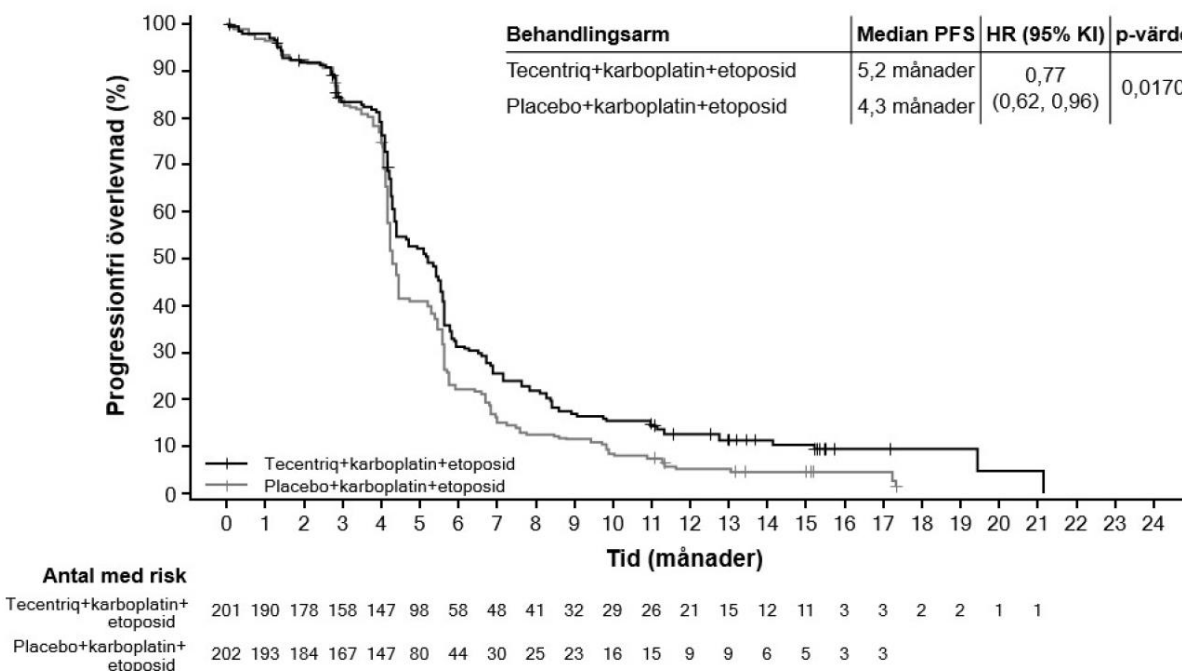
^ Konfirmerad ORR och DOR är explorativa effektmått

Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS presenteras i figur 1 och 2.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva av total överlevnad (ITT-populationen) i IMpower133-studien (22,9 månaders uppföljning i median).



Figur 2. Kaplan-Meier-kurva av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (ITT-populationen) i IMpower133-studien (13,9 månaders uppföljning i median).



Resultat baserat på PD-L1 status

Tumörprover för analys av PD-L1-uttryck erhöles från 168 patienter (42 procent av ITT-populationen), 93 i placeboarmen och 75 i atezolizumab-armen. PD-L1 positiva prover, definierat som ≥ 1 procent av tumörcellerna, var 55 procent i placeboarmen och 56 procent i atezolizumab-armen.

I PD-L1 positiva patienter (n=93), var median OS 10.6 månader i atezolizumab-armen och 11.1 månader i placeboarmen (HR: 0,901; 95% KI: 0,557-1,459). I PD-L1 negativa patienter (n=75), var median OS 10.5 månader i atezolizumab-armen och 8.8 månader i placeboarmen (HR: 0,570; 95% KI: 0,345-0,941).

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerhetsprofilen för atezolizumab som monoterapi är baserad på poolade data från 3178 patienter med olika tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (≥ 10 procent) var trötthet (35,9 procent), minskad aptit (25,5 procent), illamående (23,5 procent), hosta (20,8 procent), dyspné (20,5 procent), pyrexia (20,1 procent), diarré (19,7 procent), utslag (19,5 procent), ryggsmärta (15,3 procent), kräkning (15,0 procent), asteni (14,5 procent), artralgi (13,9 procent), muskuloskeletal smärta (13,0 procent), pruritus (12,6 procent) och urinvägsinfektion (11,6 procent).

Säkerhetsprofilen för atezolizumab givet i kombination med andra läkemedel, har utvärderats hos 2759 patienter med multipla tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (> 20 procent) var illamående (37,4 procent), trötthet (36,4 procent), neutropeni (33,7 procent), anemi (33,2 procent), diarré (29,5 procent), utslag (28,5 procent), förstoppning (27,0 procent), perifera neuropati (26,8 procent), minskad aptit (24,6 procent), trombocytopeni (21,2 procent) och hosta (20,1 procent).

Inga skillnader gällande säkerhet rapporterades för atezolizumab i IMpower133-studien jämfört med tidigare studier.

Slutsatser i EMA:s utvärdering av Tecentriq vid utbredd SCLC

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA anser att de huvudsakliga svagheter med IMpower133-studien innefattar att det inte går att dra några slutsatser angående nyttan av underhållsbehandling med Tecentriq jämfört med endast induktionsfasen, samt att man endast lyckats erhålla tumörprover för retrospektiva biomarköranalyser från färre än hälften av patienterna i ITT-populationen.

EMA bedömer att det primära effektmåttet för OS har uppnåtts (12,3 månader i median för Tecentriq-armen vs 10,3 månader i median för placebo-armen) samt att resultatet för OS i placeboarmen motsvarar vad som kan förväntas enligt de flesta tidigare studier med behandling av platinum + etoposid.

Resultat för PFS (5,2 månader i median vs 4,3 månader i median) bedöms endast vara marginellt kliniskt relevant. Sekundära effektmått (ORR och DOR) tillförde inget väsentligt stöd för nyttan av att tillföra Tecentriq till behandling med karboplatin + etoposid, enligt EMA. Angående den potentiella nyttan av att fortsätta behandling med Tecentriq efter progression, så är denna inte klarlagd enligt EMA, då endast 3 av de 49 patienter som fortsatte behandling med Tecentriq efter progression fick en (partiell) respons.

Skogsanalys (forest plot) inklusive för bTMB-test (blood tumour mutation burden) gav ingen information om någon särskild subgrupp som kan ha extra nytta av tillägg med Tecentriq. Angående OS-resultat för PD-L1 status, så visade dessa en större OS-vinst i den PD-L1-negativa gruppen (PD-L1 <1 procent) jämfört med den PD-L1 positiva gruppen (PD-L1 ≥ 1 procent), vilket helt saknar biologisk rational. EMA anser därför att det inte går att dra några slutsatser baserat på resultaten.

Data för patienter med hjärnmetastaser (ca 9 procent i båda studiearmarna vid baslinjen) är begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population. I klinisk praxis har ca 15 procent av patienter med utbredd SCLC hjärnmetastaser vid diagnos, enligt EMA.

EMA konkluderar i sitt utredningsprotokoll att den totala netto-OS-vinsten på ca 2 månader respektive ca 1 månad för PFS bör vägas mot de säkerhetsrisker som är förknippade med kombinationsbehandling med immunterapi och kemoterapi.

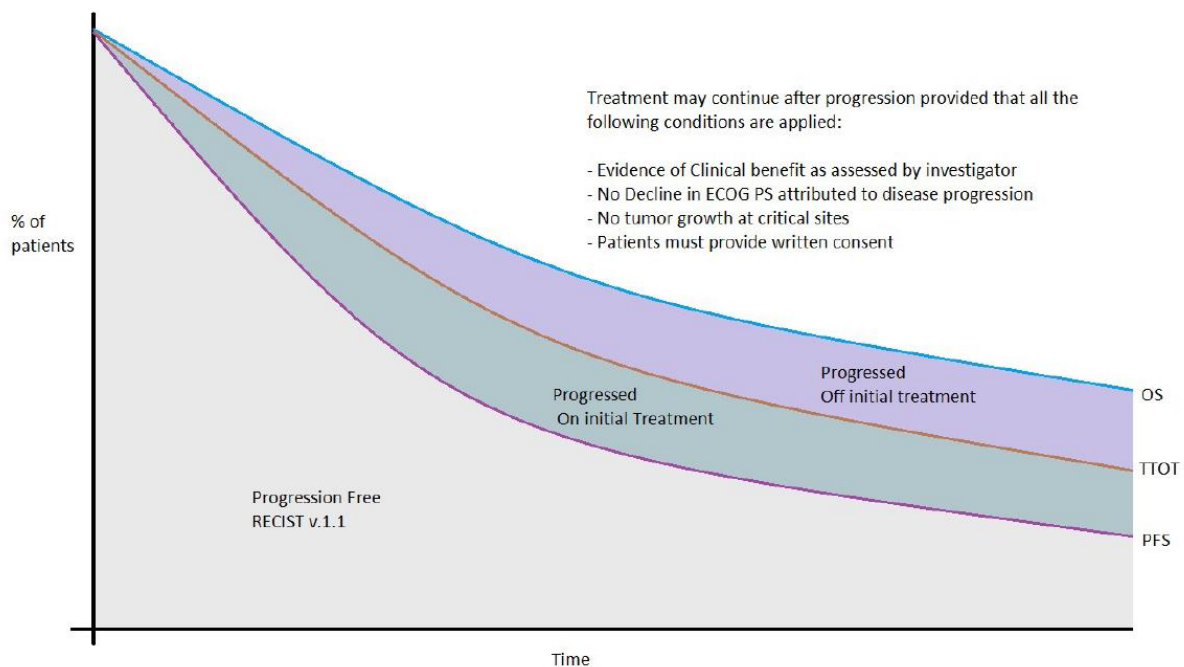
TLV:s bedömning: TLV bedömning, som baseras på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner, är att Tecentriq i kombination med karboplatin + etoposid följt av underhållsbehandling med Tecentriq har visats ge en liten men statistiskt signifikant överlevnadsvinst hos patienter med utbredd SCLC (ca 2 månaders nettovinst avseende OS). Övriga effektmått (PFS, ORR och DOR) tillförde inget väsentligt stöd för nyttan av att tillföra Tecentriq till behandling med karboplatin + etoposid. Den totala effekten av Tecentriq bedöms som måttlig i denna svårt sjuka patientpopulation.

3 Hälsoekonomi

För att kunna uppskatta om kostnaden är rimlig i förhållande till effekten vid behandling med Tecentriq som tilläggsbehandling till en kombination med karboplatin och etoposid (Tecentriq + CE), för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (SCLC), har företaget inkommit med en "partitioned survival model"¹⁶. Jämförelsen baseras på ett scenario där patienter behandlas med Tecentriq + CE under den inledande fasen (induktionsfasen), därefter övergår patienten till Tecentriq i monoterapi (underhållsfasen). Detta jämförs med patienter som får kombinationen karboplatin och etoposid (CE) under den inledande fasen och därefter ingen behandling (placebo).

Företagets modell inkluderar tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (figur 3). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Modellens tidshorisont är 20 år, vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientpopulationen. Kostnader och effekter diskonteras med 3 procent årligen.

Figur 3. Företagets modell



TLV:s diskussion

TLV bedömer att även karboplatin i kombination irinotekan är ett relevant jämförelsealternativ, även om denna kombination används i betydligt mindre utsträckning jämfört med karboplatin + etoposid, se stycke 2.3.2. För denna jämförelse gör TLV en förenklad analys med antagandet att effekten av irinotekan i kombination med karboplatin är jämförbar med kombinationen karboplatin och etoposid samt byter ut kostnaden för etoposid mot kostnaden för irinotekan. Detta har endast en marginell påverkan på kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario (se TLV:s känslighetsanalys i stycke 4.2.2). TLV gör ingen ytterligare analys med karboplatin i kombination med irinotekan som jämförelsealternativ.

¹⁶ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets modell är rimligt uppbyggd.

TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ är främst karboplatin i kombination med etoposid, men att även karboplatin i kombination med irinotekan är ett relevant jämförelsealternativ som dock används i mindre utsträckning. Eftersom skillnaden i kostnaden per vunnet QALY mellan dessa båda jämförelsealternativ är marginell presenteras jämförelsen mot kombinationen med irinotekan endast som en del i TLV:s känslighetsanalys.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Effektdata och nyttovikter hämtas från den kliniska studien IMpower133. Datauttag har gjorts vid två tillfällen: 24 april 2018 (primär analys) och 24 januari 2019 (final analys). Från den primära analysen hämtas data över progressionsfri överlevnad (PFS), tid till avslutad behandling (time to off treatment, TTOT), biverkningar och efterföljande behandlingar. För total överlevnad (OS) används data från den senare analysen. Företaget framför att det senare datauttaget för OS innebär längre uppföljningstid vilket ger bättre möjlighet att uppskatta långtidsöverlevnaden i modellen.

Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar¹⁷ för att modellera PFS, OS och TTOT (TTOT presenteras i stycke 3.2). I val av extrapolering har företaget utvärderat de olika statistiska fördelningarnas visuella och statistiska passform sett till de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten. Företaget har även använt amerikansk registerdata från Flatiron Health¹⁸ för att validera att långtidsöverlevnaden som estimeras är kliniskt rimlig.

Både för extrapolering av PFS och OS har den log-logistiska funktionen bäst statistisk passform (mätt med AIC¹⁹ och BIC²⁰). Eftersom det finns data under relativt lång tid har företaget valt att använda Kaplan-Meier-estimaten under en stor del av analysen. När 20 procent av patienterna i respektive behandlingsarm kvarstår (patienter vid risk) bedömer företaget att analysen baseras på för få patienter för att vara tillförlitligt. Efter denna tidpunkt används en log-logistisk funktion fram till tidshorisontens slut.

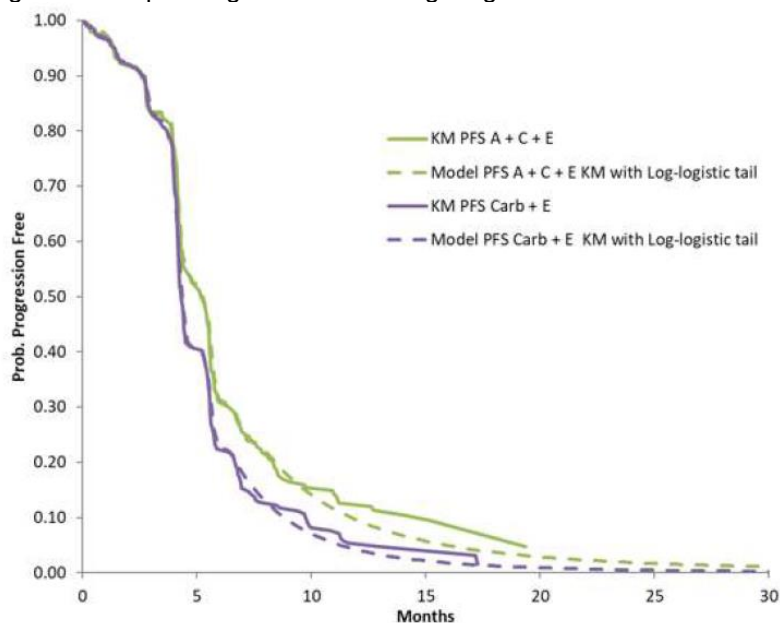
¹⁷ Exponential, Weibull, log-normal, log-logistisk, generaliserad gamma och Gompertz

¹⁸ Flatiron Health¹⁸ inkluderar data från patienter i USA med utbredd SCLC, ECOG 0-1 som behandlats med platinum (cisplatin eller karboplatin) + etoposid.

¹⁹ Akaike information criterion

²⁰ Bayesian information criterion

Figur 4. Extrapolering av PFS i företagets grundscenario



Figur 5. Extrapolering av OS i företagets grundscenario



TLV bedömer att det är en styrka att företagets analys är baserad på en direkt jämförande studie med förhållandevis lång uppföljning i relation till hur länge patienter med SCLC lever. TLV noterar dock att det finns flera osäkerheter i företagets analys. Dessa osäkerheter är framförallt kopplade till val av tidpunkt då extrapoleringen av Kaplan-Meier-estimatet påbörjas, val av extrapoleringsfunktion samt företagets antagande om bibehållen effektfördel för Tecentriq + CE under hela modellens tidshorisont.

Valet av startpunkt för extrapoleringen bestämmer den numerära skillnaden mellan de två behandlingskurvorna vid extrapoleringens början, vilket har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Företagets antagande om startpunkt då 20 procent av patienter är vid risk att progrediera eller dö motsvarar cirka 40 patienter i respektive behandlingsarm. TLV bedömer att 40 patienter fortfarande skulle kunna ge en rimlig uppskattning av behandlingens effekt. I detta fall bedömer TLV att extrapoleringen rimligtvis bör starta innan det är färre än 10 patienter som fortfarande är vid risk i respektive behandlingsarm. Små skillnader i andelen patienter vid risk vid extrapoleringens start har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV presenterar därför känslighetsanalyser för att visa effekten av att justera startpunkten för extrapoleringen.

Utöver osäkerheten att godtyckligt välja startpunkten för extrapoleringen ser TLV att även valet av statistisk fördelning för att extrapolera Kaplan-Meier-estimatet är osäkert. Företagets val av en log-logistisk fördelning innebär att mortalitetsrisken minskar över tid i båda behandlingsarmarna. Detta leder till att en liten andel patienter lever under en mycket lång tid i förhållande till det snabba sjukdomsförloppet. Upp till cirka 40 månader stöds detta antagande av den registerdata från Flatiron Health som företaget presenterar. Dock är data efter 40 månader i Flatiron Health enbart baserat på en patient, vilket gör att svansen som observeras inte blir tillförlitlig. Vidare är Flatiron Health ett amerikanskt register, vilket gör det osäkert att direkt översätta resultatet till svenska förhållanden. Givet dessa osäkerheter bör resultatet från Flatiron Health tolkas med försiktighet. Mellan månaderna 20 - 30 har de flesta patienter i respektive behandlingsarm progredierat, vilket talar emot ett antagande om minskande mortalitetsrisk efter denna tidsperiod. TLV ser det som mycket osäkert att behandling med Tecentriq + CE eller enbart CE skulle innebära en minskande mortalitetsrisk i över 70 månader när i princip alla patienter har progredierat efter 20 - 30 månader.

Företaget antar även att Tecentriq + CE bibehåller en effektfördel gentemot CE under hela modellens tidshorisont (cirka 100 månader). TLV bedömer att det i nuvarande underlag inte finns stöd för att effektfördelen för Tecentriq + CE kvarstår under så lång tid. Då i princip alla patienter har progredierat efter 20 - 30 månader ser TLV det inte som rimligt att anta att Tecentriq + CE ska ha en lägre mortalitetsrisk än CE bortom denna tidpunkt. Patienter som fått efterföljande behandling efter Tecentriq + CE har fått det i ungefär 5 månader längre än patienter som tidigare behandlats med CE. TLV ser det därför som rimligt att anta att effektfördelen avseende OS kan komma att kvarstå i 30 månader. Därefter antas mortalitetsrisken vara samma i de två behandlingsarmarna (HR=1). Detta antagande är behäftat med hög osäkerhet och därför presenteras alternativa scenarion för effektjusteringen i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det är rimligt att använda faktiska Kaplan-Meier-estimat från IMpower133-studien så länge det finns minst 10 patienter kvar vid risk att progrediera respektive att dö. Analysen är väldigt känslig för tidpunkten då extrapoleringen startar, vilket betyder att förändringar i denna variabel får stor effekt på kostnaden per vunnet QALY. Att likt företaget endast använda Kaplan-Meier-estimat fram till att hela 20 procent av patienterna är vid risk att progrediera eller dö, för att sedan från denna tidpunkt extrapolera, anser TLV inte är befogat.

TLV bedömer att företagets antaganden om sjunkande mortalitetsrisk och bibehållen effektfördel efter det att alla patienter progredierat är mycket osäkra. För att hantera en del av denna osäkerhet antar TLV att risken att dö är samma i båda behandlingsarmarna efter 30 månader. TLV visar dock känslighetsanalyser där detta antagande varierar.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den kliniska studien IMpower133 rapporterade patienter sin upplevda hälsorelaterad livskvalitet med hjälp av det generella sjukdomsformuläret, EQ-5D-5L. Svaren har sedan översatts till EQ-5D-3L med algoritmen publicerad av Van Hout et al. 2012²¹ och därefter konverterats till livskvalitetsvikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen av Dolan et al, 1997²².

²¹ Van Hout, B., et al., Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in health, 2012. 15(5): p. 708-715.

²² Dolan 1997. Modeling Valuations for EuroQol Health States. Medical Care Vol 35 No 11. Pp 1095-1108.

Företagets grundscenario tar hänsyn till om patienten är progressionsfri eller har progredierat samt om patienten drabbats av några biverkningar av grad 3 eller över under den progressionsfria perioden. Nyttovikterna i respektive sjukdomsstadie är samma för de båda behandlingsarmarna då företaget har poolat resultaten. Företaget anser att det är relevant att poola nyttovikterna eftersom det inte fanns statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsarmarna.

Företaget har även inkluderat ett scenario där nyttovikterna baseras på om patienten står/inte står på behandling.

Tabell 4. Livskvalitetsvikter

Behandling	Progressionsfritt tillstånd (PFS)*	Progressivt tillstånd (PPS)*	Under behandling	Utan behandling
	Grundscenario		Företagets alternativa scenario	
Tecentriq + CE	[---]	[---]	[---]	[---]
Placebo +CE	[---]	[---]	[---]	[---]

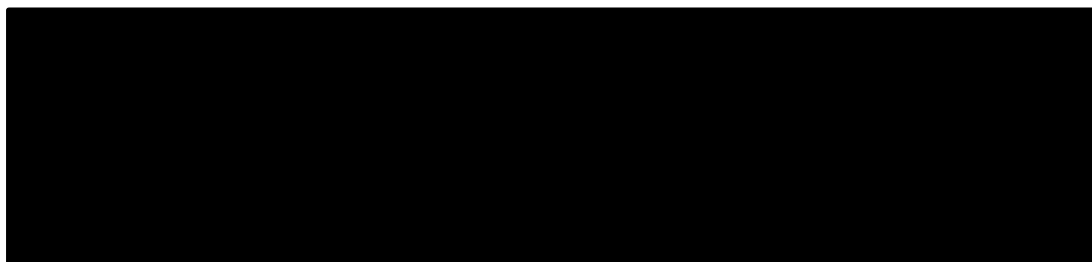
*poolad analys baserade på båda behandlingsarmarna

TLV:s diskussion

TLV bedömer det generellt som en styrka när nyttovikterna är hämtade från den kliniska studien då detta innebär att de baseras på den relevanta patientpopulationen.

Företaget har poolat resultaten för nyttovikterna mellan behandlingsarmarna då det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan dem. TLV noterar dock att det fanns en numerisk skillnad, framförallt i det progressionsfria tillståndet där nyttovikten är något lägre för Tecentriq-armen. Figur 6 nedan visar hur de uppmätta nyttovikterna varierar över tid i respektive behandlingsarm. De sista två mätpunkterna mäter nyttovikterna tre och sex månader efter progression. TLV:s bedömning är att det innebär en osäkerhet att poola data i behandlingsarmarna då detta riskerar att över-/underskatta nyttovikten i respektive behandlingsarm. Eftersom det inte gått att påvisa någon signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna accepterar TLV ändå den poolade analysen.

Figur 6. Variation i nyttovikterna över tid, baserat på IMpower133.



TLV noterar att nyttovikterna för patienter som har progredierat i IMpower133-studien är anmärkningsvärt höga i relation till nyttovikterna för progressionsfria patienter. Enligt TLV:s bedömning har patienter som progredierar med SCLC en betydligt lägre livskvalitet i jämförelse med patienter som står på behandling och fortfarande är progressionsfria. TLV:s bedömning stöds av TLV:s kliniska expert som menar att ”om sjukdomen progredierar ger den mycket symtom med allmän sjukdomskänsla, nedsatt ork och påverkad andning”.

Enligt företaget kan de höga nyttovikterna förklaras av att en inte obetydlig andel patienter i Tecentriq + CE-armen stod kvar på behandling efter progression, vilket sannolikt påverkar patienters livskvalitet på ett positivt sätt. Enligt företaget stod minst 50 procent av patienterna, som fyllde i EQ-5D formulären, fortsatt på behandling vid tidpunkten för den första uppföljningen efter progression. TLV anser att det är osäkert om företagets förklaring är rimlig då EMA gjort bedömningen att den potentiella nyttan av att fortsätta behandling med Tecentriq efter progression inte är klarlagd. Detta då endast 3 av de 49 patienter som fortsatte behandling med Tecentriq efter progression fick en (partiell) respons.

Den kanadensiska organisationen CADTH har i sin utvärdering av Tecentriq bytt ut nyttovikterna som uppmätts i företagets kliniska studie då dessa är betydligt högre i det progredierade tillståndet än vad som rapporterats i en studie av Labbe et al. (2017)²³ som tittat på nyttovikten för kanadensiska patienter med metastaserad SCLC. CADTH:s förklaring är att nyttovikterna kan ha påverkats om det är så att endast de patienter med förhållandevis god funktionsstatus har fyllt i formulären efter progression medan de sjukaste patienterna faller ur uppföljning efter progression, vilket i så fall leder till att nyttovikterna överskattas. TLV bedömer att denna förklaring är rimlig givet det snabba sjukdomsförloppet som är förenat med SCLC. Enligt studien av Labbe et al. (2017) som CADTH refererar till så uppgår nyttovikten för progressionsfria patienter till 0,72 medan patienter som progredierat uppvisar en nyttovikt på 0,52. Patientunderlaget för SCLC är dock litet i studien (n=30). TLV ser inte att det är rimligt att direkt applicera nämnda nyttovikter i denna utredning, dock visar de på en betydande skillnad i livskvalitet mellan patienter före och efter progression vid SCLC.

Företaget har inkluderat ett alternativt scenario där nyttovikterna baseras på om patienter står på behandling eller inte (se tabell 4). Detta tillvägagångssätt är enligt TLV problematiskt då patienter i jämförelsearmen endast får kemoterapibehandling i cirka tre månader och därefter avslutar behandlingen. Patienter som avslutar behandlingen, men som fortfarande är progressionsfria antas då ha samma nyttovikt som patienter som avslutar behandling på grund av progression. TLV:s bedömning är därför att detta alternativa tillvägagångssätt inte bör tillämpas.

Ett tredje alternativ, enligt TLV, är att använda företagets uppmätta nyttovikter för patienter under behandling [---] respektive utan behandling [---] som en proxy för PFS respektive PPS. Denna metod genererar en större skillnad i livskvalitet mellan patienter i PFS och PPS än i företagets grundscenario, och är mer i nivå med vad som har observerats i studier av patienter med icke-småcellig lungcancer. Att använda icke-småcellig lungcancer som referens innebär en osäkerhet då sjukdomsförloppet ser annorlunda ut än för patienter med SCLC. Dock finns det data som tyder på att skillnaden mellan progressionsfritt och progredierat stadie skulle kunna vara ännu större vid SCLC jämfört med NSCLC (Labbe et al. 2017). Givet osäkerheterna med företagets alternativ ser TLV att det är rimligt att använda nyttovikterna för patienter under respektive utan behandling som en proxy för PFS och PPS.

Nyttovikter som baseras på företagets alternativa scenario genererar den lägsta kostnaden per vunnet QALY medan alternativet då nyttovikter för patienter under behandling [---] respektive utan behandling [---] används som en proxy för PFS och PPS genererar den högsta kostnaden per vunnet QALY. TLV anser att samtliga av de tre beskrivna scenarierna är behäftade med hög osäkerhet. TLV bedömer dock att det sistnämnda alternativet med proxy-metoden är det alternativ som bäst stämmer överens med vad som kan förväntas i klinisk praxis. I TLV känslighetsanalys presenteras de övriga två alternativen.

TLV:s bedömning:

TLV ser det som positivt att EQ-5D har använts i företagets kliniska studie IMpower133. TLV bedömer det dock inte vara sannolikt att patienter som progredierar har en livskvalitet i nivå med patienter som är progressionsfria. För att hantera en del av den osäkerhet som finns kring livskvalitet använder TLV nyttovikterna för patienter under respektive utan behandling som en proxy för PFS och PPS. Dessa nyttovikter är i nivå med vad som har observerats i studier av patienter med NSCLC.

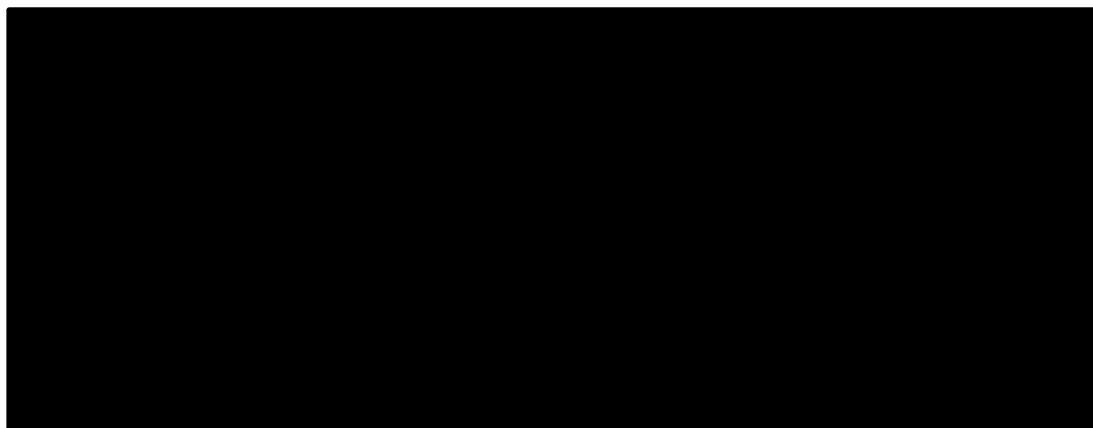
TLV åldersjusterar företagets angivna nyttovikter.

²³ Labbé, Catherine, et al. "Real-world EQ5D health utility scores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy." *Clinical lung cancer* 18.4 (2017): 388-395.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

För att uppskatta TTOT, det vill säga tiden mellan första och sista dos, för patienter behandlade med Tecentriq, så använder företaget Kaplan-Meier-estimat för TTOT fram till att 20 procent av patienterna är vid risk (i detta fall för att avsluta behandling). För extrapolering av TTOT baseras val av funktion på AIC, BIC, samt passning till studiedata och klinisk rimlighet. Av de statistiska fördelningar som testades rankades Gamma-fördelningen högst. Företaget framför att det inte finns någon data tillgänglig i dagsläget för att validera extrapoleringar av TTOT. Efter 104 veckor (2 år) antar företaget att behandlingen med Tecentriq avbryts. Motsvarande extrapolering behöver inte göras i P + CE-armen eftersom alla patienter har avslutat behandlingen innan denna tidpunkt.

Figur 7. Extrapolering av TTOT i företagens grundscenari



TLV:s diskussion

TLV ser att det är rimligt att använda TTOT för att bättre uppskatta den faktiska användningen av Tecentriq + CE än att anta att behandlingens längden överensstämmer med PFS-kurvan. Företaget har under utredningen inkommit med en uppdaterad modell som inkluderar TTOT från det senare datauttaget, 24 januari 2019.

Gällande startpunkten för extrapoleringen av TTOT gör TLV samma bedömning som vid extrapoleringen av PFS och OS, det vill säga att det är tidigt att påbörja extrapoleringen då runt 40 patienter fortfarande är vid risk. TLV ser att det kan vara rimligt att påbörja extrapoleringen när minst 10 patienter fortfarande är vid risk. Valet av startpunkt är förknippat med hög osäkerhet och små förändringar kan ha en stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Enligt TLV:s uppfattning blir behandlingarna med PD1-hämmare allt längre, upp mot ett par år. Enligt produktresumén för Tecentriq²⁴ ska behandling ges så länge klinisk nytta ses eller tills dess att behandlingen inte längre tolereras. TLV ser det som högst osäkert om professionen i klinisk vardag kommer att tillämpa en stoppregel efter 104 veckor med tanke på att det handlar om svårt sjuka patienter med kort förväntad kvarstående överlevnad, vilka bedömts ha klinisk nytta av behandlingen. De flesta patienter har uppskattningsvis avslutat behandlingen vid 104 veckor, dock kan även en liten andel patienter som får behandling under lång tid komma att ha en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV väljer att inte applicera någon stoppregel i sitt grundscenari utan presenterar detta i en känslighetsanalys.

²⁴ Fass.se; <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20160430000118&userType=0&docType=6&scrollPosition=0>

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det rimligt att basera startpunkten för extrapoleringen av TTOT på när minst 10 patienter fortfarande är vid risk. Val av startpunkt är förknippat med hög osäkerhet och alternativa scenarion presenteras i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV väljer att basera sin analys på antagandet att patienter står kvar på behandling i enlighet med extrapoleringen av TTOT då det inte finns någon evidens som stödjer en tidpunkt för när patienter kommer avbryta behandlingen.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Tecentriq har varit föremål för nationella upphandlingar som har resulterat i en sekretessbe- lagd reducering av företagets pris. I detta underlag anges endast företagets pris. I Tabell 5 visas de läkemedelskostnader som används i analysen. Läkemedelskostnaden per månad för Tecentriq är ungefär 63 000 kronor. Läkemedelskostnaden per månad för CE (som finns i båda armarna) är ungefär 3 600 kronor.

Tabell 5. Läkemedelskostnad för Tecentriq och CE

	AUP	Storlek på vial (ml)	Styrka på vial (mg/ml)	Källa
Tecentriq	43 325 kr*	20	60	Roche AB
Karboplatin	529 kr	15	10	TLV.se
Karboplatin	1 426 kr	60	10	TLV.se
Etoposid	209 kr	5	20	Apoteket.se
Etoposid	720 kr	25	20	Apoteket.se

*Företagets pris

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inkluderat en kostnad för intravenös administrering på 4 761 kronor²⁵. Monitoreringskostnader uppgår till 380 kronor per vecka under tiden patienten står på behandling och 775 kronor per vecka efter progression.²⁶ I modellen inkluderas kostnader för biverkningar av grad 3-5 med en observerad incidensskillnad på minst 2 procent mellan armarna.

Baserat på data från IMpower133 har företaget uppskattat kostnader för efterföljande behandlingar som använts efter att patienter progredierat på antingen Tecentriq + CE eller efter P + CE. Kostnaderna för efterföljande behandling presenteras som en engångskostnad. Kostnaden för efterföljande behandling efter Tecentriq + CE är ungefär 24 500 kronor. Motsvarande kostnad för patienter behandlade med placebo + CE är ungefär 14 500 kronor. Skillnaden mellan de två armarna beror huvudsakligen på att patienter i IMpower133 stod längre på den efterföljande behandlingen om de tidigare fått Tecentriq + CE än om de tidigare fått placebo + CE.

För kostnader i livets slutskede inkluderas en engångskostnad på 76 927 kronor²⁷.

TLV:s bedömning:

Biverkningskostnader har en marginell påverkan på resultatet i det här fallet. TLV bedömer att företagets antagande kring efterföljande behandling kan ha en större inverkan på resultatet än biverkningar, dock är kostnader för efterföljande behandlingar inte drivande i modellen. TLV bedömer att företagets antaganden kring efterföljande behandling kan vara rimliga.

²⁵ Samma kostnader som användes i ansökan för Tecentriq i första och andra linjens NSCLC (dnr 2681/2018, dnr 2395/2016.

²⁶ Samma kostnader som användes i ansökan för Tecentriq i första och andra linjens NSCLC (dnr 2681/2018, dnr 2395/2016.

²⁷ Samma kostnader som användes i ansökan för Tecentriq i första och andra linjens NSCLC (dnr 2681/2018, dnr 2395/2016.

4 Resultat

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2 260 000 kronor.

4.1 Företagets grundscenari

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Effektdata för OS och PFS modelleras med Kaplan-Meier-estimat fram till dess att 20 procent av patienterna är kvar vid risk för progression respektive död i Impower133-studien. Därefter används en log-logistiskfördelning för att uppskatta OS och PFS bortom studietiden.
- Effektfördelen som observeras för Tecentriq + CE jämfört med placebo + CE antas kvarstå under hela modellens tidshorisont.
- Nyttovikter presenteras gemensamt för patienter i PFS eller PPS som har fått T + CE eller P + CE, med avdrag för biverkningar av grad 3+
- TTOT modelleras med Kaplan-Meier-estimat fram till dess att 20 procent av patienterna är kvar vid risk för att avsluta behandling i IMpower133-studien. Därefter används en gammafördelning för att uppskatta behandlingens längden.
- Behandlingsstopp för Tecentriq efter 104 veckor.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

I företagets grundscenari uppskattas antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår till 0,28. Kostnaden per vunnet QALY beräknas till ungefär 1 500 000 kronor.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenari

	Tecentriq + CE	Placebo + CE	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	386 672 kr	8 582 kr	378 090 kr
Övriga sjukvårdskostnader	194 499 kr	145 595 kr	48 904 kr
Övriga direkta kostnader			
Totala kostnader	581 171 kr	154 176 kr	426 995 kr
Levnadsår (odiskonterat)	1,66	1,23	0,43
QALYs	1,14	0,86	0,28
Kostnad per vunna levnadsår (diskonterat)			1 120 480 kr
Kostnad per vunnet QALY			1 535 888 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Av de känslighetsanalyser som företaget genomfört är det valet av extrapoleringsfunktion för OS och TTOT som påverkar resultatet mest.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	30 år	427 315 kr	0,28	1 509 493 kr
	10 år	425 690 kr	0,26	1 642 703 kr
PFS (extrapolering över hela tidshorisonten)	Exponential	426 890 kr	0,28	1 535 291 kr
	Weibull	427 226 kr	0,28	1 537 182 kr
	Log-normal	426 664 kr	0,28	1 534 009 kr
	Gen. gamma	427 144 kr	0,28	1 536 725 kr
	Log-logistisk	426 874 kr	0,28	1 535 200 kr
	Gompertz	427 154 kr	0,28	1 536 788 kr
OS (extrapolering över hela tidshorisonten)	Exponential	423 408 kr	0,21	2 010 015 kr
	Weibull	421 314 kr	0,17	2 524 080 kr
	Log-normal	427 280 kr	0,28	1 508 707 kr
	Gen. gamma	421 051 kr	0,16	2 599 968 kr
	Log-logistisk	425 466 kr	0,25	1 709 842 kr
	Gompertz	420 422 kr	0,15	2 806 011 kr
TTOT (extrapolering över hela tidshorisonten)	Exponential	455 326 kr	0,28	1 637 794 kr
	Weibull	466 504 kr	0,28	1 678 002 kr
	Log-normal	684 761 kr	0,28	2 463 068 kr
	Gen. gamma	439 234 kr	0,28	1 579 911 kr
	Log-logistisk	613 859 kr	0,28	2 208 034 kr
	Gompertz	455 326 kr	0,28	1 637 794 kr
Stoppregel	Ingen stoppregel	429 676 kr	0,28	1 545 533 kr
Efterföljande behandling	Ingen kostnad för efterföljande behandling	418 164 kr	0,28	1 504 123 kr
Nyttovikter	Under/utan behandling	426 995 kr	0,28	1 537 238 kr
	PFS och PPS	426 995 kr	0,28	1 534 101 kr
	PFS och PPS	426 995 kr	0,28	1 535 888 kr
	Biverkningar av grad 3 + PFS och PPS	426 995 kr	0,27	1 568 436 kr
	Biverkningar av grad 3 + Åldersjustering	426 995 kr	0,27	1 568 436 kr
	Tid till död	426 995 kr	0,30	1 443 595 kr

4.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Effektdata för OS och PFS modelleras med Kaplan-Meier-estimat fram till dess att minst 10 patienter är kvar vid risk för död respektive för progression i IMpower133-studien. Därefter används en log-logistisk fördelning för att uppskatta PFS och OS.
- Effektfördelen som observeras i OS för Tecentriq + CE jämfört med placebo + CE antas kvarstå under 30 månader, därefter antas mortalitetsrisken vara samma som för patienter behandlade med placebo + CE.
- TLV åldersjusterar nyttovikterna som används. TLV använder nyttovikterna som uppmätts för patienter som står/inte står på behandling som en proxy för PFS och PPS. Valet av nyttovikter är i det här fallet mycket osäkert. Att använda något av de andra alternativen sänker kostnaden per vunnet QALY.
- TTOT modelleras med Kaplan-Meier-estimat från den senaste uppföljningen av den kliniska studien (24 januari 2019) fram tills dess att minst 10 patienter fortfarande är

vid risk i Kaplan-Meier-estimaterna. Därefter används en gammafördelning för att uppskatta behandlingens längd.

- TLV räknar inte med något behandlingsstopp för Tecentriq efter 104 veckor.

4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2 260 000 kronor.

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenario

	Tecentriq + CE	Placebo + CE	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	460 246 kr	8 582 kr	451 665 kr
Övriga sjukvårdskostnader	201 087 kr	146 516 kr	54 571 kr
Övriga direkta kostnader			
Totala kostnader	661 333 kr	155 098 kr	506 235 kr
Levnadsår (odiskonterat)	1,62	1,27	0,36
QALYs	1,06	0,84	0,22
Kostnad per vunna levnadsår (diskonterat)			1 557 226 kr
Kostnad per vunnet QALY			2 256 998 kr

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att analysen är väldigt känslig för förändringar i tidpunkt för start av extrapolering, val av extrapoleringsfunktion, antaganden kring bibehållen effektfördel, stoppregel samt val av nyttovikter.

Tabell 9 TLV:s känslighetsanalyser

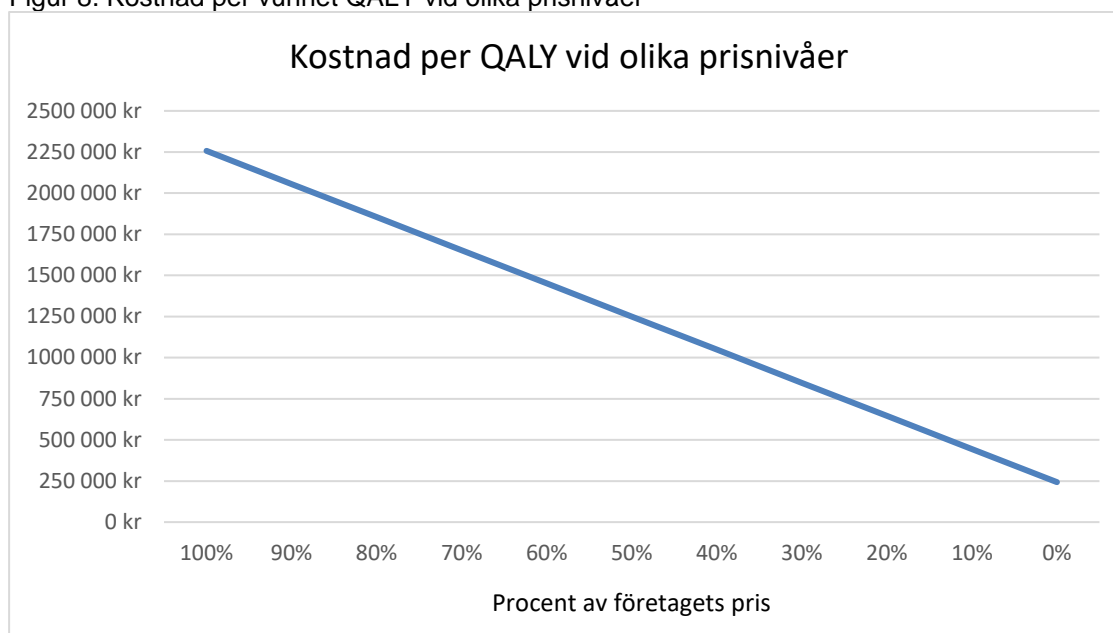
Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	10 år	505 555kr	0,22	2 342 042 kr
Tidpunkt för start av extrapoleringar	Minst 20 patienter med risk	484 560 kr	0,18	2 658 267 kr
	20% vid risk (ca 40 patienter)	456 595 kr	0,23	2 005 867 kr
	Extrapolering över hela tidshorisonten för OS och PFS	505 690 kr	0,20	2 527 909 kr
TTOT	Behandlingslängd baserat på PFS	515 341 kr	0,22	2 297 591 kr
PFS	Exponentiell - svans med minst 10 patienter vid risk	505 775 kr	0,22	2 279 011 kr
	Weibull - svans med minst 10 patienter vid risk	507 006 kr	0,22	2 288 947 kr
OS	Exponentiell svans med minst 10 patienter vid risk	504 231 kr	0,19	2 662 608 kr
	Log-normal - svans med minst 10 patienter vid risk	505 827 kr	0,22	2 329 740 kr
	Generaliserad gamma - svans med minst 10 patienter vid risk	503 321 kr	0,15	2 931 566 kr
	Weibull - svans med minst 10 patienter vid risk	503 299 kr	0,17	2 952 017 kr
Bibehållen effektfördel	25 månader	505 179 kr	0,21	2 450 498 kr
	35 månader	506 683 kr	0,23	2 184 335 kr
Stoppregel	Efter 2 år	478 028 kr	0,22	2 131 238 kr

Livskvalitet	Baserat på PFS/PPS + biverkningar av grad 3+	506 236 kr	0,23	2 168 527 kr
	Baserat på om patienten står på behandling eller inte	506 236 kr	0,25	2 079 554 kr
Jämförelsealternativ	Karboplatin i kombination med irinotekan	507 527 kr	0,22	2 262 755 kr

4.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Med varje 10 procents sänkning av företagets angivna pris minskar kostnaden per vunnet QALY med strax över 200 000 kronor.

Figur 8. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



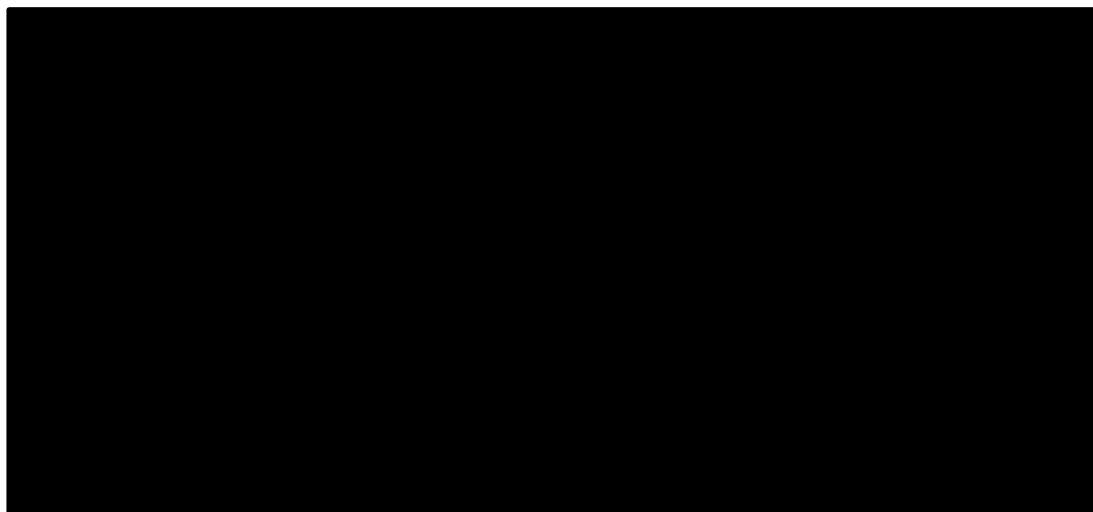
4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Att osäkerheten är mycket hög beror till stor del på den låga QALY-vinst som uppskattas. I TLV känslighetsanalys uppskattas QALY-vinsten till 0,19 - 0,25. Detta gör att kostnadsskillnader mellan de två behandlingarna får en stor inverkan på kostnaden per vunnet QALY, vilket ökar osäkerheten i analysen.

De variabler som har stor påverkan på kostnaden per QALY och samtidigt är förknippade med hög osäkerhet är främst tidpunkt för start av extrapolering, val av extrapoleringsfunktion, antaganden kring bibehållen effektfördel, val av nyttovikter samt stoppregel för behandlingen.

4.3 Budgetpåverkan

Tabell 10. Företagets uppskattade budgetpåverkan



4.4 Samlad bedömning av resultaten

Effekt och säkerhet av Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid vid utbredd SCLC har utvärderats i fas I/III-studien IMpower133 (placebokontrollerad och dubbelblind). Studieresultaten visade att Tecentriq i kombination med karboplatin + etoposid följt av underhållsbehandling med Tecentriq gav en liten men statistiskt signifikant överlevnadsvinst (ca 2 månaders nettovinst avseende OS). Övriga effektmått (PFS, ORR och DOR) tillförde inget väsentligt stöd för nyttan av att tillföra Tecentriq till behandling med karboplatin + etoposid. TLV bedömer den totala effekten av Tecentriq som måttlig i denna svårt sjuka patientpopulation. Bedömningen baseras på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärdering och konklusioner.

Företaget genomför en kostnadsnyttoanalys för Tecentriq som tilläggsbehandling till karboplatin i kombination med etoposid. Patientpopulationen i analysen består av patienter med utbredd småcellig lungcancer som ingick i fas III-studien IMpower133.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Att osäkerheten är mycket hög beror till stor del på den låga QALY-vinst som uppskattas. TLV uppskattar att behandling med Tecentriq som tilläggsbehandling till kombinationen med karboplatin och etoposid leder till en QALY-vinst på runt 0,22 QALYs jämfört med behandling med enbart karboplatin och etoposid. Detta gör att kostnadsskillnader mellan de två behandlingarna får en stor inverkan på kostnaden per vunnet QALY, vilket ökar osäkerheten i analysen.

De variabler som har stor påverkan på kostnaden per QALY och samtidigt är förknippade med hög osäkerhet är främst tidpunkt för start av extrapolering, val av extrapoleringsfunktion, antaganden kring bibehållen effektfördel, val av nyttovikter samt stoppregel för behandlingen

Tecentriq har ett avtalat pris som inte är tillgängliga för TLV. I detta underlag anges därför genomgående företagets pris för läkemedlet.

TLV uppskattar att behandling med Tecentriq som tilläggsbehandling till kombinationen med karboplatin och etoposid leder till en QALY-vinst på runt 0,22 QALYs jämfört med behandling med enbart karboplatin och etoposid. Detta innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 2 260 000 kronor.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den kanadensiska organisationen CADTH rekommenderar att Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid inte bör subventioneras som första linjens behandling av utbredd småcellig lungcancer. CADTH bedömde att det givet företagets pris och osäkerheten kring långsiktig OS-vinst är kostnaden för Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid inte rimlig i förhållande till nyttan jämfört med enbart karboplatin och etoposid.

6 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.