

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Imfinzi (durvalumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml

Utvärderad indikation

Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserande gallvägscancer (BTC).

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	AstraZeneca AB
Produkt	Imfinzi (durvalumab), koncentrat till infusionsvätska, ATC L01FF03
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserande gallvägscancer som erhåller Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin som första linjens behandling. Företaget uppskattar att cirka [---] patienter årligen kan komma att bli aktuella för behandling med Imfinzi.
Företagets prognostiserade försäljning	Fullskalig försäljning till listpris och under förutsättning att Imfinzi erhåller [---] procent marknadsandel uppskattas till [---] miljoner kronor.
Datum för beslut om expediering av underlag	2024-03-14

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom), Hannah Folkesson (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Klinisk expert: Lotta Lundgren, överläkare i onkologi, läkarkonsult på Onkologiska kliniken i Linköping. Experten 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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin (GemCis) utgörs av GemCis för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserande gallvägscancer (BTC). Bedömningen baseras på gällande svenska rekommendationer och efter samråd med klinisk expert. Även Keytruda i kombination med GemCis utgör ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Imfinzi i kombination med GemCis men företaget har valt att inte inkomma med en jämförelse mot detta alternativ.
Relativ effekt och säkerhet	Effekt och säkerhet av durvalumab i kombination med GemCis, mot placebo i kombination med GemCis, har undersökts i den randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III-studien TOPAZ-1. Studiedata visar att behandling med durvalumab, jämfört med placebo, resulterar i cirka 1,5 månaders längre medianöverlevnad. Denna skillnad betecknas av EMA som modest, men kliniskt relevant på grund av patientgruppens dåliga prognos och begränsade behandlingsmöjligheter. En andel patienter i båda behandlingsarmarna förefaller kunna uppnå långtidsöverlevnad, enligt studiedata från TOPAZ-1 samt ett antal studier med immunterapi vid andra cancerformer (Lin et. al. 2022). Det råder dock stora osäkerheter kring tidpunkten för när en långtidsöverlevnad kan aktualiseras samt att antagandet härrör från studier med immunterapi vid andra cancerformer än BTC. Att en liten andel kemoterapibehandlade patienter uppnår en långtidsöverlevnad stöds även av uppgifter i en amerikansk registerdatabas (Elgenidy et. al. 2022).
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadseffektanalys i form av en partitionerad survival modell med tre hälsotillstånd (progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död).
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och hälsorelaterad livskvalitet. Effektdata är främst hämtad från studien TOPAZ-1, men även data från externa källor (Lin et. al. 2022, Elgenidy et. al. 2022) används i modelleringen av total överlevnad. De externa källorna används för att modellera en långtidsöverlevnad i patientpopulationen, i form av att mortalitetsrisken för patienterna under olika tidsperioder hämtas från den externa datan där mortalitetsrisken för patienterna är lägre än i TOPAZ-1. I företagets analyser antas en långtidsöverlevnad i Imfinzi-armen men inte i GemCis-armen. I TLV:s grundscenario antas en långtidsöverlevnad i båda behandlingsarmarna. TLV justerar även tidpunkten för när en långtidsöverlevnad med den lägre mortalitetsrisken från externa data antas infinna sig. I Imfinzi-armen antas långtidsöverlevnaden infinna sig senare, och i GemCis-armen tidigare, än vad företaget antagit.
Hälsorelaterad livskvalitet	Hälsorelaterad livskvalitet uppmättes i studien TOPAZ-1. Företaget tillämpar tillståndsspecifika nyttovikter där studiedata är omvandlat till nyttovikter med en tariff utvecklad av Burström et. al. Nyttovikterna åldersjusteras och nyttoförluster till följd av biverkningar beaktas. För att nyttovikterna inte ska överskrida livskvaliteten i normalbefolkningen i samma ålder tillämpar TLV nyttovikter omvandlade med Van Houts mappningsfunktion i sitt grundscenario.
Viktigaste kostnaderna	Det är främst läkemedelskostnaderna för behandling med Imfinzi som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Behandlingskostnaden är cirka 90 000 kronor under kombinationsfasen (21-dagarscykler) och cirka 87 000 kronor vid underhållsbehandling (28-dagarscykler). Då företagets modellering av behandlingens längd riskerar att underskatta behandlingskostnaderna för Imfinzi justerar TLV behandlingens längd så att den i högre utsträckning följer studiens KM-data för behandlingens längd.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen bedöms som hög. Detta beror på att resultatet är känsligt för antaganden om vid vilken tidpunkt patienter kan antas uppnå en långtidsöverlevnad. Antagandet avgör andelen patienter som får en lägre mortalitetsrisk. Dock är både tidpunkten och värdet på den relativa mortalitetsrisken över tid vid långtidsöverlevnad förenat med osäkerhet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på cirka 1,9 miljoner kronor vid behandling med Imfinzi i tillägg till GemCis jämfört med att patienter enbart behandlas med GemCis. Skillnaden i totala kostnader är cirka 1,3 miljoner kronor och skillnaden antalet vunna QALYs är 0,66. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan 1,5 och 2,6 miljoner kronor.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Gallvägs cancer	1
3	Läkemedlet.....	1
	3.1 Indikation.....	1
	3.2 Verkningsmekanism	1
	3.3 Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	2
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	3
	6.1 Klinisk studie	3
7	Hälsoekonomi	9
	7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
	7.2 Effektmått	9
	7.3 Kostnader	15
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	19
	8.1 Företagets grundscenario.....	19
	8.2 TLV:s grundscenario	20
	8.3 Samlad bedömning av resultaten	22
9	Referenser.....	23

1 Bakgrund

TLV har tidigare tagit fram två hälsoekonomiska bedömningar av Imfinzi:

- Imfinzi som monoterapi för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 procent av tumörcellerna och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radioke-moterapi (dnr 1219/2018).
- Imfinzi i kombination med Imjudo för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel hepatocellulär cancer (dnr 4104/2022).

2 Gallvägs cancer

Gallvägs cancer (engelska "Biliary Tract Cancer; BTC") är en ovanlig cancerform som står för cirka 0,6 procent av alla nya cancerfall i Sverige. Årligen diagnostiseras BTC hos cirka 450 individer. Cirka 75 procent av alla BTC är avancerade redan vid diagnostillfället och går därmed inte att, kirurgiskt, behandla (icke-resektabel eller metastaserande BTC). Dessutom får nästan 80 procent av alla BTC-patienter som genomgår primär kirurgi sjukdomsåterfall inom tre år.

Det är vanligt att gallvägs cancer sprider sig till lymfkörtlar som finns i närheten av gallvägarna och till levern. Cancern kan också bilda metastaser i till exempel lungorna men det är ovanligt.

Prognosen för icke-resektabel eller metastaserande BTC är dystert med en medianöverlevnad på cirka 12 månader vid behandling med dagens standardkemoterapi. 24-månaders överlevnaden är cirka 15 procent. [1,2,3,4]

BTC är ett samlingsnamn för följande cancerformer:

- 1- Intrahepatisk gallgångscancer (iCCA; engelska "intrahepatic cholangiocarcinoma")
- 2- Extrahepatisk gallgångscancer (eCCA; engelska "extrahepatic cholangiocarcinoma")
- 3- Gallblåsecancer (GBC; engelska "gallbladder carcinoma")

Enligt TLV:s kliniska expert förväntas medianåldern för de svenska BTC-patienterna vara i intervallet 60-65 år.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Imfinzi innehåller den aktiva substansen durvalumab. För den aktuella indikationen erhöll Imfinzi marknads godkännande i Europa den 16 december 2022.

3.1 Indikation

Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserande gallvägs cancer (BTC).

3.2 Verkningsmekanism

Durvalumab är en human IgG1 κ monoklonal antikropp som binder till programmerad celledödligand-1, PD-L1. PD-L1 blockad förhindrar minskning av cytotoxisk T-cellsaktivitet och samtidigt ökar T-cellsproliferation och cytokinproduktion. Durvalumab är checkpointhämmare som förstärker immunförsvarets antitumorala respons.

3.3 Dosering/administrering

1 500 mg i kombination med cytostatika (gemcitabin och cisplatin) var tredje vecka (21 dagar) i upp till 8 cykler, följt av 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi. Det ska administreras som en intravenös infusion under en timme. Behandling ges fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Gallgångscancer och gallblåsecancer är ovanliga tumörsjukdomar. När de blir symtomgivande är de oftast inte botbara. Cytostatikabehandling vid gallvägscancer blir därför oftast palliativ, men kan i enstaka fall ge uttalad tumörtillbakagång. Vid val av behandlingsregim måste aspekter som toxicitet kontra förväntad effekt vägas in. I det palliativa skedet är det patientens allmäntillstånd som avgör om patienten klarar av att få behandling samt om det är möjligt med singel- eller kombinationsbehandling. [4]

Vårdprogrammet tar upp flera möjliga kemoterapialternativ (både som monoterapi och i kombination) för första linjens behandling av patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC. När kombinationsbehandling är aktuell anger vårdprogrammet både gemcitabin plus cisplatin (**GemCis**) och gemcitabin plus oxaliplatin (**GemOx**) som tänkbara alternativ. Gemcitabin i kombination med cisplatin (GemCis eller oxaliplatin (GemOx) synes ge de bästa responserna vid lokalavancerad eller metastaserad gallgångscancer. Cisplatin tenderar att ge en bättre antitumöreffekt, men då med en ökad risk för biverkningar [4]. TLV:s kliniska expert bekräftar att både GemCis och GemOx används och att man, i klinisk praxis, inte brukar notera någon större skillnad i effekt mellan alternativen. Lokala traditioner i användning förekommer i landet, tillägger experten.

5 Jämförelsealternativ

Efter konsultation med sina kliniska experter uppskattar företaget att GemCis används hos merparten (över 50%) av patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC som är aktuella för palliativ onkologisk behandling. Vidare anger företaget att oxaliplatin i kombination med gemcitabin används främst vid kontraindikationer för cisplatin och då hos cirka 20 procent av patienterna. Cirka 20 procent av patienterna erhåller enbart gemcitabin. Företaget bedömer baserat på detta att GemCis utgör relevant jämförelsealternativ till Imfinzi i kombination med GemCis.

TLV:s diskussion

Utifrån rådande kunskapsläge och efter konsultation med sin kliniska expert konstaterar TLV att både GemCis och GemOx används för första linjens behandling av patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC aktuella för palliativ onkologisk behandling. Vårdprogrammet anger att det föreligger en trend mot bättre antitumöreffekt av GemCis vid gallgångscancer. Denna kombination föreslås också i första hand av de europeiska rekommendationerna [5]. TLV:s kliniska expert intygar också att GemCis används i större utsträckning än GemOx i Sverige och bedömer företagets siffror över fördelningen som rimliga. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA konstaterar i sitt utredningsprotokoll att GemCis utgör standardbehandling i denna kliniska situation [1].

TLV:s slutsats är att GemCis utgör ett väldokumenterat och rekommenderat behandlingsalternativ vid BTC och har en utbredd användning. Däremot saknar GemCis regulatoriskt godkännande vid denna indikation och används således off label. Både gemcitabin och cisplatin är äldre generiska cytostatika som upphandlas av regionerna. Sammantaget finner TLV ingen anledning att anta att GemCis inte är kostnadseffektivt vid BTC och bedömer därför att

behandling med GemCis utgör det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Imfinzi i kombination med GemCis vid BTC.

I ett sent skede under utredningen utfärdade NT-rådet en rekommendation för användning av Keytruda i kombination med GemCis för första linjens behandling av patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC. Rekommendationen har utfärdats inom ramen för den generella hanteringen av PD-(L)1-hämmare för icke-palliativa tillstånd. Keytruda i kombination med GemCis kan därför betraktas som ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Imfinzi i kombination med GemCis. TLV har berett möjlighet för företaget att inkomma med en jämförelse mot Keytruda i kombination med GemCis. Företaget har inte inkommit med en sådan jämförelse.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Imfinzi i kombination med GemCis utgörs av GemCis för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserande gallvägs cancer (BTC).

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Klinisk studie

Det kliniska underlaget för durvalumab i kombination med GemCis vid icke-resektabel eller metastaserande BTC baseras på studien TOPAZ-1 [6].

Tabell 1. Sammanfattning över TOPAZ-1

Studie	Studiedesign	Intervention och jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
TOPAZ-1	Randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad	Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin (GemCis) eller placebo i kombination med GemCis i 1:1 förhållande	685 patienter utan tidigare behandling för icke-resektabel eller metastaserande gallvägs cancer	Median-OS: Imfinzi 12,9 månader, placebo: 11,3 månader. HR 0,74 (95% KI 0,63–0,87) Median-PFS: Imfinzi 7,2 månader, placebo: 5,7 månader. HR 0,75 (95% KI 0,63–0,89)

Metod

Effekten och säkerheten av durvalumab i kombination med GemCis hos patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC (iCCA, eCCA och GBC) har utvärderats i den pågående randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III-studien TOPAZ-1. De inkluderade patienterna hade inte tidigare fått behandling för icke-resektabel eller metastaserande BTC. Även patienter med sjukdomsåterfall mer än sex månader efter kurativ kirurgi och/eller fullgjord adjuvant kemoterapi¹ kunde inkluderas.

Patienterna skulle ha ECOG funktionsstatus² på 0 eller 1, adekvat organ- och benmärgsfunktion, acceptabla serumbilirubin-nivåer och inga kliniskt signifikanta gallvägsobstruktioner. Randomisering stratifierades enligt sjukdomsstatus (icke-resektabel vs. återkommande) och primär tumörlokalisering (iCCA, eCCA och GBC).

Patienterna randomiserades i 1:1 förhållande till en av följande behandlingar:

¹ En andel patienter med BTC som genomgår kurativ kirurgi och som bedöms löpa stor risk för återfall brukar erbjudas adjuvant kemoterapi med exempelvis kapecitabin.

² ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

- 1- *Interventionsarmen* fick durvalumab 1 500 mg dag 1 + GemCis dag 1 och 8 i varje 21 dagars cykel i upp till 8 cykler, följt av durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
- 2- *Kontrollgruppen* fick placebo dag 1 + GemCis dag 1 och 8 i varje 21 dagars cykel i upp till 8 cykler, följt av placebo var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienter som var kliniskt stabila vid initial progression kunde få fortsätta med studieläkemedlen efter bedömning från behandlande läkare. Totalt fick cirka 20 procent av patienterna i båda grupperna fortsatt behandling efter konstaterad progression. Mediandurationen för behandling efter progression var 1,5 månader i båda grupperna. Cross-over var inte tillåten i studien.

Efterföljande cytotoxisk behandling gavs till 42,5 procent i durvalumab-gruppen och till 49,4 procent i placebogruppen.³

Tumörbedömningar utfördes var sjätte vecka under de första 24 veckorna efter randomiseringsdatumet och därefter var 8:e vecka till bekräftad objektiv sjukdomsprogression.

Effektmått

Studiens *primära* effektmått var total överlevnad (OS). *Sekundära* effektmått var bland andra prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv tumörrespons (ORR⁴), responsduration (DOR) och effekt baserat på grad av PD-L1-uttryck. PFS var stödjande effektmått och testades för statistisk signifikans om effekten på OS var statistiskt signifikant.

Totalt har fyra dataanalystillfällen utförts i studien:

- 1- December 2020: syftet vid detta analystillfälle var att fastställa aktiviteten (tumörresponsen) av durvalumab + GemCis. Det skedde dock inget formellt statistiskt test av detta effektmått.
- 2- Augusti 2021 [6]: analysen var planerad till efter cirka 397 inträffade dödsfall och syftet var att bedöma eventuell överlägsenhet av durvalumab mot placebo. Medianuppföljningen var 16,8 månader i durvalumab-gruppen och 15,9 månader i placebogruppen. Datamognaden avseende OS var 62 procent. Företagets ansökan till EMA bygger på resultatet av detta analystillfälle.
- 3- Februari 2022 [7]: final dataanalys efter cirka 496 inträffade dödsfall. Median uppföljning vid detta tillfälle var 23,4 månader i durvalumab-gruppen och 22,4 månader i placebogruppen. Detta datatillfälle rapporterade endast OS-resultatet och innehåller därför inga ytterligare data på övriga effektmått såsom PFS, ORR och DOR. Datamognaden avseende OS var 77 procent.
- 4- Oktober 2023. Under utredningens gång har företaget även inkommit med databrytpunkt i oktober 2023

Resultat

Mellan april 2019 till december 2020 rekryterades totalt 914 patienter på 105 studiecentra i 17 länder. Av dessa kom 685 att randomiseras till antingen durvalumab (n=341) eller placebo (n=344). Grupperna var generellt balanserade avseende patientdemografi och sjukdomskarakteristika. Cirka 81 procent av patienterna hade initialt icke-resektabel sjukdom och 86 procent metastaserande sjukdom. Cirka 59 procent hade ett positivt PD-L1-uttryck mätt som TAP_{≥1%}⁵.

Baslinjekarakteristika i studien framgår av tabell 2.

³ Siffrorna avser datauttag aug 2021 rapporterat av Oh et al i grundpublikationen.

⁴ Mätt enligt RECIST 1.1 och av lokal prövare.

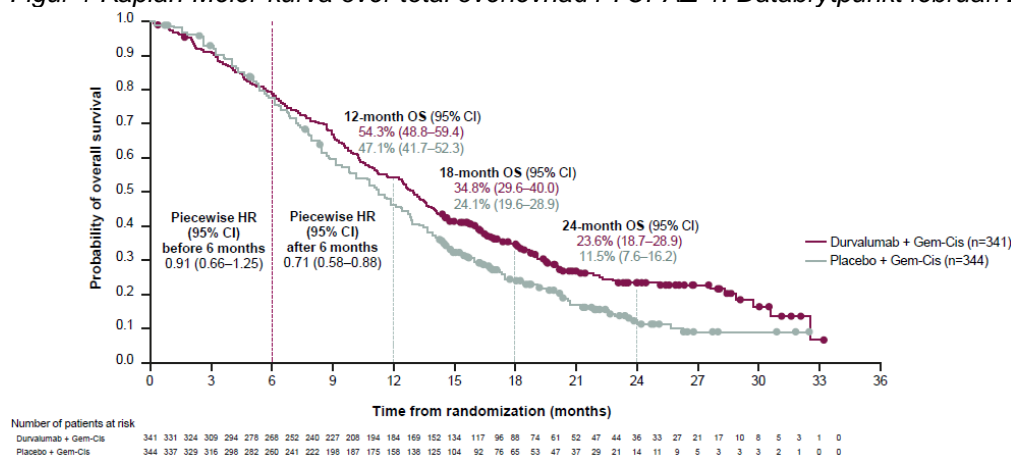
⁵ TAP: tumour area positivity. TAP på 1% innebär att 1% av tumörprovarean uppvisar PD-L1-uttryck vid immunhistokemisk färgning.

Vid dataanalysen i februari 2022 var median-OS 12,9 månader i durvalumab-gruppen mot 11,3 i placebogruppen (HR 0,76; 95% KI 0,64-0,91). Figur 1 visar Kaplan-Meier-kurvan för OS i denna analys.

Tabell 2. Baslinjekaraktistika i TOPAZ-1

Table 1. Patient Demographics and Baseline Characteristics in the Full Analysis Set.*			
Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=341)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=344)	Total (N=685)
Median age (range) — yr	64 (20–84)	64 (31–85)	64 (20–85)
Female sex — no. (%)	172 (50.4)	168 (48.8)	340 (49.6)
Race — no. (%)			
Asian	185 (54.3)	201 (58.4)	386 (56.4)
Region — no. (%)			
Asia	178 (52.2)	196 (57.0)	374 (54.6)
Rest of the world	163 (47.8)	148 (43.0)	311 (45.4)
ECOG performance status of 0 — no. (%)	173 (50.7)	163 (47.4)	336 (49.1)
Primary tumor type — no. (%)			
Intrahepatic cholangiocarcinoma	190 (55.7)	193 (56.1)	383 (55.9)
Extrahepatic cholangiocarcinoma	66 (19.4)	65 (18.9)	131 (19.1)
Gallbladder	85 (24.9)	86 (25.0)	171 (25.0)
Disease status — no. (%)			
Initially unresectable	274 (80.4)	279 (81.1)	553 (80.7)
Recurrent	67 (19.6)	64 (18.6)	131 (19.1)
Disease classification — no. (%)			
Locally advanced†	38 (11.1)	57 (16.6)	95 (13.9)
Metastatic	303 (88.9)	286 (83.1)	589 (86.0)
MSI status — no. (%)			
High	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.7)
Stable	160 (46.9)	168 (48.8)	328 (47.9)
Missing‡	178 (52.2)	174 (50.6)	352 (51.4)
Virology status — no. (%)			
No viral hepatitis	187 (54.8)	174 (50.6)	361 (52.7)
Any viral hepatitis B	69 (20.2)	81 (23.5)	150 (21.9)
Active viral hepatitis B	8 (2.3)	14 (4.1)	22 (3.2)
Prior hepatitis C	8 (2.3)	10 (2.9)	18 (2.6)
Missing	82 (24.0)	83 (24.1)	165 (24.1)
PD-L1 expression — no. (%)			
TAP ≥1%	197 (57.8)	205 (59.6)	402 (58.7)
TAP <1%	103 (30.2)	103 (29.9)	206 (30.1)
Missing	41 (12.0)	36 (10.5)	77 (11.2)

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i TOPAZ-1. Databrytpunkt februari 2022



I den senaste dataanalysen från oktober 2023 var median-OS [–] månader i durvalumab-gruppen mot [–] i placebogruppen [-----]. Figur 2 visar Kaplan-Meier-kurvan för OS i denna analys⁶.

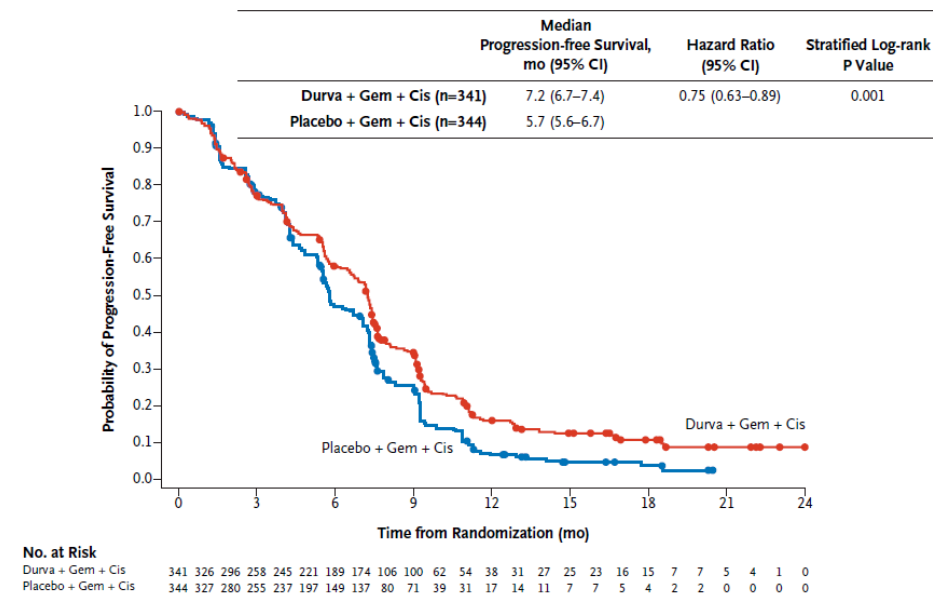
Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad i TOPAZ-1. Databrytpunkt oktober 2023

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Då det sker en successiv separation av OS-kurvorna i studien har företaget genomfört en piecewise⁷ hasardkvotberäkning för perioderna 0-6 månader respektive efter sex månader. Analysen visar HR 0,91 (95% KI 0,66-1,26) för period 0-6 månader och 0,71 (95% KI 0,58-0,88) för perioden efter sex månader. Denna analys är utförd på OS-databrytpunkt i februari 2022.

Median-PFS var 7,2 månader i durvalumab-gruppen och 5,7 månader i placebogruppen (HR 0,75; 95% KI 0,63-0,89; p=0,001). Figur 3 visar Kaplan-Meier-kurvan för PFS i TOPAZ-1.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad i TOPAZ-1. Databrytpunkt augusti 2021



ORR var konstaterad hos 26,7 procent i durvalumab-gruppen (2,1% fullständig respons och 24,6% partiell respons) och hos 18,7 procent i placebogruppen (0,6% fullständig respons och 18,1 procent partiell respons). Median-DOR var 6,4 månader respektive 6,2 månader i grupperna. 26,1 procent som svarade på behandlingarna uppvisade fortsatt respons i minst 12 månader i durvalumab-gruppen mot 15,0 procent i placebogruppen.

⁶ Opublicerade data
⁷ Etappvis

Subgruppsanalys avseende både OS och PFS visade konsekvent effekt i samtliga subgrupper. Detta gällde bland annat vid olika grader av PD-L1-uttryck, typ av BTC samt om patienterna hade primär icke-resektabel sjukdom eller hade utvecklat sjukdomsåterfall efter kurativ kirurgi. På EMA:s begäran genomförde företaget post hoc-analyser av durvalumabs effekt vid högre tröskelvärden för PD-L1-uttryck (TAP 5% och 10%) som inte heller visade något samband med studiens utfall.

Biverkningar

I sitt utredningsprotokoll konstaterar EMA att de rapporterade oönskade händelserna i TOPAZ-1 stämmer överens med de tidigare kända biverkningarna av durvalumab och GemCis och att behandling med durvalumab inte förefaller potentiella biverkningarna av kemoterapi.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att patientpopulationen i TOPAZ-1 är representativ för svenska patienter. I fråga om den relativt höga andelen patienter med asiatiskt ursprung i studien kommenterar experten att detta är relativt vanligt i BTC-studier och att hälften av patienterna inte var asiater. Vidare konstaterar TLV att resultatet i TOPAZ-1-studiens kontrollarm ligger i linje med resultatet av GemCis-armen i den brittiska ABC-02-studien [8] som dokumenterade effekten av GemCis hos patienter med BTC.

I TOPAZ-1 begränsades behandling med GemCis till sex månader, vilket är i linje med ABC-02-studien från 2010 [8]. Det har emellertid genom åren gjorts studier där patienter som fortfarande är progressionsfria efter sex månader med kombinationsbehandling fått fortsätta med enbart gemcitabin. TLV:s kliniska expert anger att fortsatt behandling med gemcitabin tillämpas i Sverige hos patienter som haft respons på kombinationsbehandlingen GemCis. I fråga om huruvida fortsatt behandling med gemcitabin efter sex månaders kombinationsbehandling med GemCis innebär några överlevnadsvinster eller inte konstaterar EMA att det i dagsläget saknas evidens för en bedömning [1].

EMA påpekar den låga representationen av patienter med eCCA i studien, men menar att detta är väntat då eCCA upptäcks oftare i tidigt sjukdomsstadium på grund av symtom relaterade till gallstas.

EMA anser att det saknas data för att rekommendera mätning av PD-L1-uttryck i syfte att prediktera respons till durvalumab i kombination med GemCis vid BTC.

En förlängning av median-OS på cirka 1,5 månader bedöms av EMA som en modest men kliniskt relevant effekt då patienter med icke-resektabel eller metastaserande BTC har dålig prognos och saknar effektiva behandlingsalternativ. Även företaget betecknar effekten på median-OS som modest, men tillägger att den fulla effekten av durvalumab inte avspeglas i median-OS utan i form av uppnådd långtidsöverlevnad för en andel patienter. Företaget anför att liknande mönster hos patienter behandlade med immuncheckpointhämmare tidigare har rapporterats vid andra typer av solida tumörer och refererar till en nyligen publicerad systematisk översikt/metaanalys av Lin *et al.* [9] I denna översikt sammanställde forskarna OS-data från 23 kliniska studier med immuncheckpointhämmare (ICI) vid cancerformerna icke-småcellig lungcancer, malignt melanom och urotelialcancer. De flesta av de inkluderade studierna hade femårsöverlevnadsdata.

TLV konstaterar att de inkluderade studierna i Lin *et al.* visserligen ger visst stöd för en utplanande OS-kurva för både ICI – och kemo-armarna under studiernas uppföljningstid, men det föreligger samtidigt stora osäkerheter kring tolkningen av dessa data. Sammanställningen innehåller inga studier vid BTC och cancerformen malignt melanom anses svara mycket bra på behandling med ICI [20]. Det föreligger även vissa skillnader mellan studierna avseende när i tiden en utplaning av OS-kurvan aktualiseras och studierna har för korta uppföljningstider för en säker bedömning av överlevnaden på längre sikt än fem år. I en del av de

inkluderade studierna i Lin *et al.* är en utplanande OS-kurva inte uppenbar så tidigt som företaget menar är fallet i Imfinzi-armen. TLV:s kliniska expert finner det dock rimligt att anta att en utplanande OS-kurva, likt det som konstateras i Lin *et al.*, även skulle uppstå vid cancerformen BTC. Experten bedömer att denna OS-utveckling över tid borde uppstå i såväl ICI-armen som i kemo-armen, men uppskattningsvis vid en något senare tidpunkt vid behandling med kemoterapi.

För att validera överlevnaden i GemCis-armen bortom KM-data använder sig företaget av europeiska registerdata (ENSCCA Registry) för patienter med gallgångscancer diagnostiserade under perioden 2010 – 2019 [10]. Data från detta registermaterial visar att 1,8 procent av patienter med icke-resektabel sjukdom som erhöll aktiv onkologisk behandling fortfarande var vid liv vid år fem. TLV konstaterar att tidpunkten fem år representerar slutet på KM-kurvan i ENSCCA-registret, vilket ökar osäkerheten vid tolkningen av dessa data. En annan osäkerhet är att registret inte innehåller gallblåsecancer som enligt företaget har en något sämre prognos än gallgångscancer.

För att stödja sitt antagande om långtidsöverlevnad i Imfinzi-armen använder företaget sig av uppgifter i den amerikanska SEER⁸-databasen [11]. Registret innehåller överlevnadsdata för cirka 9 000 patienter med intrahepatisk gallgångscancer diagnostiserade under perioden 2000 – 2018 varav 54 procent var behandlade med kemoterapi. Överlevnadskurvor publicerade från långtidsuppföljningen visar att en liten andel patienter behandlade med kemoterapi uppnår långtidsöverlevnad i detta registermaterial, vilket stämmer överens med TLV:s kliniska experts uppskattning om att även de kemoterapibehandlade patienter kan uppvisa en långtidsöverlevnad vid BTC. Registermaterialet innehåller däremot enbart patienter med intrahepatisk gallgångscancer, vilket skapar viss osäkerhet vid tolkningen av data och extrapoleringen till hela gruppen BTC-patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med EMA att, jämfört med gemcitabin i kombination med cisplatin (GemCis), resulterar behandling med durvalumab i kombination med GemCis i en modest men statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av totalöverlevnad hos patienter med icke-resektabel eller metastaserande gallvägscancer i första linjen.

Tillgänglig litteratur samt konsultation med klinisk expert ger stöd för antagande om långtidsöverlevnad för en andel patienter behandlade med durvalumab i kombination med GemCis samt för patienter behandlade med enbart GemCis. TLV bedömer dock att det råder stora osäkerheter kring när i tiden en utplaning av OS-kurva kan tänkas ske.

⁸ The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program

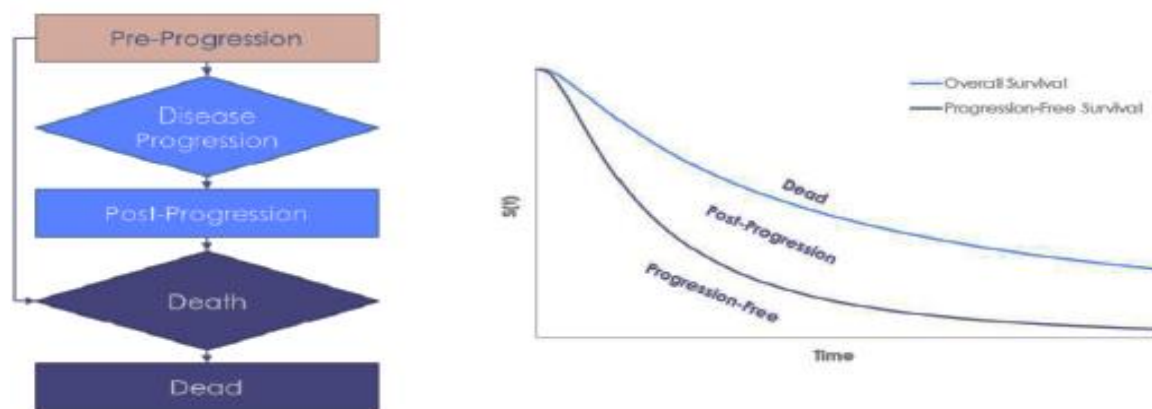
7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

I den hälsoekonomiska analysen jämförs behandling med Imfinzi i kombination med GemCis ("Imfinzi-armen") med patienter som enbart behandlas med GemCis ("GemCis-armen"). Den hälsoekonomiska analysen utvärderar därmed tillägget av att behandlas med Imfinzi.

Modellen är en partitioned survival modell och består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter är progressionsfria vid modelleringens start. Figuren nedan visar hur patienter kan förflytta sig i modellen. Överlevnadskurvor används direkt i modellen och andelen patienter i respektive hälsostadie vid en viss tidpunkt beräknas som arean under kurvan vid tidpunkten.

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



Förklaring av flödesdiagrammet: Beige=progressionsfri, klarblå=progredierad, mörkblå=död.

Effektdata baseras främst på studien TOPAZ-1. Mot bakgrund av den begränsade uppföljningstiden används även andra studier av immun-onkologi för att modellera överlevnaden över tid. I enlighet med TOPAZ-1 är patienterna i genomsnitt 62,4 år vid modelleringens start. Genomsnittlig vikt och längd baseras på svenska data⁹. Tidshorisonten är 30 år och är vald för att fånga hela patienternas återstående livslängd. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent. Cykellängden i modellen är 21 dagar under kombinationsfasen av behandlingen (8 cykler) och 28 dagar följande cykler då patienterna får underhållsbehandling med Imfinzi i monoterapi. Halvcykelkorrigering tillämpas.

7.2 Effektmått

De viktigaste effektmåtten i modellen är total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). Data hämtas främst från TOPAZ-1 med brytpunkt för PFS och hälsorelaterad livskvalitet i augusti 2021 med en maxuppföljningstid på 24 månader samt för OS i februari 2022 med en maxuppföljningstid på cirka 33 månader. Företaget har även inkommit med ett underlag som visar ett senare datauttag för OS med brytpunkt i oktober 2023 med en maxuppföljningstid på [--] månader.

Eftersom tidshorisonten är längre än den tid det finns effektdata för har företaget extrapolerat data över tid. Företaget har dels extrapolerat överlevnadsdata med parametrisk metod, dels använt en kombinerad metod av parametrisk modellering och en relativ mortalitetsrisk jämfört med normalbefolkningen för att beakta en lägre mortalitetsrisk och en långtidsöverlevnad i patientgruppen.

⁹ Statistiska centralbyrån: https://www.scb.se/contentassets/9608d268fa9c40178e30131f03776b76/percentiler_av_langd_vikt_bmi_2010-2011.xls

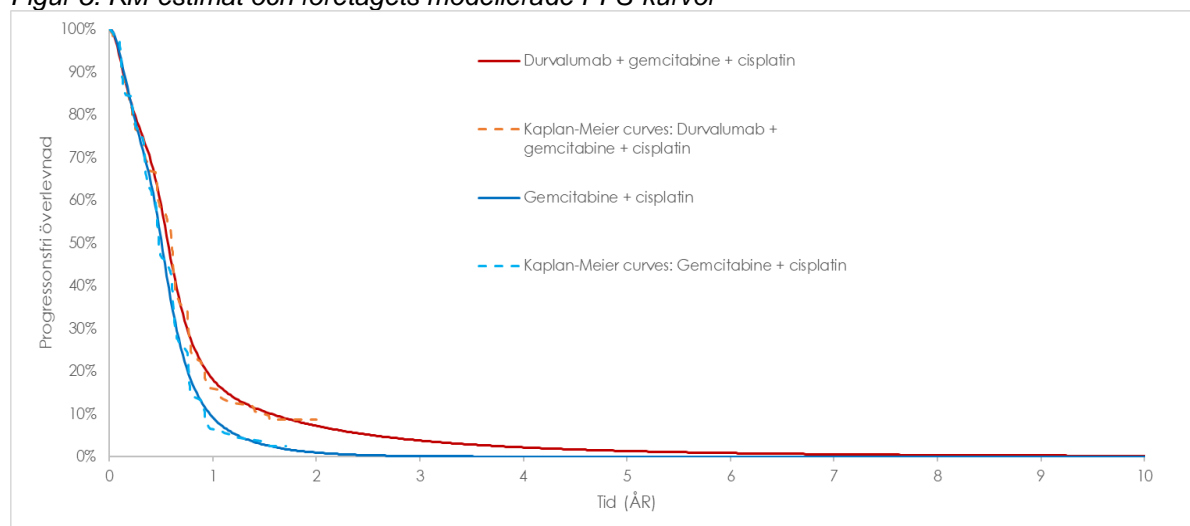
7.2.1 Klinisk effekt

Företaget modellerar överlevnad i de två behandlingsarmarna separat då behandlingsarmarnas KM-kurvor korsade varandra under studietiden. Val av fördelningsform baseras på statistisk passform¹⁰, det vill säga hur väl de skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier (KM)-estimat, samt klinisk rimlighet.

Modellering av PFS

Företaget väljer att modellera PFS-kurvorna med fördelningen *Spline hazards 3 knots*. Fördelningen har god statistisk passform till båda behandlingsarmarna. I figuren nedan visas företagets modellering av PFS.

Figur 5. KM-estimat och företagets modellerade PFS-kurvor



Modellering av OS

De flesta extrapoleringsfördelningarna hade liknande statistisk passform till KM-data (datauttag 2022) samtidigt som estimerad överlevnad vid exempelvis fem år skiljer sig betydligt beroende på fördelning.

I GemCis-armen varierar femårsöverlevnaden mellan 0 och 2,8 procent mellan den mest pessimistiska och den mest optimistiska fördelningen. RWE-data från ENSCCA-databasen [10] visar en femårsöverlevnad på 1,8 procent hos patienter som behandlats för icke-resektabel gallgångscancer (CCA). Företaget menar att detta belyser att det finns patienter med avancerad gallvägscancer som kan uppnå långtidsöverlevnad. Enligt företaget ger fördelningarna log-logistisk, log-normal och exponential en tre- respektive fem-årsöverlevnad som överensstämmer med vad som observeras i ENSCCA vid dessa tidpunkter. Eftersom den log-logistiska fördelningen har en bättre statistisk passform än de övriga två använder företaget denna fördelning till att modellera OS för patienter behandlade med GemCis. Detta ger en femårsöverlevnad på 2,8 procent.

Vid modellering av överlevnaden för Imfinzi-armen menar företaget att standardmetoder inte är lämpliga. Standardmetoder tenderar enligt företaget att underskatta överlevnaden över tid hos patienter behandlade med immunterapi (ICI). Detta menar företaget kommer av att uppföljningstiden i studien ofta är för kort för att fånga den fördröjda effekten av denna typ av läkemedel. Företaget menar fortsatt att det behövs mer mogna plåtar än vad som ses i TOPAZ-1 (DCO 2022) för att använda metoder som exempelvis mixture cure. Samtidigt argumenterar företaget att det finns tillräckligt mycket externa data för att kunna göra antaganden om ICI:s långsiktiga effektfördel på överlevnad. Ett exempel företaget lyfter är studien CASPIAN som studerade Imfinzi+kemo vid behandling av spridd småcellig lungcancer [13, 14]. Likt

¹⁰ Genom Akaike Information Criterion (AIC) och Bayesian Information Criterion (BIC)

TOPAZ-1 hade en plåtå av långtidsöverlevare utvecklats i Imfinzi+kemo-armen vid den treåriga brytpunkten i CASPIAN, men inte vid tidigare datauttag. KM-datauttaget från TOPAZ-1 oktober 2023 [-----] (se figur 2). För att beakta långtidsöverlevnad för en andel av patientpopulationen använder sig företaget av en metod som kan delas upp i tre steg när de modellerar överlevnaden för Imfinzi-armen.

Det första steget omfattar de första 33 månaderna. Under denna tidsperiod extrapoleras effektdata från TOPAZ-1 med en log-logistisk fördelning. Den log-logistiska fördelningen har en god statistisk passform.

I steg två och tre modellerar företaget överlevnaden med hjälp av en relativ risk att dö jämfört med normalbefolkningen. Detta innebär ett antagande om en långtidsöverlevnad där patienterna får en lägre mortalitetsrisk än vad de haft om OS modellerats med fördelningen log-logistisk. Till det andra steget, för modellering av månaderna 33–60, använder företaget överlevnadsdata vid olika landmärken (landmark analysis) från studien Lin et. al. [9]. Studien är en systematisk översikt av 23 randomiserade kontrollerade fas III-studier som jämför behandling med immunterapi +/- kemoterapi respektive kemoterapi vid tre olika cancertyper: icke-småcellig lungcancer, malignt melanom och urotelialcancer. Baserat på överlevnaden i immunterapi-armen i studierna beräknas den genomsnittliga mortalitetsrisken för månaderna 24–36, 36–48 och 48–60. Från den genomsnittliga mortalitetsrisken vid de tre tidsperioderna beräknades sedan en kvot som ger en relativ risk att dö jämfört med normalpopulationen i samma ålder.

Efter 60 månader (fem år) bedömer företaget att Lin et. al. inte längre ger tillförlitliga data. Från denna tidpunkt och framåt, det tredje steget i företagets modellering, används i stället en standardiserad mortalitetskvot (SMR) baserad på RWE-data från den amerikanska databasen SEER¹¹ [11]. SEER ger data över en lång tidsperiod (år 2000–2018). Däremot innefattar data endast patienter med intrahepatisk gallgångscancer, vilket är en subgrupp av patienterna med gallvägscancer. I TOPAZ-1 hade omkring tre fjärdedelar av patienterna gallgångscancer och en fjärdedel av patienterna hade gallblåsecancer. Företaget menar att patientgruppen med gallgångscancer (det vill säga subgrupperna intra- och extrahepatisk gallgångscancer) utgör majoriteten av gallvägscancerfallen. Mortaliteten beräknad för patienter med gallgångscancer från RWE-data borde följaktligen vara representativ för hela gallvägscancerpopulationen enligt företaget.

I tabellen nedan finns en sammanställning av patienternas relativa risk att dö jämfört med normalpopulationen vid olika tidsperioder i modellen (steg två och tre). Värdet innebär till exempel att vid månad 24–36 är mortalitetsrisken för patienterna 33,13 gånger högre än normalpopulationens mortalitetsrisk vid samma ålder i Imfinzi-armen¹². Företaget har även beräknat en relativ mortalitetsrisk för GemCis-armen baserat på data från kontrollarmarna i Lin et. al. men tillämpar inte dessa i analysen, och därmed inget antagande om en långtidsöverlevnad, i GemCis-armen i sitt grundscenari.

Tabell 3. Relativ mortalitetsrisk vid olika tidsperioder i modellen

Tidsperiod i månader	Relativ mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen	
	Imfinzi-armen	GemCis-armen*
24–36**	33,13	38,65
36–48	22,43	26,63
48–60	13,09	23,29
60–120	4,65	4,65
120-	1,44	1,44

* Dessa värden används inte i företagets grundscenari. ** Används från månad 33 i Imfinzi-armen.

¹¹ Företaget har genomfört en litteratursökning för att identifiera relevanta kliniska studier och registerstudier av långtidsöverlevnad hos den aktuella patientgruppen. Endast studien baserad på SEER-data ansågs relevant.

¹² Mortalitetsrisken i normalpopulationen vid tidpunkterna är enligt företaget 0,79% månad 24–36, 0,86% månad 36–48 och 0,93% månad 48–60.

Företaget har under utredningens gång delgett TLV nya överlevnadsdata med brytpunkt i oktober 2023 (se figur 2). Enligt företaget [-----]. I figuren nedan visas företagens modellerade OS-kurvor.

Figur 6. KM-estimat och extrapolerade OS-kurvor i företagets grundscenario

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

Antaganden om OS har en stor påverkan på resultatet. TLV anser det positivt att företaget validerat sina antaganden om överlevnad över tid med externa data. Detta tillför information till valet av lämplig extrapolering av överlevnaden. Dock föreligger osäkerhet då valideringsdata grundar sig på andra cancerformer än gallvägscancer, liksom att andra cancerformer och en subgrupp av gallvägscancerpopulationen ligger till grund för den estimerade överlevnaden över tid. TLV:s kliniska expert finner det rimligt att anta att en utplanande OS-kurva, likt överlevnadsutvecklingen som konstateras i Lin et al., skulle kunna uppstå vid cancerformen BTC. Utifrån rådande kunskapsläge likställer TLV:s expert prognosen för alla typer av gallvägscancer, vilket talar för företagets antagande om att mortaliteten för subgruppen iCCA (Elgenidy et. al.) skulle vara representativ för BTC-gruppen som helhet. Samtidigt kvarstår osäkerheter gällande relativ effekt då merparten av QALY-vinsten uppstår efter den tidsperiod det finns data för i TOPAZ-1. I företagets grundscenario leder tilläggsbehandling med Imfinzi till en lägre mortalitetsrisk under 22 års tid, vilket är ett antagande TLV anser är förenat med hög osäkerhet.

TLV bedömer det lämpligare att tillämpa antagandet om en lägre mortalitetsrisk och långtidsöverlevnad baserad på Lin et. al. från månad 40 i Imfinzi-armen. [-----]. Även i flertalet av studierna som ingår i Lin et al. infaller utplaningen av överlevnadskurvorna i immunterapi-armarna senare än månad 33 som företaget har antagit i sitt grundscenario. TLV:s justering innebär att antagandet om långtidsöverlevnad tillämpas från en senare tidpunkt och ger därmed något lägre OS-estimat för Imfinzi-armen över tid.

TLV finner det även rimligt att anta att en andel patienter behandlade med GemCis blir långtidsöverlevare med en lägre mortalitetsrisk. [-----], dels indikerar resultat i Elgenidy et al. att en långtidsöverlevnad förekommer hos kemoterapibehandlade patienter. Även TLV:s kliniska expert menar att en mindre andel patienter i GemCis-armen kan bli långtidsöverlevare, men att långtidsöverlevnaden infaller vid en senare tidpunkt än i Imfinzi-armen. För att fånga en långtidsöverlevnad även i GemCis-armen bedömer TLV att den relativa mortalitetsrisk som företaget beräknat från kemo-armarna i Lin et. al. samt från Elgenidy et. al. bör tillämpas även i GemCis-armen. KM-data i Lin et. al. indikerar att en utplaning av kemo-armarna sker strax efter fyra år. TLV bedömer därför att denna tidpunkt är rimlig för att tillämpa ett antagande om långtidsöverlevnad för GemCis-armen i TLV:s grundscenario. TLV:s justering innebär att Imfinzi-armen har en effektfördel under fem års tid, men från år fem och framåt blir risken för att avlida lika stor i respektive arm.

De exakta värdena för den relativa mortalitetsrisken samt de exakta tidpunkterna för när en långtidsöverlevnad med en lägre mortalitetsrisk uppkommer i respektive arm är förknippat med osäkerhet. TLV genomför känslighetsanalyser där tidpunkterna för långtidsöverlevnaden varieras för att visa antagandets inverkan på resultatet. I figuren nedan visas TLV:s modellerade OS-kurvor.

Figur 7. KM-estimat och extrapolerade OS-kurvor i TLV:s grundscenario

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företaget har i korrespondens med TLV framfört att de anser att månad 36 är en lämpligare tidpunkt för att implementera antagandet om långtidsöverlevnad i Imfinzi-armen. De hänvisar till [-----]. TLV anser att tidpunkten är förknippad med osäkerhet då stöd för en långtidsöverlevnad huvudsakligen baseras på metaanalysen av Lin et al och TLV konstaterar att det i flertalet av studierna som ingår i Lin et al. inte framträder en utplaning i immunterapi-armarna redan månad 36, och TLV bedömer det därför är lämpligare att anta en senare tidpunkt.

Företaget anser även att månad 60 är en lämpligare tidpunkt för att anta en långtidsöverlevnad i GemCis-armen. Motiveringen företaget framför är att mortalitetsrisken minskar mer i immunterapi-armarna i Lin et al. än i kemo-armarna. Dock är den relativa mortalitetsrisken beräknad från samma studier som ligger till grund för Imfinzi-armens relativa mortalitetsrisk, och TLV anser därför att studierna är lika väl lämpade för att modellera antaganden om långtidsöverlevnad även i GemCis-armen. Vidare planar flertalet av kemo-armarna i Lin et al. ut innan månad 60. TLV anser därför att antagandet om långtidsöverlevnad i GemCis-armen bör implementeras tidigare än månad 60.

TLV anser att extrapoleringen av PFS-kurvorna ter sig rimliga. Då justeringar av PFS-kurvorna har liten inverkan på resultatet gör TLV ingen vidare utredning av dessa.

TLV:s bedömning: Antagandet om när en långtidsöverlevnad med lägre mortalitetsrisk lämpar sig att börja tillämpa är förenat med osäkerhet. Baserat på utvecklingen av KM-data i studierna i Lin et al. bedömer TLV att månad 40 är en lämpligare tidpunkt för ett antagande om att en andel patienter uppnår långtidsöverlevnad i Imfinzi-armen. Detta då företagets antagande enbart baseras på utvecklingen i TOPAZ-1-studiens KM-data. TLV bedömer att det är lämpligt att anta att en andel patienter uppnår långtidsöverlevnad även i GemCis-armen, och att månad 52 är en rimlig tidpunkt att tillämpa antagandet. Dessa justeringar minskar Imfinzi-armens effektfördel.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien samlades information om patienternas livskvalitet in med EQ-5D-5L-formulär. Dessa data har sedan omvandlats till nyttovikter med Burströms tariff (2020) [15]. Livskvalitetsvikterna i modellen är åldersjusterade (Ara and Brazier, 2010) [16]. Företaget har även inkluderat möjligheten att omvandla EQ-5D-5L-resultaten till EQ-5D-3L med en mappningsfunktion utvecklad av Van Hout baserad på en brittisk tariff (2012) [17].

Företaget tillämpar tillståndsspecifika nyttovikter i modelleringen, då progressionsstatus var den variabel som identifierades ha störst påverkan på patienternas livskvalitet. Nyttovikterna i företagets grundscenario presenteras nedan i tabell 4.

Tabell 4. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

	Progressionsfri	Progredierad
Imfinzi + GemCis	0,893	0,83
GemCis	0,893	0,83

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar av grad tre och fyra. Dessa uppmättes dock inte i studien, utan frekvensen och värdena på livskvalitetsförlusterna är baserade på NICE:s utvärdering av Pemazyre för behandling av återfall eller refraktär avancerad kolangiokarcinom med FGFR2-förändringar [18].

TLV:s diskussion

Det föreligger viss osäkerhet avseende livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar i sin analys. EMA påpekar att det är osannolikt att studiedata för hälsorelaterad livskvalitet i TOPAZ-1 studien är statistiskt tillförlitliga [1]. Vidare noterar TLV att livskvalitet var ett explorativt utfallsmått i studien samt att livskvalitetsvikterna företaget valt att tillämpa i sitt grundscenario är högre än den genomsnittliga livskvaliteten i den svenska normalbefolkningen vid motsvarande ålder (0,80, enligt Burström et al. 2001) [19]. TLV:s praxis är tillämpning av Van Houts mappningsfunktion vid omvandling av nyttovikter från EQ-5D-5L till EQ-5D-3L. Van Houts mappningsfunktion resulterar i nyttovikterna 0,795 för det progressionsfria hälsotillståndet och 0,682 för det progredierade tillståndet. Dessa värden överskrider inte normalpopulationens livskvalitet i den aktuella ålderskategorin och TLV bedömer det därför lämpligt att använda Van Houts mappningsfunktion. I känslighetsanalyser visar TLV hur resultatet påverkas av att procentuellt variera värdena.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det rimligt att tillämpa Van Houts mappningsfunktion för beräkning av livskvalitetsvikterna, så att livskvaliteten hos patienterna inte överskrider livskvaliteten för normalbefolkningen i samma ålder.

7.3 Kostnader

Det är främst läkemedelskostnaderna för behandling med Imfinzi som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. I avsnittet nedan ges en överblick över de kostnader som inkluderats i analysen.

7.3.1 Läkemedelskostnader

Företagets angivna pris för Imfinzi är 7 085 kronor för en vial à 120 mg och 29 487 kronor för en vial à 500 mg och är hämtade från apoteket.se. Imfinzi har avtalat pris som omfattas av sekretess och skiljer sig från det angivna priset. Priset för gemcitabin varierar mellan 291 och 850 kronor beroende på styrka 200 – 2000 mg. Priset för cisplatin är 126,5 kronor för en vial à 50 mg och 314 kronor för en vial à 100 mg. Priserna för gemcitabin och cisplatin är hämtade från apoteket.se.

Den rekommenderade dosen Imfinzi vid BTC är 1500 mg. GemCis doseras utifrån patientens kroppsytta. Företaget har beräknat genomsnittspatientens kroppsytta med Mostellers formel baserat på statistik om medellängden och medelvikten för befolkningen i Sverige¹³. Den relativa dosintensiteten baseras på den genomsnittliga doseringen i TOPAZ-1. Ingen vialdelning antas förekomma i företagets grundscenari. I tabell 5 visas läkemedelskostnader per patient och cykel i företagets grundscenari.

Tabell 5. Läkemedelskostnad per patient och cykel i företagets grundscenari (SEK)

Behandling	Antal doser per cykel*	Dosering enligt SPC	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient cykel 1–8 (21-dagar)	Kostnad per patient cykel 9 och framåt (28-dagar)
Imfinzi	1	1500 mg var 3:e vecka i kombination med cytostatika, följt av 1500 mg var fjärde vecka i monoterapi ¹⁴	96,3%	90 196 kr	87 314 kr
Gemcitabin	2	1000 mg/m ² dag 1 och 8 ¹⁵	89,9%		-
Cisplatin	2	25 mg/m ² dag 1 och 8 efter administrering av gemcitabin ¹⁶	90,5%		-
GemCis					
Gemcitabin	2	1000 mg/ m ² dag 1 och 8	89,1%	2 901 kr	-
Cisplatin	2	25 mg/m ² dag 1 och 8 efter administrering av gemcitabin	89,1%		-

*Antalet administreringar är samma oavsett cykellängden 21- eller 28 dagar.

Behandlingslängd

Enligt produktresumén ska Imfinzi ges fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Företaget antar att den modellerade behandlingslängden (Time to Treatment Discontinuation, TTD) för Imfinzi-armen utgörs av Imfinzi-armens modellerade PFS-kurva. Företaget undersökte, men valde bort, att modellera Imfinzi-armen med en parametrisk extrapoleringsfördelning baserade på studiens TTD-data. Enligt företaget skulle den log-logistiska fördelningen, som hade bäst passform till TTD KM-data, överskatta behandlingslängden och därmed behandlingskostnaden för Imfinzi.

¹³ Statistiska centralbyrån: https://www.scb.se/contentassets/9608d268fa9c40178e30131f03776b76/percentiler_av_langd_vikt_bmi_2010-2011.xls, Mostellers formel för beräkning av kroppsytta: Fancher, K.M., et al., *Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2016. 22(5): p. 690-695.

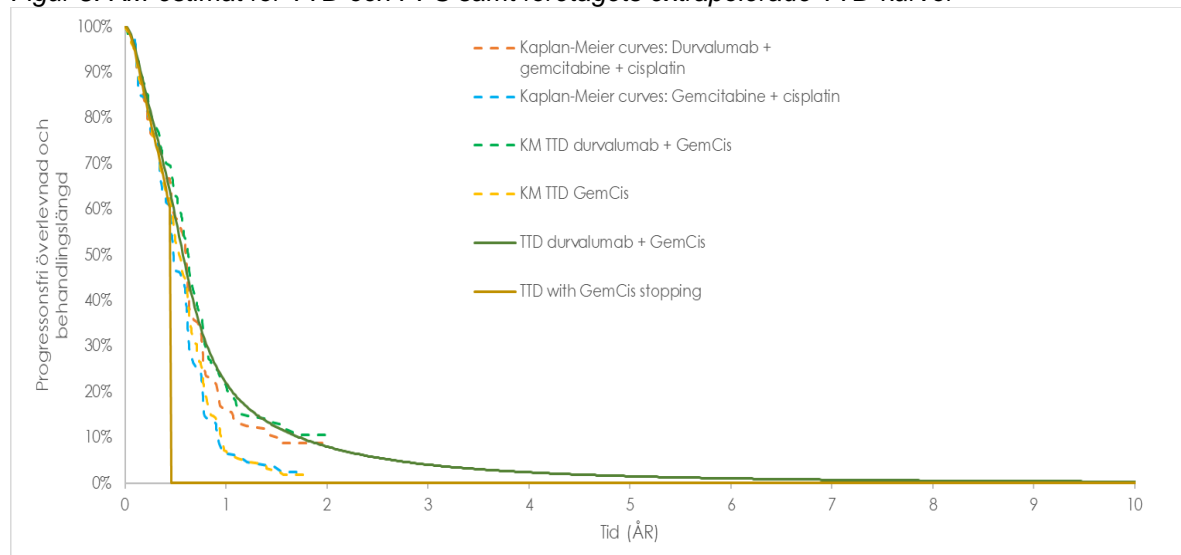
¹⁴ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20170905000017&docType=3&scrollPosition=600>

¹⁵ TOPAZ-1

¹⁶ TOPAZ-1

Behandlingen med GemCis pågick i 8 stycken 21-dagarscykler i TOPAZ-1. Vid modellering av behandlingens längd i GemCis-armen utgår företaget från TTD KM-data. Företaget väljer den extrapoleringsfördelning med bäst statistisk passform, Spline Odds 3 Knots. I figuren nedan visas KM-estimat samt extrapoleringarna av TTD-kurvorna i företagets grundscenario.

Figur 8. KM-estimat för TTD och PFS samt företagets extrapolerade TTD-kurvor



TLV:s diskussion

Upphandlade priser

Eftersom GemCis ges i båda behandlingsarmarna har priset en marginell inverkan på resultatet, så TLV justerar därför inte till regionernas upphandlade priser.

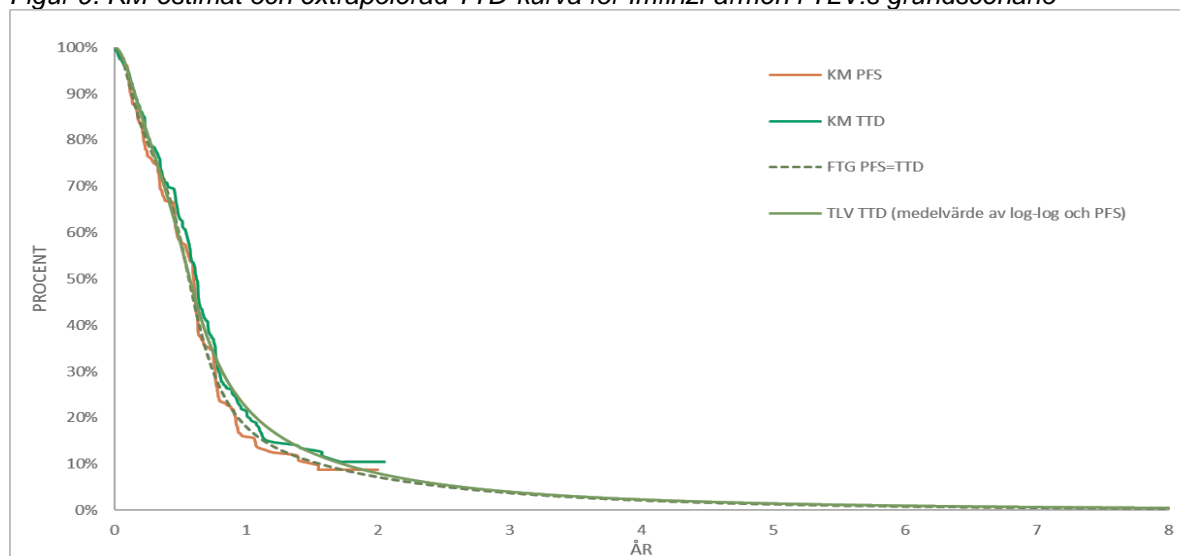
Behandlingslängd

Cirka 20 procent av patienterna i TOPAZ-1 behandlades i median 1,5 månader efter progression. Företagets antagande om att TTD-kurvan motsvaras av PFS-kurvan för Imfinzi-armen riskerar att underskatta behandlingens kostnaden med Imfinzi. Det är dessutom okänt vilken inverkan som behandling efter progression haft för de uppmätta effektresultaten i TOPAZ-1. Även detta ger stöd för att behandling efter progression bör beaktas.

Baserat på Imfinzi-armens KM-data för TTD har fördelningen log-logistisk bäst statistisk passform. Emellertid överskattar denna fördelning andelen patienter på behandling mellan månad 6 och 18. Å andra sidan leder den log-logistiska fördelningen till att andelen patienter som behandlas efter progression börjar minska strax efter ett år, vilket enligt TLV:s kliniska expert överensstämmer med klinisk praxis. Enligt TLV:s expert minskar sannolikheten att behandlas efter progression ju längre tid det har gått från behandlingsstart. Från cirka tre år följer log-logistisk fördelning PFS-kurvan, vilket innebär att i enlighet med indikationen står alla progressionsfria patienter på behandling.

Om TTD-kurvan modelleras med ett medelvärde av PFS-kurvan och log-logistisk fördelning leder det till att den extrapolerade TTD-kurvan följer KM-data för TTD väl under studietiden. Därtill, likt företagets grundscenario, sammanfaller PFS och TTD-kurvorna efter en tid vilket fångar den minskade sannolikheten att behandlas efter progression allt eftersom tiden går. I figuren nedan visas TLV:s modellering av TTD-kurvan för Imfinzi-armen. I TLV:s känslighetsanalyser visas effekten av att likställa TTD-kurvan med PFS-kurvan respektive använda en log-logistisk fördelning.

Figur 9. KM-estimat och extrapolerad TTD-kurva för Imfinzi-armen i TLV:s grundscenario



TLV bedömer: Företagets modellering riskerar att underskatta behandlingens kostnader med Imfinzi. För att beakta kostnader för behandling efter progression samt den effekt som behandling efter progression kan innebära för studieresultatet modellerar TLV Imfinzi-armens TTD-kurva med ett medelvärde av PFS-kurvan och den log-logistiska extrapoleringsfördelningen. Justeringen innebär att TTD-kurvan för Imfinzi följer studiens KM-data för TTD samt fångar den minskande sannolikheten att behandlas efter progression på sikt.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Läkemedelsadministrering

Företaget baserar administreringskostnaden för intravenösa läkemedel på Sydöstra Sjukvårdsregionens prislista för 2023 som är 3 534 kronor per timme. Företaget valde Sydöstra Sjukvårdsregionens prislista då den exkluderar overheadkostnader för läkemedel¹⁷. Företaget antar att tid för andra administreringen av GemCis under behandlingscykeln är kortare än den första, tre timmar i stället för fyra timmar.

Resursutnyttjande - kostnader för vårdbesök och monitorering

Företaget inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård. Kostnaderna för vårdbesök och monitorering är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023. Företaget har estimerat besöks- och monitoreringsfrekvenserna utifrån klinisk praxis av BTC i Sverige, vilka validerades av företagets kliniska expert. Företaget antar att progressionsfria och progredierade patienter på behandling har samma vårdresursförbrukning, med undantag av att progredierade patienter antas ha en något högre frekvens av akutsjukvårdsbesök. Företaget antar att patienter som progredierat och är utan behandling har en lägre vårdresursförbrukning.

Efterföljande behandling

Företaget inkluderar kostnader för efterföljande behandling i analysen. Företaget menar att det inte finns några standardiserade andra- respektive tredje linjens behandlingar för den aktuella patientpopulationen, så valet av efterföljande behandling och hur stor andel patienter som får respektive behandling baseras på TOPAZ-1¹⁸. Även behandlingens längd för respektive efterföljande behandling baseras på TOPAZ-1 och antas vara lika lång oavsett behandlingsarm. Företaget inkluderar även administreringskostnader för efterföljande behandlingslinjer i analysen. Företaget antar ett tre veckor långt behandlingssuppehåll mellan behandlingslinjerna.

¹⁷ Läkemedelskostnader som inte kunnat matchas med unika patienter eller åtgärder.

¹⁸ DCO 2022.

I Imfinzi-armen får 50,7 procent av patienterna en andra linjens behandling. I GemCis-armen är motsvarande andel 53,8 procent av patienterna. Andelen patienter som får vilken andra linjens efterföljande behandling och behandlingens genomsnittskostnad per cykel visas nedan i tabell 6.

Tabell 6. Fördelning mellan efterföljande behandlingar och genomsnittskostnad i andra linjen i företagens analys

2L	Imfinzi-armen	GemCis-armen	Genomsnittskostnad per cykel per behandlad patient (SEK)
Fluorouracilkombinationer	47%	43%	7 337 kr
Platinum baserade kemoterapier	28%	22%	11 604 kr
Teysono	11%	13,5%	6 006 kr
Kapecitabin + platinum baserade kombinationer	14%	15%	1 984 kr
Immunterapier	1%	7%	49 201 kr

Företaget antar vidare att cirka 20 respektive 24 procent av patienterna i Imfinzi- respektive GemCis-armen får en tredje linjens behandling. Behandlingarna som administreras är samma som i andra linjen, och andelen patienter som får respektive behandling är snarlik mellan behandlingsarmarna.

TLV:s diskussion

Läkemedelsadministrering

TLV tillämpar Södra sjukvårdsregionens prislister för år 2023, 6 448 kronor, som timkostnad för intravenös läkemedelsadministrering. Södra sjukvårdsregionens prislister tillämpas i enlighet med tidigare bedömningar om att även overheadkostnader för läkemedel bör beaktas i totalkostnaden för läkemedelsadministrering.¹⁹ Detta är också i linje med TLV:s bedömning i Imfinzi vid levercallscancer (dnr 4104/2022). Vidare antar TLV att administreringen av GemCis tar lika lång tid i både första och andra administreringen under behandlingscykeln. Det är främst den antagna administreringskostnaden för Imfinzi som har inverkan på resultatet då GemCis ges under en begränsad tid i båda behandlingsarmarna.

Resursutnyttjande - kostnader för vårdbesök och monitorering

Justering av frekvensen på vårdresursutnyttjandet har en mindre inverkan på resultatet, och TLV gör därför ingen vidare utredning av dessa.

Efterföljande behandling

Det finns inga behandlingsriktlinjer för andra och tredje linjens behandling av gallvägscancer i Sverige. Justeringar av andelen patienter som får efterföljande behandling har en mindre inverkan på resultatet. TLV gör därför ingen justering i sitt grundscenario. TLV:s kliniska expert uppger att i Sverige tillämpas återfallsbehandling med immunterapi vid icke-BTC hos patienter som uppvisar MSI-H eller dMMR. Då dessa genetiska förändringar har rapporterats förekomma hos cirka 2 procent av alla patienter med BTC [12] justerar TLV siffran 7 procent till 2 procent i en känslighetsanalys.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario tillämpas en administreringskostnad om 6 448 kronor baserad på Södra sjukvårdsregionens prislister från 2023. Administreringstiden för GemCis antas vara 4 timmar både vid första och andra administreringen i behandlingscykeln.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget antar en engångskostnad om 106 575 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling. Kostnaden är hämtad från TLV:s utvärderingar av Kadcyla (dnr 611/2019) och uppräknad enligt konsumentprisindex (KPI) till 2023 års prisnivå. Företaget inkluderar kostnader för vård av biverkningar av grad tre eller högre som rapporterats av minst fem procent av patienterna. Kostnader för vård av biverkningar har en mindre påverkan på resultatet och presenteras därför inte i detalj.

¹⁹ Se exempelvis diskussion och bedömning avseende overheadkostnader för läkemedel i Enhertu (dnr 3986/2021).

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) cirka 1,05 miljoner kronor när Imfinzi i kombination med GemCis jämförs med enbart GemCis. I TLV:s grundscenario är motsvarande kostnad cirka 1,9 miljoner kronor.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorizonten är 30 år.
- OS-kurvorna extrapoleras med log-logistisk fördelning och i Imfinzi-armen används även en kombinerad metod där en relativ mortalitetsrisk baserad på externa data tillämpas för att beakta att en andel patienter blir långtidsöverlevare. I Imfinzi-armen antas en långtidsöverlevnad från månad 33. I GemCis-armen antas ingen långtidsöverlevnad.
- Värden på nyttovikterna har omvandlats från studiedata till EQ-5D-5L med en tariff från Burström et. al. (2020).
- Imfinzi-armens TTD-kurva antas motsvaras av PFS-kurvan.
- Kostnaden för intravenös läkemedelsadministrering baseras på Sydöstra sjukvårdsregionens prislista.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet QALY på cirka 1,05 miljoner kronor när Imfinzi i tillägg till GemCis jämförs med enbart GemCis. Skillnader i kostnader är cirka 1,2 miljoner kronor och antalet vunna QALYs är 1,12. Resultaten återfinns i tabell 7.

Tabell 7 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Imfinzi + GemCis	GemCis	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	1 113 562 kr	19 346 kr	1 094 216 kr
Övriga sjukvårdskostnader	610 286 kr	524 729 kr	85 557 kr
Kostnader, totalt	1 723 848 kr	544 075 kr	1 179 773 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,81	0,55	0,26
Levnadsår (odiskonterade)	3,23	1,35	1,88
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,23	1,11	1,12
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 051 192 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Ett urval av företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 8.

Tabell 8 Företagets känslighetsanalyser, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 179 773 kr	1,12	1 051 192 kr
PFS - Spline hazards 3 knots	Spline Odds (3 knots) i båda armarna	1 180 627 kr	1,12	1 051 768 kr
	Gamma i båda armarna	1 028 305 kr	1,12	922 126 kr
	Gamma i båda armarna + långtidsöverlevnad från månad 33 i Imfinzi-armen	1 158 743 kr	0,93	1 247 500 kr

OS - Log-logistisk till månad 33 och därefter långtidsöverlevnadsjustering med en relativ mortalitetsrisk från Lin et al.	Långtidsöverlevnad från månad 33 i båda armarna	1 159 692 kr	0,74	1 572 973 kr
	Långtidsöverlevnad från månad 33 Imfinzi-armen och från månad 60 i GemCis-armen	1 172 293 kr	0,98	1 197 348 kr
	Långtidsöverlevnad från månad 36 i Imfinzi-armen	1 177 907 kr	1,06	1 113 812 kr
Nyttovikter beräknade med Burströms tariff	Nyttovikter beräknade med van Houts mappningsfunktion	1 179 773 kr	0,94	1 258 682 kr
	Nyttovikter utan åldersjustering	1 179 773 kr	1,14	1 031 117 kr
Kostnader	Kostnad för svinn exkluderat	1 153 060 kr	1,12	1 027 391 kr
	Kostnader för efterföljande behandling exkluderat	1 199 083 kr	1,12	1 068 398 kr
	Kostnader för vård i livets slutskede exkluderat	1 184 684 kr	1,12	1 055 568 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Långtidsöverlevnad antas i båda behandlingsarmarna, från månad 40 i Imfinzi-armen och från månad 52 i GemCis-armen.
- Värderna på nyttovikterna har omvandlats från studiedata till EQ-5D-3L med Van Houts mappningsfunktion.
- Imfinzi-armens TTD-kurva antas utgöras av ett medelvärde av PFS-kurvan och den log-logistiska extrapoleringsfördelningen som baseras på studiens KM-data för TTD.
- Kostnaden för intravenös läkemedelsadministrering baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista och administreringen av GemCis antas ta lika lång tid vid första och andra administreringen i behandlingscykeln.

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 1,9 miljoner kronor vid behandling med Imfinzi i tillägg till GemCis jämfört med att patienter enbart behandlas med GemCis. Skillnader i kostnader är cirka 1,3 miljoner kronor och antalet vunna QALYs är 0,66. Resultaten återfinns i tabell 9.

Tabell 9 Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Imfinzi + GemCis	GemCis	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	1 177 419 kr	19 429 kr	1 157 990 kr
Övriga sjukvårdskostnader	796 645 kr	698 127 kr	98 518 kr
Kostnader, totalt	1 974 064 kr	717 556 kr	1 256 508 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,81	0,55	0,26
Levnadsår (odiskonterade)	2,97	1,69	1,28
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,75	1,09	0,66
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 890 603 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerhet, vilka framgår i tabell 10. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är antaganden om tidpunkten en andel patienter uppnår en långtidsöverlevnad, tidshorizonten och nyttovikterna. TLV:s analys med antagandet om att en långtidsöverlevnad infinner sig månad 60 i båda

behandlingsarmarna kan betraktas som något konservativ då en utplaning av KM-data ses tidigare än så för behandlingsarmarna i Lin et al.

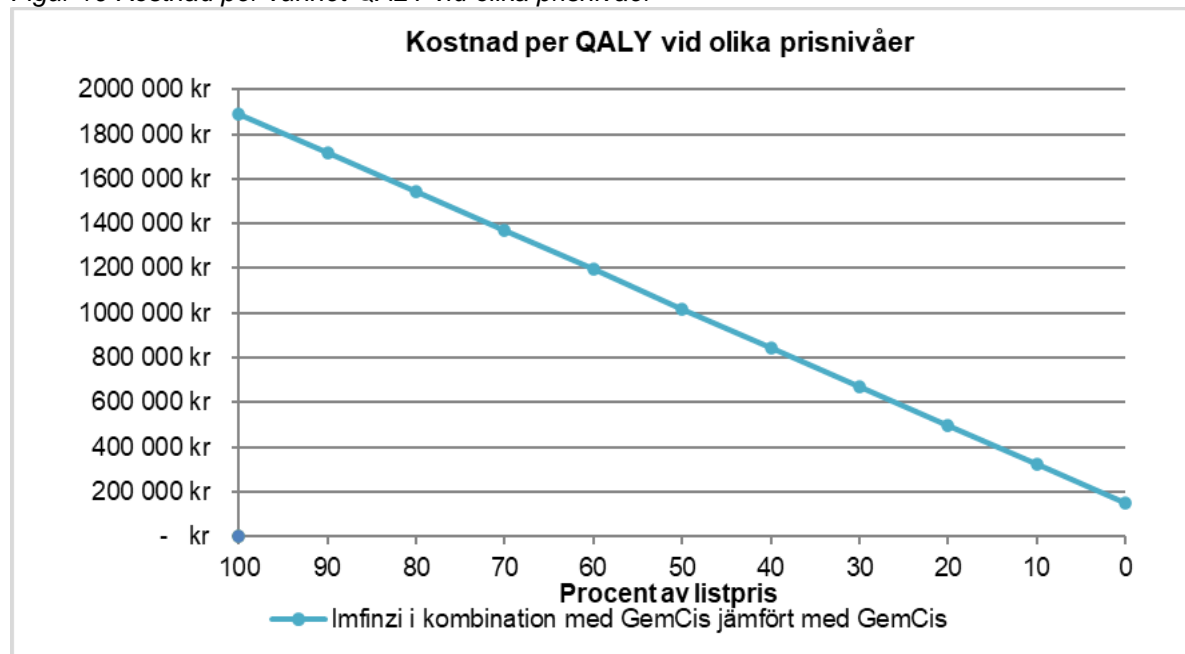
Tabell 10 TLV:s känslighetsanalyser, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 256 508 kr	0,66	1 890 603 kr
Tidshorisont 30 år	15 år	1 248 513 kr	0,52	2 400 738 kr
	20 år	1 252 808 kr	0,60	2 090 733 kr
Diskonteringsränta 3%	0%	1 291 312 kr	0,88	1 464 554 kr
	5%	1 237 634 kr	0,57	2 186 583 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart 62,5 år	60,5 år	1 256 840 kr	0,71	1 782 240 kr
	64,5 år	1 256 147 kr	0,62	2 024 702 kr
RDI Imfinzi 96,3%	92,6%	1 226 091 kr	0,66	1 844 836 kr
	100%	1 271 716 kr	0,66	1 913 486 kr
BSA 1,91 m2	-15% (1,6 m2)	1 256 508 kr	0,66	1 890 603 kr
	+15% (2,2 m2)	1 256 508 kr	0,66	1 890 603 kr
OS – Tidpunkt för långtidsöverlevnad	Imfinzi-armen månad 36	1 259 006 kr	0,74	1 708 427 kr
	Imfinzi-armen månad 44	1 254 559 kr	0,61	2 069 571 kr
	GemCis-armen månad 48	1 255 096 kr	0,64	1 953 714 kr
	GemCis-armen månad 56	1 257 534 kr	0,68	1 847 227 kr
Imfinzi-armen med relativ mortalitetsrisk från månad 40 GemCis-armen med relativ mortalitetsrisk från månad 52	Båda armarna månad 40	1 251 205 kr	0,58	2 153 484 kr
	Båda armarna månad 52	1 251 714 kr	0,53	2 373 307 kr
	Båda armarna månad 60	1 251 504 kr	0,48	2 629 302 kr
	RMR innan år 5 (Lin et al) + 50%	1 254 917 kr	0,60	2 087 321 kr
OS - Värden på relativ mortalitetsrisk (RMR/SMR) enligt Tabell 3	RMR innan år 5 (Lin et al) – 50%	1 258 328 kr	0,74	1 708 825 kr
	SMR efter år 5 (Elgenidy et al) + 50%	1 255 797 kr	0,59	2 123 456 kr
	SMR efter år 5 (Elgenidy et al) -50%	1 257 196 kr	0,77	1 631 581 kr
	Modellerad med PFS-kurvan	1 185 777 kr	0,66	1 784 177 kr
TTD Medelvärde av PFS och log-logistisk fördelning	Modellerad med log-logistisk fördelning	1 345 796 kr	0,66	2 024 951 kr
	Stoppregel år 2	1 093 140 kr	0,66	1 644 792 kr
	Stoppregel år 4	1 191 174 kr	0,66	1 792 299 kr
	+15% (PFS: 0,914, PD: 0,784)	1 256 508 kr	0,76	1 644 160 kr
Nyttovikter PFS: 0,795 PD: 0,682	-15% (PFS: 0,676, PD: 0,58)	1 256 508 kr	0,56	2 223 950 kr
	Efterföljande behandling – 7% i GemCis-armen får ICI-behandling	1 262 029 kr	0,66	1 898 909 kr
Vårdresursförbrukning	+ 100% patienter på behandling	1 268 596 kr	0,66	1 908 792 kr
	+ 100% patienter utan behandling	1 247 447 kr	0,66	1 876 969 kr
	+ 100% nyttjande efter 5 år	1 277 806 kr	0,66	1 922 649 kr

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 10 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Imfinzi. Varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per vunnet QALY för Imfinzi med cirka 174 000 kronor.

Figur 10 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Den hälsoekonomiska analysen återspeglar patientpopulationen, hälsotillstånden populationen kan befinna sig i och förväntad användning i klinisk praxis är i enlighet med produktresumén.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat i) Överlevnad	Hög	Antaganden om vid vilken tidpunkt som en långtidsöverlevnad aktualiseras för patientpopulationen är förknippad med osäkerhet och har stor påverkan på resultatet.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	Bedömningen baseras på att resultatet är känsligt för antaganden om vid vilken tidpunkt patienter kan antas uppnå en långtidsöverlevnad. Antagandet avgör andelen patienter som får en lägre mortalitetsrisk. Dock är både tidpunkten och värdet på den relativa mortalitetsrisken över tid vid långtidsöverlevnad förenat med osäkerhet.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Imfinzi i kombination med gemcitabin och cisplatin indicerat för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserande gallvägscancer (BTC). Relevant jämförelsealternativ utgörs av GemCis.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,9 miljoner kronor. I TLV:s känslighetsanalyser är kostnaden mellan 1,5 och 2,6 miljoner kronor. TLV bedömer osäkerheten i resultatet som hög. Detta beror på att resultatet är känsligt för antaganden om vid vilken tidpunkt patienter kan antas uppnå en långtidsöverlevnad. Antagandet avgör andelen patienter som uppnår en långtidsöverlevnad med en lägre mortalitetsrisk. Dock är både tidpunkten och värdet på den relativa mortalitetsrisken över tid vid långtidsöverlevnad förenat med osäkerhet.

9 Referenser

- [1] Imfinzi. Assessment report. 10 November 2022. EMA/29546/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- [2] Valle J W et al., New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*, 2017. 7(9): p. 943-962.
- [3] Fung S et al. Durvalumab: A Review in Advanced Biliary Tract Cancer. *Targeted Oncology* (2023) 18:965–972.
- [4] Gallblåse- och gallvägscancer. Nationellt vårdprogram. 2019-09-10 Version: 1.1.
- [5] Vogel A et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140.
- [6] Oh D-Y et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*, 2022: p. EVIDOa2200015.
- [7] Oh D Y et al. Updated overall survival from the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer. *ESMO Annual Congress 2022*, 2022.
- [8] Valle J W et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(14): p. 1273-81.
- [9] Lin E P et al. Analysis of Cancer Survival Associated With Immune Checkpoint Inhibitors After Statistical Adjustment: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(8): p. e2227211.
- [10] Izquierdo-Sanchez L et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol*. 2022 May;76(5):1109-1121.
- [11] Elgenidy A et al. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022. 31(12): p. 2169-2176.
- [12] Valle J W et al. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397: 428–44
- [13] Paz-Ares, L., et al., Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN^{#x2606}. *ESMO Open*, 2022. 7(2).
- [14] Paz-Ares, L., et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. **394**(10212): p. 1929-1939.
- [15] Burström, K., et al., Experience-Based Swedish TTO and VAS Value Sets for EQ-5D-5L Health States. *Pharmacoeconomics*, 2020. 38(8): p. 839-856.
- [16] Ara, R. and J.E. Brazier, Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*, 2010. 13(5): p. 509-518
- [17] Van Hout et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012 Jul-Aug;15(5):708-15. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
- [18] NICE. Single Technology Appraisal: Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 alterations [ID3740] Committee Papers. 2021; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/documents/committee-papers>.
- [19] Burström, K., M. Johannesson, and F. Diderichsen, Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*, 2001. 10(7): p. 621-35.
- [20] Ullenhag G, Hansson J, Ny L. Stora framsteg för systemisk behandling vid malignt melanom. *Läkartidningen*. 2017,114:ELM9