

Datum
2018-01-25Vår beteckning
2587/2017**SÖKANDE**AstraZeneca AB
Pricing and Reimbursement B674
151 85 Södertälje**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-01-26 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Faslodex	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	250 mg	Förfylld spruta, 2 st (2 x 5 ml)	099215	5 600,00	5 758,25

ANSÖKAN

AstraZeneca AB (företaget) har ansökt om att Faslodex, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta ska ingå i läkemedelsförmånerna, i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Faslodex godkändes 2004 för behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Godkännandet avsåg doseringen 250 mg per månad.

I januari 2010 ökades den godkända dosen till 500 mg baserat på data från studien Confirm.

I september 2016 beslutade TLV om subvention för behandling med Faslodex i andra linjen, med följande begränsning och villkor, vilket motsvarade hela den dåvarande godkända indikationen:

Begränsningstext

Subventioneras endast för behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen.

Villkorstext

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

Företaget ansöker nu om subvention även för följande indikation: behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som inte tidigare fått endokrin behandling.

Bröstcancer är den i särklass vanligaste cancerformen bland kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. Antalet dödsfall per år i bröstcancer är mellan 1 400 och 1 500. Färre än fem procent av patienterna har vid tiden för diagnos avancerad bröstcancer. Patienter med avancerad bröstcancer anses vara icke botbara och behandlingen av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer är palliativ. Målet med behandlingen är främst att förlänga överlevnaden samtidigt som livskvaliteten bibehålls.

Bröstcancer är en multifaktoriell sjukdom där arv och miljöfaktorer såsom hormonnivåer och livsstil samverkar. Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten då både östrogen- och progesteronnivåerna är höga. Upp till 80–85 procent av alla diagnostiserade fall av bröstcancer (80 procent hos äldre kvinnor med bröstcancer) innehåller östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörcellerna och stimulera dessa till celledelning vilket leder till tumörtillväxt. Många av dessa patienter har även progesteronreceptorer (PgR). Tumörceller med ER och/eller PgR svarar på behandling med endokrina läkemedel såsom aromatashämmare och tamoxifen.

Faslodex innehåller den aktiva substansen fulvestrant och tillhör gruppen östrogenblockerare. Rekommenderad dos är 500 mg en gång per månad, med en extra dos

2587/2017

på 500 mg två veckor efter den initiala dosen. Faslodex administreras som två efter varandra följande 5 ml injektioner långsamt intramuskulärt, en i vardera skinkan.

Enligt aktuella behandlingsrekommendationer är förstahandsvalet vid en lokalt avancerad eller metastaserad östrogenpositiv bröstcancer hos kvinnor som passerat klimakteriet en aromatashämmare. För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: tamoxifen, aromatashämmare (anastrozol, letrozol och exemestan), fulvestrant 500 mg och i vissa fall även gestagener (megestrolacetat och medroxiprogesteron).

I en fas III-studie, FALCON, görs en direkt jämförelse av effekt och säkerhet mellan Faslodex och anastrozol. Resultaten i FALCON visade en statistiskt signifikant längre progressionsfri överlevnad för Faslodex 500 mg jämfört med anastrozol 1 mg. Ingen statistiskt signifikant skillnad erhöles för total överlevnad. Vid tiden för analys var data för total överlevnad omogna då endast en tredjedel av patienterna hade avlidit. Ingen signifikant skillnad erhöles mellan Faslodex och anastrozol vad gäller hälsorelaterad livskvalitet och behandlingsrelaterade biverkningar.

Behandlingskostnaden för Faslodex är ca 6 000 kr per månad. Anastrozol är tabletter och har även generisk konkurrens varför priset för dessa läkemedel varierar. Behandlingskostnaden per månad är betydligt lägre för jämförelsealternativet än för Faslodex.

Företaget utvärderar kostnadseffektiviteten av Faslodex genom en hälsoekonomisk modellanlys. Det grundscenario som företaget presenterar innebär att behandling med Faslodex har en relativ effektfördel på total överlevnad som fortlöper under hela modellens tidshorisont. Företaget uppskattar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 490 000 kronor när Faslodex jämförs med anastrozol.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög. Tillståndet leder till för tidig död. Mindre än en tredjedel av patienterna med avancerad bröstcancer lever längre än fem år. Målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden.

Behandlingen vid den indikation som nu är föremål för prövning, dvs. behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som inte tidigare fått endokrin behandling är individuell och beror på flera olika faktorer. TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen är aromatashämmarna anastrozol och letrozol. En jämförelse mot letrozol kan endast göras genom en nätverksmetaanalys vilket är förknippat med en förhöjd osäkerhet. Den direkta jämförelsen med anastrozol ger en bättre bild av den relativa effektskillnaden mellan läkemedlen. Eftersom TLV bedömt anastrozols och letrozols säkerhet och effekt som jämförbar, samt då prisskillnaden dem emellan är marginell, gör TLV endast en hälsoekonomisk utvärdering där Faslodex jämförs med anastrozol.

Även Ibrance (palbociklib) i kombination med en aromatashämmare är ett möjligt jämförelsealternativ för första linjens behandling av metastaserad eller lokalt avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer. Givet den ökade biverkningsbördan som tillkommer med tillägget av palbociklib kan man dock, enligt TLV:s bedömning, förvänta att patientpopulationen som erbjuds kombinationsbehandlingen inte kommer att vara densamma som den som erbjuds de mindre toxiska behandlingarna med endokrin behandling ensamt. Ibrance kan förväntas användas i högre utsträckning till patienter med en sämre prognos och till patienter som tolererar en mer toxisk behandling. TLV bedömer därför att Ibrance i kombination med aromatashämmare inte är ett relevant jämförelsealternativ till den indikation som nu är föremål för prövning, även om indikationerna är formellt överlappande.

TLV anser att det finns en hög osäkerhet i den hälsoekonomiska modellen. Osäkerheterna grundar sig främst i den relativa effektskillnaden av total överlevnad på lång sikt. Den direkta jämförelsen i fas III-studien FALCON visade statistiskt signifikant bättre effekt för Faslodex jämfört med anastrozol avseende progressionsfri överlevnad. Ingen statistiskt signifikant skillnad erhöles för total överlevnad.

Företaget modellerar en överlevnadsfördel för Faslodex som fortgår under hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att det inte finns stöd för att den modellerade totala överlevnaden återspeglar den faktiska totala överlevnaden. På grund av osäkerheterna presenterar TLV kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår som ett spann.

Spannet bygger på två analyser där osäkerheterna gällande den totala överlevnaden över tid beaktas. Antaganden i TLV:s analyser baseras på den tidsperiod det finns kliniskt underlag för. I TLV:s ena analys justeras de extrapolerade totala överlevnadskurvorna så att

2587/2017

sannolikheten att avlida är densamma i båda behandlingsarmarna 36 månader från behandlingsstart (studiens tid för analys). I den andra analysen som ligger till grund för TLV:s spanns antas sannolikheten att avlida gå mot att vara densamma i båda behandlingsarmarna från 36 månader. Ett år senare, således 48 månader från behandlingsstart antas risken att avlida vara lika stor i båda armarna.

TLV uppskattar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 680 000 och 800 000 kronor när Faslodex jämförs med anastrozol. I TLV:s analyser genereras en vinst av kvalitetsjusterade levnadsår på mellan 0,30 och 0,36.

Trots osäkerheten i relativ effekt anser TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är rimlig i förhållande till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad.

Faslodex fick i september 2016 subvention för behandling i andra linjen, med begränsning och villkor. Eftersom Faslodex i och med detta beslut även subventioneras i första linjen, bedömer TLV att tidigare begränsning inte längre är nödvändig. Faslodex beviljas därför generell subvention.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Faslodex ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson samt överläkaren Maria Strandberg. Föredragande har varit medicinska utredaren Mirjana Poljakovic och hälsoekonomen Hannah Folkesson. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Mirjana Poljakovic

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.