

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Kisqali (ribociklib)

### Utvärderad indikation

Kisqali i kombination med en aromatashämmare är indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptor- (HR-) positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2- (HER2-) negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrin-baserad behandling.

### Förslag till beslut

Bifall med villkor

## Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Kisqali
Aktiv substans	Ribociklib
ATC-kod	L01XE42
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Novartis Sverige AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2018-02-26
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ibrance i kombination med en aromatashämmare
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar antalet nya patienter per år till cirka [---] vid fullskalig försäljning
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[---] kronor

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kisqali	200 mg	21	10 132,51	10 381,41
Kisqali	200 mg	42	20 265,02	20 716,57
Kisqali	200 mg	63	30 397,53	31 051,73

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (hälsoekonom), Åsa Levin (jurist) och Olof Lindgren (hälsoekonom)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1781/2017

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

### Förslag till beslut **Bifall med villkor**

#### **Villkorstext**

Företaget skall inkomma med en uppföljning som redovisar hur Kisqali används i klinisk vardag senast den 30 juni 2019

- Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor.
- Kisqali (ribociklib) i kombination med en aromatashämmare är indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptor- (HR-) positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2- (HER2-) negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrinbaserad behandling.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali i kombination med en aromatashämmare är Ibrance i kombination med aromatashämmare.
- TLV bedömer effekten av palbociklib och ribociklib i kombination med letrozol som jämförbar utifrån föreliggande kunskap. Studiedata från fas III-studien MONALEESA-2 visar att kombinationsbehandling med ribociklib och letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 9,3 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi.
- Total överlevnad (OS) från MONALEESA-2 är fortfarande omogna och därmed osäkra, men tyder på, numerärt sett, bättre OS hos patienter behandlade med Kisqali i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi.
- Eftersom det finns en sidoöverenskommelse gällande riskdelning mellan landstingen och det företag som marknadsför Ibrance och som innehåller vissa sekretessbelagda uppgifter, används det gemensamma jämförelsealternativet letrozol för att sedan uppskatta kostnadseffektiviteten mellan Kisqali (+letrozol) och Ibrance (+letrozol).
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Kisqali i kombination med letrozol med letrozol i monoterapi. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga. Osäkerheterna ligger framförallt i den modellerade totala överlevnaden.
- Läkemedelskostnaden för Kisqali i rekommenderad dos (tre tabletter à 200 mg per dag) uppgår till cirka 33 800 kronor per månad
- Läkemedelskostnaden för behandling med Kisqali sjunker vid dossänkningar, vilket beror på att företaget har prissatt produkten till ett fast pris per tablett (à 200 mg) i AIP.
- För att hantera rådande osäkerheter har landstingen och företaget kommit överens om en sidoöverenskommelse som har tillförts ärendet. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad.
  - Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY är cirka 880 000 kronor.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att Kisqali uppfyller villkoren 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmånerna m.m. (förmånslagen) för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Bröstcancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>9</b>
2.1	Modellstruktur.....	9
2.2	Effektmått.....	10
2.3	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>15</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s grundscenario.....	16
3.3	Budgetpåverkan.....	18
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	18
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>19</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	19
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	19
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>21</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	21
5.2	Författningstext m.m. ....	21
5.3	Praxis.....	21
<b>Bilagor</b> .....	<b>23</b>	
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	23

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Bröstcancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från de nationella riktlinjerna för bröstcancer<sup>1,2</sup>, årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret<sup>3</sup> och Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård<sup>4</sup>.

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. År 2015 upptäcktes cirka 9 400 bröstcancerfall hos kvinnor. Incidensen av bröstcancer ökar, vilket delvis beror på den screening som utförs. Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor. I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig; från 2 406 diagnoser 1960 till 8 490 insjuknanden 2012. Studerar man insjuknande över tid uppdelat på olika åldersgrupper ser man att incidensen ökat mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år. En måttlig ökning ses också i alla övriga åldersgrupper. Tidigare var insjuknandet högst bland de äldsta kvinnorna medan det nu är gruppen 60–69 år som har den högsta incidensen. Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor över 65 år.

Av de kvinnor som har haft bröstcancer får 20–25 procent återfall. Hos vissa återkommer cancer i det tidigare operationsområdet men vanligtvis är återfallet i form av metastaser i skelettet, lungorna och levern (så kallade fjärrmetastaser). För en majoritet av de personer som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2 år. 15–25 procent av patienterna lever efter 5 år och vissa kan överleva 10 år eller mer med god livskvalitet. Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat mellan 1 400–1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmodaliteter i allmänhet vara en icke-kurabel sjukdom.

Inför valet av läkemedelsbehandling är det viktigt att fastställa hormonreceptorstatus och HER2-status (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2). Dessa faktorer är även prognostiska. Ett överuttryck av HER2 (HER2-positiv) leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet. Upp till 80–85 procent av alla diagnostiserade fall av 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 (hormonreceptorpositiva, HR-positiva) svarar på behandling med endokrina läkemedel såsom aromatashämmare och tamoxifen. Den vanligaste och den med bäst prognos ER/PgR-positiva och HER2-negativa bröstcancerformen utgjorde 77 procent av alla nya fall år 2015. Den HER2-positiva cancerformen utgjorde 14 procent och den trippelnegativa typen (ER-/PgR-/HER2-) 9 procent av alla nyupptäckta bröstcancerar.

---

<sup>1</sup> Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bröst/vardprogram/vp-bröstcancer.pdf>

<sup>2</sup> Nationellt vårdprogram för bröstcancer - Remissrunda 2

[https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-varldprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp\\_sarkom\\_rr2\\_170829.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-varldprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp_sarkom_rr2_170829.pdf)

<sup>3</sup> Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016,

[https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bröst/kvalitetsregister/nationell\\_brostcancer\\_rapport\\_2015-2pdf.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bröst/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf)

<sup>4</sup> Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Socialstyrelsen. 2014. Uppdaterad 2015, <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>

## 1.2 Läkemedlet

Kisqali innehåller den aktiva substansen ribociklib. Kisqali godkändes i augusti 2017 av Europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA).

### 1.2.1 Indikation

Kisqali i kombination med en aromatashämmare är indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptor- (HR-) positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2- (HER2-) negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrin-baserad behandling.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Kisqali, ribociklib, blockerar aktiviteten hos speciella enzymer (kinaser) som kallas cyklinberoende kinaser 4 och 6 (CDK4/6). Dessa kinaser aktiveras när de bildar komplex med andra proteiner som kallas för D-cykliner. Komplexet cyklin D–CDK4/6 leder i sin tur till en kraftig överaktivering av speciella transkriptionsfaktorer<sup>5</sup> som skruvar upp takten i både celltillväxten/celldelningen. Genom att blockera CDK4/6 saktar Kisqali ner tillväxten av HR-positiva bröstcancer celler.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket totalt ger en behandlingscykel på 28 dagar. Behandlingen ska pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet inträffar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare. Aromatashämmaren ska tas peroralt en gång dagligen under hela 28-dagarscykeln. Kisqali kan tas med eller utan föda. Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag, helst på morgonen.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid metastaserad bröstcancer

Enligt gällande svenska rekommendationer från 2014<sup>6</sup> är aromatashämmare (anastrozol och letrozol) i allmänhet första linjens behandling vid första återfallet av verifierad endokrinkänslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Hos postmenopausala kvinnor bildas östrogener huvudsakligen genom att enzymet aromatas omvandlar androgener från binjuren till östradiol. Denna hormonsyntes kan undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas. För hormonreceptorpositiva patienter med kliniskt snabb progress (i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor) eller vid omfattande tumörrelaterade symtom bör även cytostatikabehandling starkt övervägas.

Vid tidpunkten för sammanställningen av rekommendationerna var dock resultatet av PALOMA-2-studien, som dokumenterade värdet av tillägg med palbociklib (Ibrance) till aromatashämmare vid metastaserande bröstcancer, inte känt. I 2017 års remissversion av vårdprogrammet<sup>7</sup> fastslås att kombinationen letrozol och CDK4/6-hämmare (palbociklib och

<sup>5</sup> Transkriptionsfaktorer är proteiner som på något sätt, direkt eller indirekt, är involverade i transkriptionen (uttrycket) av gener.

<sup>6</sup> Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostdcancer.pdf>

<sup>7</sup> Nationellt vårdprogram för bröstcancer - Remissrunda 2

[https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-vardprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp\\_sarkom\\_rr2\\_170829.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-vardprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp_sarkom_rr2_170829.pdf)

ribociklib) ger längre progressionsfri överlevnad än letrozol enbart, men att ingen total överlevnadsvinst är påvisad.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Med tanke på det senaste subventionsbeslutet för CDK4/6-hämmaren Ibrance i kombination med en aromatashämmare anser företaget att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali i kombination med en aromatashämmare är Ibrance i samma kombination. Detta utgör grundscenariot för kostnadseffektivitetsanalysen. En alternativ jämförelseterapi skulle dock kunna vara en aromatashämmare (letrozol) i monoterapi. Detta presenteras som en scenarioanalys i ansökan. Då Kisqali och Ibrance inte har jämförts direkt mot varandra i någon klinisk studie, presenterar företaget resultatet av en indirekt jämförelse mellan Kisqali och Ibrance (båda i kombination med en aromatashämmare) vid metastaserande bröstcancer.

**TLV:s bedömning:** I enlighet med företaget bedömer TLV att det mest lämpliga alternativet till kombinationen Kisqali och aromatashämmare är att behandla med Ibrance i kombination med aromatashämmare. Vidare bedömer TLV att aromatashämmarna anastrozol och letrozol kan ses som jämförbara avseende effekt och säkerhet.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Tillståndet saknar bot och leder till en för tidig död.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1: Sammanfattning över aktuell studie

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population
MONALEESA-2	Fas III, randomiserad, dubbelblind	Ribociklib + letrozol vs placebo + letrozol  n=334 vs n=334	Postmenopausala kvinnor med HR+/HER2- lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom

#### MONALEESA-2<sup>8</sup>

MONALEESA-2 är den studie som primärt ligger till grund för godkännandet för första linjens kombinationsbehandling med en aromatashämmare. Studien syftade till att undersöka effekten av ribociklib i kombination med aromatashämmaren letrozol jämfört placebo och letrozol hos postmenopausala<sup>9</sup> kvinnor med HR-positiv och HER2-negativ avancerad bröstcancer där kurativ behandling inte var möjlig. Patienter som tidigare fått systemisk behandling (inklusive CDK4/6 hämmare) för sin avancerade sjukdom var exkluderade i

<sup>8</sup> Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48.

<sup>9</sup> Definerades som bilateral ooforektomi (borttagande av båda äggstockarna) eller ålder  $\geq 60$  år eller ålder  $< 60$  år i kombination med spontant upphörande av menstruation i åtminstone 12 månader samt FSH- (follikelstimulerande hormon) och östrogennivåer i postmenopausala nivåer.

studien. Tidigare adjuvant<sup>10</sup> eller neoadjuvant<sup>11</sup> behandling med aromatashämmare var tillåtet såvida inte sjukdomsåterfall inträffat medan patienten erhöll behandlingen eller inom 12 månader efter behandlingens avslut. Andra exkluderade patienter var bland andra patienter med CNS-metastaser samt patienter med hjärtsjukdom (inklusive patienter med förlängt QTc-intervall<sup>12</sup>). EKG togs initialt vid screening, dag 15 i första behandlingscykeln och dag 1 i behandlingscykel 2 och 3. Efter en protokolljustering infördes EKG-undersökning av patienterna även på dag 1 av behandlingscyklerna 4-9. Hos patienter med QTc-intervall över 480 millisekunder, uppmätt någon gång under de första 9 cyklerna, fortsatte EKG-mätningarna på dag 1 av de därpå följande behandlingscyklerna.

668 postmenopausala kvinnor randomiserades dubbelblint i förhållandet 1:1 till antingen ribociklib (3 tabletter à 200 mg en gång om dagen under 21 dagar i sträck, följt av ett uppehåll på 7 dagar för att avsluta en 28-dagars behandlingscykel) plus letrozol (2,5 mg en gång dagligen) eller till placebo plus letrozol (2,5 mg en gång dagligen). Behandlingen fortsatte fram till objektiv sjukdomsprogression, oacceptabla biverkningar, död eller behandlingsutsättning oavsett orsak. Övergång mellan behandlingsarmarna (cross-over) tilläts inte. Randomiseringen var stratifierad efter förekomst av lever och/eller lungmetastaser.

Patienterna var väl matchade avseende demografi och prognos vid baslinjen mellan behandlingsarmarna. Medianåldern hos de rekryterade patienterna var 62 år för de ribociklib plus letrozol behandlade patienterna och 63 år för de som erhöll placebo plus letrozol. 43,7 procent av patienterna som behandlades med ribociklib plus letrozol och 43,4 procent av de som behandlades med placebo plus letrozol hade tidigare erhållit neoadjuvant och/eller adjuvant behandling med cytostatika och motsvarande procent som hade fått neoadjuvant och/eller adjuvant behandling med endokrina läkemedel var 52,4 respektive 51,2. 99,7 procent av de som behandlades med ribociklib plus letrozol respektive 99,1 procent av placebo plus letrozol patienterna hade metastaserad sjukdom vid baslinjen (stadie IV). 20,7 procent och 23,4 procent av de patienter som behandlades med ribociklib plus letrozol respektive placebo plus letrozol hade enbart skelettmastaser och 59,0 procent respektive 58,7 procent hade visceral sjukdom. 34,1 procent av patienterna som behandlades med ribociklib plus letrozol och 33,8 procent av patienterna som behandlades med placebo plus letrozol hade nyligen diagnostiserats med avancerad eller metastaserande sjukdom. 60,5 procent och 58,4 procent av patienterna som behandlades med ribociklib plus letrozol respektive placebo plus letrozol hade varit sjukdomsfria under minst 24 månader vid studiens start.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt gängse kriterier för bedömning av respons vid solida tumörer (RECIST version 1.1). Sekundära effektmått var bland andra total överlevnad (OS), objektiv respons (ORR, definierat som fullständig eller partiell respons), klinisk nytta (CBR, definierat som fullständig eller partiell respons eller stabil sjukdom under minst 24 månader) och påverkan på livskvaliteten.

---

<sup>10</sup> Adjuvant behandling: förebyggande medicinsk behandling i form av strålning, cytostatika, endokrinbehandling och eller antikroppsbehandling. Det är en tilläggsbehandling till operation för att minska risken att sjukdomen kommer tillbaka.

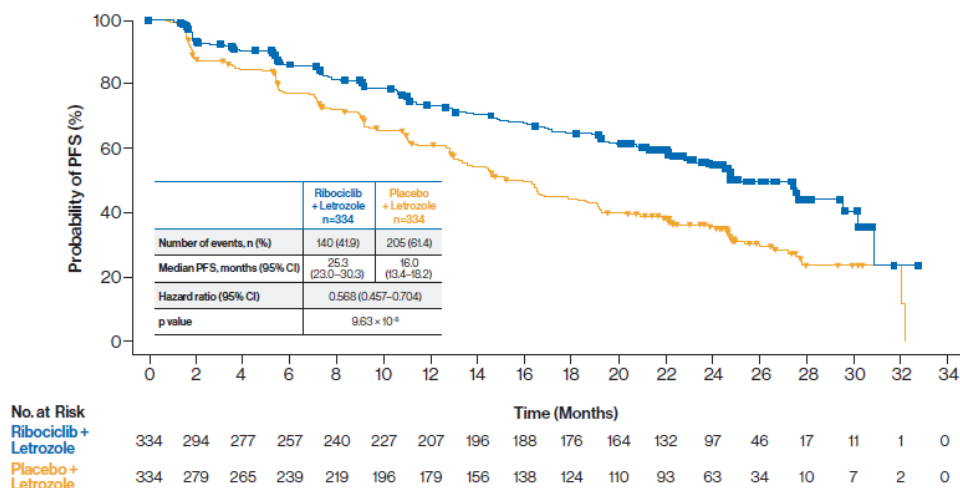
<sup>11</sup> Neoadjuvant behandling är behandling med cytostatika eller endokrin behandling före operation. Detta används främst vid större tumörer med eller utan spridning. Syftet är att möjliggöra operation och att begränsa ingreppet.

<sup>12</sup> QTc-intervall är ett av många EKG-mässiga mått på hjärtats elektriska aktivitet. Förlängt intervall försätter patienten i ökad risk för svimning och/eller plötslig död orsakad av livshotande hjärtrytmrubbningar.



Data från den första interimspanalysen (januari 2016) av MONALESSA-2-studien har publicerats<sup>13</sup>. I produktens Assessment report<sup>14</sup> återfinns resultatet av en senare dataanalys av studien i januari 2017. Medianuppföljningstiden vid denna tidpunkt var 26,4 månader. Fokus i denna genomgång ligger på den senaste resultatanalysen.

Vid den senaste analysen hade totalt 140 (41,9 procent) patienter progredierat eller avlidit i gruppen som fick ribociklib plus letrozol och 205 (61,4 procent) i gruppen som fick letrozol plus placebo (HR = 0,568; 95 % KI 0,457-0,704). Mediantiden för PFS var 25,3 månader i ribociklib-gruppen mot 16,0 månader i placebogrupper. I figuren nedan (figur 1) redovisas Kaplan Meierkurvor för PFS enligt prövarens bedömning (ITT-analys).



Figur 1: Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning (ITT-analys), MONALESSA-2, januari 2017

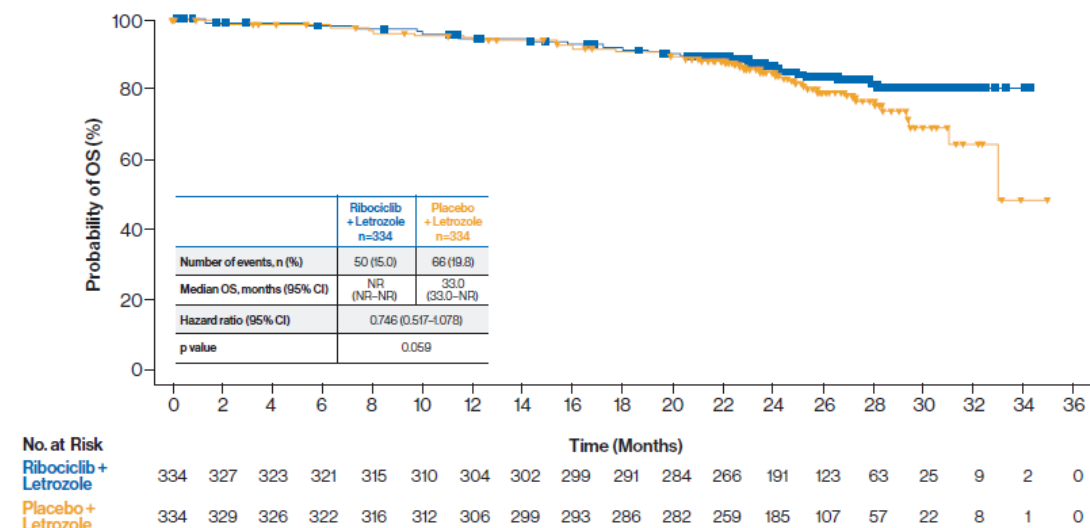
Subgruppsanalyser på fördefinierade subgrupper, bland annat enligt stratifieringsfaktorer och andra patientkaraktäristika vid baslinjen, visade på robust PFS-data. Effekten av ribociklib hos de patienter som enbart hade skelettmetastaser uppnådde inte den formella gränsen för statistisk signifikans (HR för PFS 0,642; 95% KI 0,393-1,048). Numerärt sett var däremot PFS-förlängningen lika lång i denna subgrupp som i hela studiematerialet. Resultaten var oberoende av aktivitetsnivåerna i CDK4/6-systemet eller nivåer av biologiska tumörsuppressorerproteiner<sup>15</sup>.

Vid tidpunkten för resultatanalysen hade 50 (15,0 procent) patienter avlidit i gruppen som behandlades med ribociklib plus letrozol mot 66 (19,8 procent) i gruppen som behandlades med letrozol plus placebo (HR 0,746; 95 % KI 0,517-1,078; P=0,059). Effekten på total överlevnad nådde inte gränsen för statistisk signifikans. Mediantiden för OS var då inte uppnådd i ribociklib-gruppen mot 33,0 månader i placebogrupper. I figur 2 redovisas Kaplan Meierkurvor för OS (ITT-analys).

<sup>13</sup> Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48

<sup>14</sup> Kisqali Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/506968/2017

<sup>15</sup> Aktiviteten av CDK4/6 systemet kan mätas genom att mäta graden av uttrycket av de involverande/styrande generna. Tumörsuppressorerproteiner motverkar uppkomsten av cancerceller. Ett sådant protein, P16, anses t.ex. vara fysiologisk hämmare av CDK4/6-systemet.



Figur 2: Kaplan-Meierkurvor för totalöverlevnad (OS) (ITT-analys), MONALEESA-2, januari 2017

Studiens resultat avseende de sekundära effektmått ORR och CBR återges i tabell 2 nedan.

Tabell 2: ORR och CBR från MONALEESA-2, januari 2017

	Ribociclib + letrozol	Placebo + letrozol
<b>Intention-to-treat population</b>		
ORR % (95 % KI)	42,5 (37,2–47,8)	28,7 (23,9–33,6)
CBR % (95 % KI)	79,9 (75,6–84,2)	73,1 (68,3–77,8)

ORR (fullständig eller partiell respons), CBR (fullständig eller partiell respons eller stabil sjukdom under minst 24 månader).

Doserna av ribociklib behövde reduceras hos totalt 53,9 procent av patienter behandlade med kombinationen ribociklib och letrozol. Reduktion skedde enligt protokoll till antingen 400 mg/dag (två 200 mg filmdragerade tabletter) eller 200 mg/dag (en 200 mg filmdragerad tablett). Figur 3 nedan visar distributionen av de dagliga ribociklib-doserna över tid.

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

Figur 3: Distributionen av de dagliga ribociklib-doserna över tid i MONALEESA-2

## **Ribociklib och palbociklib – Indirekt jämförelse**

Substanserna (båda i kombination med aromatashämmare) har inte jämförts med varandra i någon direkt jämförande studie. Företaget har låtit en indirekt jämförelse genomföras avseende PFS, OS, ORR och CBR. Tabell 3 nedan återger resultaten av Mixed Treatment Comparison avseende PFS, ORR och CBR och Adjusted Indirect Treatment Comparison avseende OS<sup>16</sup>.

**Tabell 3: Indirekt jämförelse mellan ribociklib och palbociklib avseende PFS, ORR, CBR och OS**

Jämförelse	<b>PFS</b> HR (95% KI)	<b>ORR</b> HR (95% KI)	<b>CBR</b> HR (95% KI)	<b>OS</b> HR (95% KI)
<b>Ribociklib vs palbociklib</b>	[---] [-----]	[---] [-----]	[---] [-----]	[---] [-----]

*PFS (progressionsfri överlevnad), ORR (fullständig eller partiell respons), CBR (fullständig eller partiell respons eller stabil sjukdom under minst 24 månader), OS (total överlevnad).*

## **Oönskade händelser i MONALEESA-2**

Tabell 4 återger frekvenssiffrorna för de rapporterade biverkningarna i MONALEESA-2.

**Tabell 4: Frekvens av rapporterade biverkningar i MONALEESA-2.**

	Grad 3* biverkningar	Grad 4* biverkningar	Allvarliga biverkningar	Biverkningar som krävde behandlings- utsättning	Biverkningar som krävde behandlings- uppehåll/dosjustering
Ribociklib + letrozol	66%	15%	21%	15%	73%
Placebo + letrozol	32%	1%	12%	3%	16%

*\*Gradering av biverkningar enligt NCI-CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.). Detta är en 5-gradig skala där 1 är mild biverkan och 5 är biverkningsrelaterad död. Grad 4 biverkan är potentiellt livshotande händelser som kräver omedelbar åtgärd. Grad 3 är svår biverkan som dock inte är livshotande och inte kräver omedelbar sjukhusinläggning.*

Grad 3 eller 4 neutropeni<sup>17</sup> rapporterades hos 59,6 procent av patienterna i ribociklib-gruppen jämfört med 0,9 procent i placebogrupper. Febril neutropeni förelåg hos 1,5 procent av patienterna i ribociklib-gruppen. Grad 3 eller 4 infektioner förelåg hos 4,2 procent i ribociklib-gruppen jämfört med 2,4 procent i placebogrupper. Behandling med G-CSF<sup>18</sup> var nödvändig hos 8 procent av patienterna i ribociklib-gruppen jämfört med 0,3 procent i placebogrupper.

QT-förlängning av alla grader konstaterades hos 7,5 procent i ribociklib-gruppen mot 2,4 procent i kontrollgruppen. QT-förlängning av grad 3 eller grad 4 rapporterades hos 2,4 procent i ribociklib-gruppen mot 0,6 procent i kontrollgruppen.

Hepatobiliär toxicitet (påverkan på levern och/eller gallblåsan) av grad 3 eller 4 rapporterades hos 11,4 procent i ribociklib-gruppen mot 3,6 procent i kontrollgruppen. Huvuddelen av dessa biverkningar gällde stegringar i halterna av leverfunktionsenzymerna ALAT och ASAT.

<sup>16</sup> Eftersom publicerade fas III OS-data från studierna av ribociclib och palbociclib saknas ingår inte dessa i Mixed Treatment Comparison modellen. Företaget använder OS data från PALOMA-1 och senaste resultatanalysen i januari 2017 av MOONALEESA-2 för en justerad indirekt jämförelse.

<sup>17</sup> Neutropeni är ett tillstånd i vilket antalet neutrofiler i blodet minskar. Neutrofiler är en typ av vita blodkroppar som har stor betydelse för kroppens immunförsvar mot bland annat bakterier.

<sup>18</sup> Granulocyte colony-stimulating factor är ett ämne som stimulerar bildandet av de vita blodkroppar (neutrofiler) som är viktiga i försvaret mot infektioner.

Grad 3 eller grad 4 stegringar i ALAT var 10,2 procent i ribociklib-gruppen mot 1,2 procent i kontrollgruppen. Grad 3 eller grad 4 stegringar i ASAT var 6,9 procent i ribociklib-gruppen mot 1,5 procent i kontrollgruppen. Behandlingsuppehåll och/eller dosjustering på grund av hepatobiliär toxicitet rapporterades hos 8,4 procent av patienterna som fick ribociklib plus letrozol, främst orsakat av förhöjt ALAT (5,7 procent) och/eller ASAT (4,5 procent). Utsättning av behandlingen med Kisqali plus letrozol på grund av onormala nivåer av ALAT var 4,5 procent (varav 2,7 procent grad 3 och 0,9 procent grad 4), på grund av onormala nivåer av ASAT var 2,7 procent (varav 1,8 procent grad 3 och 0,3 procent grad 4) och slutligen på grund av kräkningar/illamående var 2,4 procent (varav 1,2 procent grad 3).

EMA sammanfattar att biverkningsprofilen för ribociklib liknar den som förväntas för CDK4/6 hämmare. Den vanligaste biverkan var neutropeni. Den förlängda QT-tiden kunde konstateras trots att patienter med känd hjärtsjukdom samt deltagare med ett fysiologiskt förlängt QT-intervall vid baslinjen var exkluderade. Inget fall av torsades de pointes rapporterades i studien. EKG-monitorering och övervakning av serum-elektrolyter ska enligt produktresuméen utföras.

**TLV:s bedömning:** Studiedata från fas III-studien MONALEESA-2 visar att kombinationsbehandling med ribociklib och letrozol, hos postmenopausala kvinnor med spridd bröstcancer utan tidigare systemisk behandling, leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 9,3 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. Denna grad av PFS-förlängning anses vara kliniskt relevant enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.

Studiedata avseende total överlevnad är inte mogna, men tillgängliga data tyder på numerärt sett lägre dödlighet i Kisqali-gruppen. TLV bedömer att data för total överlevnad är förknippad med hög osäkerhet.

Indirekta jämförelser mellan de tillgängliga CKD 4/6-hämmarna palbociklib och ribociklib tyder på en jämförbar klinisk effekt av dessa avseende PFS, OS och tumörresponsgrad. TLV bedömer effekten av palbociklib och ribociklib i kombination med letrozol som jämförbar utifrån föreliggande kunskap.

## 2 Hälsoekonomi

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali i kombination med en aromatashämmare är Ibrance i kombination med en aromatashämmare. Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför Kisqali i kombination med aromatashämmaren letrozol mot Ibrance i kombination med aromatashämmaren letrozol. Företaget har i sin modell använt AUP för Ibrance. Enligt företagets modell är behandling med Kisqali i kombination med letrozol kostnadsbesparande till samma behandlingseffekt som Ibrance i kombination med letrozol.

För Ibrance finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen som medförde att TLV kunde acceptera osäkerheterna i ärendet i och med att behandlingskosten därigenom bedömdes som rimlig utifrån bestämmelsen i 15 § förmånslagen. Återbäringsnivån i den sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför denna information inte tillförs nu aktuellt ärende.

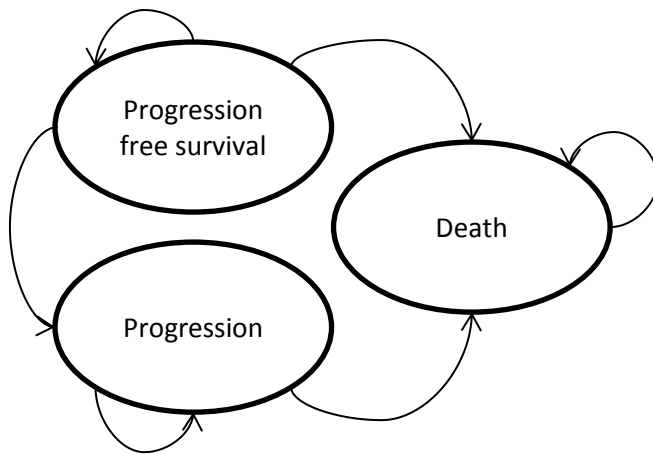
**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Kisqali i kombination med en aromatashämmare och Ibrance i kombination med en aromatashämmare är relevanta behandlingsalternativ för den aktuella patientgruppen. Eftersom båda behandlingarna jämförts mot en aromatashämmare kan slutsatser dras gällande kostnadseffektiviteten mellan Kisqali och Ibrance. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår som räknas fram för Kisqali i kombination med en aromatashämmare jämfört mot en aromatashämmare, respektive Ibrance i kombination med en aromatashämmare jämfört mot en aromatashämmare kan användas för att i sin tur uppskatta kostnadseffektiviteten mellan Kisqali och Ibrance.

I TLV:s tidigare bedömning uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance i kombination med en aromatashämmare jämfört mot en aromatashämmare (dnr: 3686/2016) till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan landsting och företaget som marknadsför Ibrance. Sidoöverenskommelsen hanterar osäkerheter i ärendet och sänker behandlingskosten för Ibrance. Dock omfattas sidoöverenskommelsens återbäringsnivå av sekretess och TLV kan därför inte använda informationen i detta ärende. Däremot använder TLV konsekvensen av denna information i form av den sänkta behandlingskosten som följer av sidoöverenskommelsen.

### 2.1 Modellstruktur

Företaget har även inkommit med en så kallad "partitioned-survival"-modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Kisqali i kombination med aromatashämmaren letrozol mot letrozol i monoterapi. Modellen har anpassats till svenska förhållanden, med bland annat enhetskostnader från svenska prislistor.

I företagets modell finns tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter i modellen startar i det progressionsfria stadiet. En cykel i modellen motsvarar en månad och under den här perioden kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett annat stadie. Patienterna i modellen har en genomsnittlig startålder på 62 år och modellen har tidshorisont på [---] år.



Figur 4: Företagets modell

## 2.2 Effektmått

### 2.2.1 Klinisk effekt

Effektmåtten PFS och OS bestämmer hur patienterna rör sig mellan modellens tre stadier (progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död). Behandlingseffekt, i form av PFS och OS, bygger på parametriska överlevnadskurvor som tagits fram med data från den kliniska studien MONALEESA-2. Livskvalitet kopplat till modellens stadier (progressionsfritt tillstånd och progredierat tillstånd) har uppmätts i den kliniska studien MONALEESA-2.

#### Progressionsfri överlevnad (PFS)

Företaget har anpassat parametriska kurvor till Kaplan-Meier-data (KM-data) från den kliniska studien MONALEESA-2. Detta har gjorts med en rad olika sannolikhetsfördelningar som inkluderar: exponentiell, Weibull, gamma, Gompertz, log-normal och log-logistisk.

För att studera vilken sannolikhetsfördelning som är bäst lämpad att använda har företaget undersökt vilken av dem som har bäst passform till KM-data med måtten AIC (Akaike information criterion) och BIC (Bayesian information criterion). AIC och BIC är olika statistiska mått som studerar hur bra passform kurvorna i modellen har till underliggande data från den kliniska studien. Företaget har angett att alla sannolikhetsfördelningar har en relativt god passform till underliggande KM-data. Däremot skiljer sig utfallet på lång sikt (efter uppföljningstiden) beroende på val av sannolikhetsfördelning. Företaget har hänvisat till en klinisk expert som föreslagit att det är rimligt att för jämförelsearmen (letrozol i monoterapi) anta att [---] procent är progressionsfria vid [---] år och att ungefär [---] procent är progressionsfria efter [---] år. Därutöver har företaget bland annat hänvisat till en bedömning av klinisk expert, samt att extrapoleringsfunktionen är i linje med den som antogs i utvärdering av brittiska NICE för Ibrance.

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

Figur 5: Progressionsfri överlevnad i företags grundscenario

**TLV:s bedömning:** PFS-data är mogen och statistiskt signifikant till fördel för Kisqali. TLV ser dock en osäkerhet kring val av parametrisk funktion för extrapolering av PFS. Det är svårt att utifrån AIC och BIC avgöra vilken parametrisk fördelningsmetod som är mest lämplig att använda i ett grundscenario då AIC och BIC endast tar hänsyn till perioden som omfattas av den kliniska studien och inte hur utvecklingen kan komma att se ut på längre sikt. I tidigare utvärdering av Ibrance (dnr. 3686/2016) antog TLV en Weibullextrapolering av progressionsfri överlevnad. Weibull är även i det här ärendet en rimlig extrapoleringsfunktion och producerar jämförbar inkrementell medel-PFS jämfört med den exponentiella fördelningen enligt företaget. TLV ser en osäkerhet kring val av extrapoleringsfunktion och kommer att anta en Weibullfördelning i enlighet med vad som antagits för Ibrance (dnr 3686/2016) i grundscenariet. I känslighetsanalyser har TLV redovisat resultat från flera olika extrapoleringsmetoder, inklusive den exponentiella fördelningen som företaget antagit i sitt grundscenario.

### Total överlevnad (OS)

Företaget har anpassat parametriska sannolikhetsfördelningar till underliggande data från den kliniska studien (cut-off Januari 2017). Median-OS hade vid datum för brytpunkt inte uppnåtts för kombinationsarmen Kisqali+letrozol och var 33 månader för jämförelsearmen. Företaget har angett att median-OS för jämförelsearmen ska tolkas med försiktighet, på grund av att resultaten avseende OS drivs av ett dödsfall.

Företaget har med hänvisning till resultat från AIC och BIC angett att fördelningarna Gompertz, Weibull, log-logistisk och gamma är bäst lämpade för extrapolering i modellen. Därefter har företaget även med hänvisningar till expertutlåtande och kliniska studier (se tabell 2 nedan) undersökt vilken sannolikhetsfördelning som är bäst lämpad att använda i modellen. I sitt grundscenario antar företaget en Weibullfördelning. Andelen överlevande vid fem år är i linje med vad som presenterats i tidigare publicerade studier som företaget hänvisat till, se tabell nedan.

**Tabell 5: Överlevnad vid olika tidpunkter i tidigare studier och enligt de olika parametriska extrapoleringsfunktionerna**

	Studie (land) /parametrisk fördelning	OS vid 4 år	OS vid 5 år	OS vid 10 år	OS vid 15 år	Population
Tidigare studier	Weide 2014 (Tyskland)	Inte angett	34 %	12 %	6 %	80 % postmenopausala 79 % HR-positiva 52 % HER2-negativa
	Giordano 2003 (USA)	Inte angett	44 %	Inte angett	Inte angett	52 % postmenopausala 49 % HR-positiva NR - HER2-negativa
	Tevaarwek 2013 (USA)	Inte angett	16,3 %	6,4 %	Inte angett	8,2 % postmenopausala NR - HR-positiva NR - HER2-negativa
	Tai 2004 (USA)	Inte angett	Inte angett	8,8 %	Inte angett	NR - postmenopausala NR - HR-positiva NR - HER2-negativa
	Dickler 2016 (USA)	44 %	29 %	Inte angett	Inte angett	100 % postmenopausala

						sala 100 % HR-positiva 89 % HER2-negativa
	Martin 2015 (Spanien och Tyskland)	51 %	Inte angett	Inte angett	Inte angett	100 % postmenopausal 100 % HR-positiva 100 % HER2-negativa
Parametriska fördelningar	Exponentiell	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2
	Weibull	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2
	Gamma	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2
	Gompertz	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2
	Log-normal	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2
	Log-logistisk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	MONALEESA-2

Nedan figur visar företagets extrapolering av total överlevnad (figur 6) följt av en figur som visar företagets extrapoleringar av OS och PFS i samma graf.

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

Figur 6: Extrapolering av OS i företagets grundscenario (Weibullfördelning). KM=Kaplan-Meier

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

Figur 7: Extrapolering av OS och PFS i företagets grundscenario. KM=Kaplan-Meier.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att ingen av företagets extrapoleringar förefaller helt rimliga utifrån tidigare studier och registerdata som studerat långtidsöverlevnad i den aktuella patientgruppen. En studie av Sundquist et al (2017) rapporterar en tioårsöverlevnad på runt fem procent (för ER+). Tioårsöverlevnaden för jämförelsearmen i företagets grundscenario är därutöver lägre än den som redovisas i samtliga av de publicerade studier som företaget hänvisat till i sitt underlag. Gammalfördelningen producerar en rimlig tioårsöverlevnad utifrån tidigare studier. Dock är överlevnaden vid exempelvis år fem överskattad då denna extrapoleringsfunktion antas, givet det underlag som företaget presenterat. Gompertzfördelningen tycks underskatta överlevnaden i jämförelsearmen i förhållande till vad som kan förväntas utifrån data från tidigare studier som företaget presenterat. Resterande extrapoleringsfunktioner som företaget inkluderar i sin modell ger en betydligt högre andel långtidsöverlevande för jämförelsearmen, vilket inte heller är i linje med tidigare publicerade studier inom området (samtliga producerar en tioårsöverlevnad på över elva procent). Det finns således en osäkerhet kring företagets val av extrapoleringsfunktion i modellen, men givet det företaget presenterat förefaller Weibull vara mest lämplig att använda i ett grundscenario.

Den momentana hasardkvoten är i företagets grundscenario konsekvent, varje månad, efter ungefär första behandlingsåret under 1 över hela modellens tidshorisont. Från ungefär 2,5 år efter behandlingsstart till 10 år efter behandlingsstart är den momentana hasardkvoten under 0,5. Detta kan tolkas som att patienter i behandlingsarmen efter ungefär första behandlingsåret har en lägre sannolikhet att avlida varje cykel under hela modellens tidshorisont än patienter i jämförelsearmen. Företagets extrapolering innebär en stor behandlingseffekt efter den tid då KM-data finns tillgängligt, vilket är en stor osäkerhet. Därutöver har ingen statistiskt signifikant skillnad i OS uppmätts i den kliniska studien MONALEESA-2. TLV bedömer samtidigt att det är rimligt att anta en viss kvarvarande behandlingseffekt, bland annat eftersom att många patienter fortfarande är progressionsfria och står på



behandling efter den tidpunkt då KM-data inte längre följs upp i modellen. I TLV:s grundscenario antas att HR går till 1 efter 4,5 år från behandlingsstart. Justeringen är dock mycket osäker och eventuellt konservativ, inte minst eftersom att många patienter vid denna tidpunkt fortfarande är progressionsfria. I känslighetsanalyser har TLV därför undersökt utfallet då olika tidpunkter antas för när HR sätts till 1.

TLV bedömer att det är en fördel att både OS-data och PFS-data i modellen för Kisqali kommer från en fas III-studie. TLV ser att antaganden kring extrapolering av OS-kurvorna till stor del driver de hälsoekonomiska resultaten.

## 2.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet i modellen har uppmätts direkt med data från den kliniska studien MONALEESA-2. Livskvalitet har uppmätts med EQ-5D-5L som är ett formulär som används för att uppmäta livskvalitet i fem dimensioner och fem olika nivåer. Svaren i EQ-5D-5L har viktats samman med brittiska tariffer från Devlin et al<sup>19</sup>. Företaget antar olika livskvalitetsvikter för patienter som svarar och inte svarar på behandling med Kisqali. Andelen som svarar och inte svarar på behandling bygger på data över objektiv svarsfrekvens.

Företaget har även med hänvisning till en studie av Ko et al<sup>20</sup> antagit att livskvaliteten ökar för långtidsöverlevande patienter. Mot bakgrund av detta antar företaget att patienter vars sjukdomsförlopp progredierar och överlever längre än fem år har livskvalitet motsvarande den för patienter som är progressionsfria.

Tabell 62: Livskvalitetsvikter i företaget modell

Stadie	Responders	Non-responders	Källa
Progressionsfri överlevnad	[---]	[---]	MONALEESA-2
Progredierad sjukdom	NA	[---]	MONALEESA-2
Progredierad sjukdom > 5 år	NA	[---]	MONALEESA-2, Ko et al (2003)

### Objektiv svarsfrekvens (ORR)

Företaget har inkluderat data för objektiv svarsfrekvens (ORR) som uppmätts i den kliniska studien MONALEESA-2. Detta motsvarar andelen patienter som uppnår komplett respons eller partiell respons. Företaget antar en högre livskvalitet för patienter som svarar på behandling med Kisqali (uppmätt med ORR).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring hur svaren från EQ-5D-5L ska viktas samman för att ta fram en nyttovikt. TLV har i tidigare ärenden främst använt EQ-5D-3L och har då med brittiska tariffer från Dolan et al<sup>21</sup> viktat samman svaren för att få fram en nyttovikt. TLV har i detta ärende begärt in nyttovikter som tagits fram genom att först omvandla EQ-5D-5L till EQ-5D-3L och där svaren därefter viktats samman med brittiska tariffer från Dolan et al. Företaget har omvandlat EQ-5D-5L till EQ-5D-3L genom en så kallad "cross-walk"-metod<sup>22</sup>. Företaget har lyft osäkerheterna kring denna metod eftersom

<sup>19</sup> Devlin, N., et al., Valuing health-related quality of life: an EQ-5D-5L value set for England. 2016.

<sup>20</sup> Ko, C.Y., M. Maggard, and E.H. Livingston, Evaluating health utility in patients with melanoma, breast cancer, colon cancer, and lung cancer: a nationwide, population-based assessment. *J Surg Res*, 2003. 114(1): p. 1-5.

<sup>21</sup> P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.

<sup>22</sup> van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS, "Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets", *Value in Health* 15, pp. 708.15, 2012.

att metoden inte täcker alla möjliga hälsostadier som finns för EQ-5D-5L. I känslighetsanalyser undersöks utfallet då tariffer från Devlin et al används direkt på insamlad EQ-5D-5L-data. TLV har inte heller antagit någon livskvalitetsförbättring hos patienter som överlever bortom fem år i det progredierade hälsostadiet. Studien som företaget baserar detta antagande på bygger på en patientpopulation (samtliga med bröstcancer i NHIS<sup>23</sup> år 1998 som diagnosticerats med bröstcancer) som är bredare än den patientgrupp som är aktuell för behandling med KISQALI i Sverige (HR+/HER2-). I känslighetsanalyser undersöks utfallet vid antagande om bättre livskvalitet hos patienter i progredierat tillstånd som överlever mer än fem år. Därutöver har TLV inte antagit någon skillnad mellan de patienter som svarar och inte svarar på behandling (uppmätt med ORR). Detta beror på att skillnaden i livskvalitet mellan grupperna inte är statistiskt signifikant. I känslighetsanalyser undersöks utfallet då olika nyttovikter antas beroende på behandlingssvar.

## 2.3 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.3.1 Kostnader för läkemedlet

Rekommenderad dos för KISQALI är 600 mg (tre tabletter, à 200 mg) dagligen i tre veckor följt av en vecka utan behandling. Till ansökt pris uppgår läkemedelskostnaden för KISQALI till cirka 33 800 kronor per månad (AUP).

Företaget har ansökt om ett fast pris (AIP) per tablett (200 mg) på motsvarande 483 kronor (AIP). Med ansökt pris sjunker läkemedelskostnaden för behandling med KISQALI för patienter där dossänkningar krävs. Företaget har i sitt grundscenario använt sig av data över faktisk dosdistribution från den kliniska studien för att uppskatta läkemedelskostnader i modellen, se nedan tabell.

**Tabell 7: Andel dosjusteringar per cykel i företagens modell, baseras på data från kliniska studien MONALEESA-2**

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

Företaget har extrapolerat kurvor som följer hur länge patienter står på behandling med KISQALI med en exponentiell sannolikhetsfördelning. Företaget har utvärderat val av sannolikhetsfördelning med måttet AIC. Utfallet från AIC tyder på att samtliga sannolikhetsfördelningar enligt företaget har en relativt bra passform till underliggande data. Företaget har angett att Gompertz, log-normal, generell gamma och log-logistisk ger behandlingsdurationser som inte är kliniskt sannolika, eftersom att fem till tio procent är progressionsfria i dessa modeller efter tjugo år. Däremot är behandlingsdurationen på lång sikt mer kliniskt sannolikt då de parametriska fördelningarna Weibull, exponentiell och gamma antas. Enligt dessa tre sannolikhetsfördelningar är andelen som står på behandling under fem procent efter tio år.

Företaget antar i sin hälsoekonomiska modell en kostnad för letrozol som motsvarar cirka 160 kronor per månad. Rekommenderad dos för letrozol motsvarar 2,5 mg per dag.

<sup>23</sup> National Health Interview Survey

**TLV:s bedömning:** TLV har i sitt grundscenario antagit en Weibullextrapolering av kurvan som följer behandlingslängd för Kisqali. Detta är i linje med den extrapoleringsmetod som TLV antagit för Ibrance (dnr: 3686/2016) och fördelningsmetoden är i linje med företagets resonemang rimlig utifrån andelen som antas stå på behandling på lång sikt. I känslighetsanalyser undersöks utfallet då olika sannolikhetsfördelningar antas.

### 2.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar behandlingarkostnader för övervakning av sjukdom, sjukvårdsbesök, hantering av biverkningar, efterföljande behandlingar och vård i livets slutskede. Enhetskostnader i modellen har hämtats kommer svenska prislistor<sup>24,25,26,27</sup>.

Resursförbrukning för övervakning och för efterföljande behandlingar har företaget tagit fram med hänvisning till en undersökning med svenska onkologer och en publicerad studie. Biverkningsfrekvenser kommer från den kliniska studien MONALEESA-2.

## 3 Resultat

Utredningen innehåller flera osäkerheter, främst kring behandlingseffekt.

TLV har haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheterna som är förknippade med underlaget och inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse som har tillförts ärendet. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per QALY inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad.

Företagets grundscenario redovisas utan sidoöverenskommelsen i stycke 3.1.2 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario bygger på följande viktiga antaganden:

- Livskvalitetsvikter har tagits fram med brittiska tariffer från Devlin et al<sup>28</sup>.
- Företaget antar en livskvalitetsförbättring hos långtidsöverlevande patienter i progredierat tillstånd
- Företaget antar en exponentiell extrapolering av kurva som följer hur länge patienter står på behandling med Kisqali och PFS-kurvor
- Företaget antar en Weibullextrapolering av OS

<sup>24</sup> Södra sjukvårdsregionens prislista

<sup>25</sup> Prislista Radiologi Jönköping, 2017.

<sup>26</sup> Prislista Laboratoriemedicin Västmanland

<sup>27</sup> Prisdatabasen TLV. URL: [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<sup>28</sup> Devlin, N., et al., Valuing health-related quality of life: an EQ-5D-5L value set for England. 2016.

### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario hamnar kostnaden per QALY på cirka 400 000 kronor.

**Tabell 8: Resultat i företagets grundscenario för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi**

	Kisqali+letrozol	Letrozol	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga direkta kostnader			
Indirekta kostnader			
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
<b>Kostnad per vunnet levnadsår för Kisqali</b>			334 159 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Kisqali</b>			398 045 kr

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Nedan redovisas ett urval av företagets känslighetsanalyser. I en majoritet av känslighetsanalyserna understiger kostnaden per vunnet QALY [---] kronor.

**Tabell 9: Företagets känslighetsanalyser för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi**

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

## 3.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att den bästa uppskattningen för kostnad per QALY för Kisqali i kombination med aromatastämmande letrozol jämfört med letrozol i monoterapi är ungefär 880 000 kronor då hänsyn tas till riskdelningen i sidoöverenskommelsen. Utan beaktande av förekomsten av sidoöverenskommelsen beräknas kostnaden per QALY i TLV:s grundscenario på cirka [---] kronor.

I avsnitt 3.2.1 beskrivs de viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario. Därefter redovisas resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelsen i avsnitt 3.2.2 följt av känslighetsanalyser på detta scenario.

I avsnitt 3.2.4 beskrivs resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelsen. Detta följs av känslighetsanalyser som baseras på detta scenario.

### 3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan presenteras de viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario:

- Weibullextrapolering av kurva som följer hur länge patienter står på behandling med Kisqali och PFS-kurvor

- Hasardkvoten för OS sätts till 1 efter 4,5 år.
- Livskvalitetsvikter har tagits fram med brittiska tariffer från Dolan et al<sup>29</sup> genom att omvandla EQ-5D-5L-svaren till EQ-5D-3L genom den så kallade "cross-walk"-metoden<sup>30</sup>
- Ingen skillnad i livskvalitet antas beroende på behandlingssvar för patienter som är progressionsfria
- Ingen livskvalitetsförbättring antas för patienter som överlever längre än fem år

Ovan antaganden diskuteras löpande i avsnitt 3. Hälsoekonomi. Övriga antaganden i företagens modell kvarstår i TLV:s grundscenario.

### 3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelsen

I TLV:s grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY inklusive sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen till ungefär 880 000 kronor. En patient vinner i genomsnitt 0,55 QALYs i TLV:s grundscenario och ungefär [---] levnadsår (motsvarande ungefär [---]).

**Tabell 10: Resultat i TLV:s grundscenario för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi med sidoöverenskommelsen**

	Kisqali+letrozol	Letrozol	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	-	-	
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår, LY	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Kisqali			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Kisqali			875 562 kr

### 3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelsen

TLV:s känslighetsanalyser redovisas i nedan tabell. I en majoritet av känslighetsanalyserna uppgår kostnaden per vunnet QALY till under en miljon kronor. Modellen är mycket känslig för antaganden kring tidpunkt för när ingen skillnad i behandlingseffekt i OS antas mellan modellens olika armar (tidpunkt då HR=1).

**Tabell 11: TLV:s känslighetsanalyser för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi med sidoöverenskommelsen**

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

<sup>29</sup> P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," Health Policy, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.

<sup>30</sup> van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS, "Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets", Value in Health 15, pp. 708.15, 2012.

### 3.2.4 Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelsen

I TLV:s grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY på ungefär [---] kronor utan sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen.

**Tabell 12: Resultat i TLV:s grundscenario för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi utan sidoöverenskommelsen**

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

### 3.2.5 TLV:s känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelsen

TLV:s känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelsen redovisas i tabellen nedan. I en majoritet av dessa känslighetsanalyser överstiger kostnaden per vunnet QALY [---] kronor.

**Tabell 13: TLV:s känslighetsanalyser för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi utan sidoöverenskommelsen**

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

### 3.2.6 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är höga. Den främsta osäkerheten rör den totala överlevnaden och den extrapolering som görs av OS-data i modellen. Därutöver finns en osäkerhet kring val av extrapoleringsfunktion för progressionsfriöverlevnad, samt en osäkerhet kring hur länge patienter kommer att stå på behandling i klinisk praxis.

## 3.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att [---] till [---] patienter årligen är aktuella för behandling med en CDK 4/6 hämmare för den nuvarande indikationen det vill säga i kombination med aromatashämmare i 1:a linjen. Företaget har uppskattat marknadsandelen för Kisqali till omkring [---] procent. Detta motsvarar maximalt [---] till [---] nya patienter per år som kan vara aktuella för Kisqali. Nedan tabell redovisar antalet helårspatienter och den totala försäljningen som företaget uppskattat.

**Tabell 14: Företagets försäljningsprognos**

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

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en stor osäkerhet kring antalet patienter som kommer att vara aktuella för behandling med Kisqali i klinisk praxis, samt hur stor marknadsandel som Kisqali kommer att få i klinisk praxis.

## 3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har uppskattat kostnaden per vunnet QALY till cirka 880 000 kronor för Kisqali i kombination med aromatashämmaren letrozol mot aromatashämmaren letrozol i monoterapi med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen. I TLV:s tidigare bedömning av Ibrance (dnr 3686/2016) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance i kombination med en aromatashämmare jämfört mot en aroma-

tashämmare (dnr. 3686/2016) till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan landsting och företaget som marknadsför Ibrance. Både Kisqali och Ibrance är kombinationsbehandlingar med en aromatashämmare (letrozol) som jämförts med en aromatashämmare i monoterapi (letrozol). Resultatet av en indirekt jämförelse visar att behandlingseffekterna av tilläggsbehandling Kisqali respektive Ibrance till aromatashämmare är jämförbara. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet bedöms vara lägre för Kisqali jämfört med den som TLV presenterade för Ibrance (dnr. 3686/2016). TLV bedömer att kostnaden för Kisqali i kombination med letrozol jämfört med Ibrance i kombination med letrozol är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen medför.

Den största osäkerheten i ärendet rör den totala överlevnaden i modellen i jämförelsen Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi. TLV har antagit att det inte föreligger någon skillnad i behandlingseffekt avseende OS efter 4,5 år från behandlingsstart (det vill säga att hasardkvoten för OS sätts till 1 efter 4,5 år). Om denna justering görs vid en senare tidpunkt sjunker kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, vilket också TLV:s känslighetsanalyser illustrerar. [-----].

## **4 Subvention och prisnivåer i andra länder**

---

### **4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder**

Brittiska NICE<sup>31</sup> bedömer PFS-vinsten med kombinationen Kisqali och letrozol som intressant. Andra positiva effekter av behandlingen är minskat behov av kemoterapi, konstaterar myndigheten. De anser att effekten av behandlingen på total överlevnad än så länge är osäker.

Givet det återbäringsavtal som tecknats mellan det marknadsförande företaget och NHS (National Health Service) rekommenderar dock NICE sjukvården att använda Kisqali i kombination med aromatashämmare för den godkända indikationen.

Det kanadensiska myndigheten CADTH<sup>32</sup> är i skrivande stund inte klar med bedömningen av Kisqali vid metastaserande bröstcancer.

### **4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder**

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionstatus i andra jämförbara länder värdefull.

---

<sup>31</sup> <https://www.nice.org.uk/news/article/breast-cancer-patients-to-have-routine-access-to-two-life-extending-drugs-after-new-deal-say-nice-in-draft-guidance>

<sup>32</sup> <https://www.cadth.ca/kisqali-metastatic-breast-cancer-details>

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

**Tabell 15: Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder. Avser 200 mg tableter.**

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



## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 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.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 5.3 Praxis

#### **Alecensa (dnr 93/2017)**

TLV beslutade i november 2017 att Alecensa skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsningen att läkemedlet endast subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib). Svårighetsgraden bedömdes som mycket hög.

Zykadia bedömdes vara relevant jämförelsealternativ till Alecensa. Då Zykadia hade en sekretessbelagd återbäringsnivå, genomfördes jämförelsen mellan Alecensa och Zykadia via det gemensamma jämförelsealternativet kemoterapi.

Fas III studien ALUR visade att Alecensa hade bättre effekt än kemoterapi. Däremot kunde inte statistisk signifikans påvisas för total överlevnad (OS), vilket bland annat kunde förklaras av att patienter i kemoterapigruppen tilläts korsa över till behandling med Alecensa. Det kliniska underlaget indikerade även att Alecensa hade en tydlig effekt på metastaser i det centrala nervsystemet jämfört med kemoterapi.

Utifrån TLV:s analyser samt företagets grundscenario, identifierades en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår när Alecensa jämfördes med kemoterapi, inom spannet 280 000 – 900 000 kronor. I TLV:s tidigare beslut för Zykadia (dnr:2250/2015) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zykadia mot kemoterapi till mellan 480 000 och 940 000 kronor. Bedömningen tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som fanns mellan landstingen och företaget som marknadsför Zykadia, vilken hanterade osäkerheterna i ärendet och sänkte behandlingskostnaden. När Alecensa jämfördes mot Zykadia, uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 och 840 000 kronor. TLV bedömde att

kostnaden för Alecensa var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

### **Ibrance (dnr 3686/2016)**

I juni 2017 beslutade TLV att Ibrance, för behandling av spridd bröstcancer, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Begränsningen innebar att läkemedlet endast subventioneras för behandling i kombination med en aromatashämmare. Svårighetsgraden bedömdes som mycket hög.

Studiedata från fas III-studien PALOMA-2 visade att kombinationsbehandling med Ibrance och aromatashämmaren letrozol ledde till en förlängd progressionsfri överlevnad om ca 10 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi, vilket TLV bedömde som en kliniskt relevant skillnad. Data över total överlevnad fanns endast i form av omogna data från fas II-studien PALOMA-1. Denna data var förknippad med hög osäkerhet. TLV bedömde även att det fanns en osäkerhet kring behandlingens längd.

Ibrance i kombination med letrozol bedömdes således ha en visat bättre effekt än behandling med enbart letrozol men osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten var hög. TLV hade trepartsöverläggningar med företaget och landstingen och en sidoöverenskommelse ingicks mellan landstingen och företaget vilken innehöll en riskdelning som hanterade osäkerheterna kring behandlingens längd. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blev kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenari ca 890 000 kr. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

### **Tagrisso (dnr 1273/2017)**

TLV beslutade i september 2017 att Tagrisso skulle ingå i läkemedelsförmånerna, för behandling av icke-småcellig lungcancer. TLV bedömde att en platinumbaserad kemoterapi innehållande pemetrexed utgjorde ett relevant jämförelsealternativ. Svårighetsgraden bedömdes som mycket hög.

Till skillnad från andra lungcancerläkemedel har Tagrisso visats vara aktiv mot cancerceller med T790M-mutationen i EGFR-genen. Studier visade att Tagrisso har bättre effekt när det gäller att krympa tumörerna hos patienter med T790M-mutation och bromsa sjukdomsförloppet jämfört med kemoterapi.

Även om Tagrisso visade bättre effekt än behandling med kemoterapi i de kliniska studierna, var osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten hög. TLV bedömde bland annat att det fanns osäkerheter kring hur stor behandlingens vinsten var efter progression samt att det var osäkert hur länge patienter skulle behandlas med Tagrisso.

Mot bakgrund av detta har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. En sidoöverenskommelse ingicks mellan landstingen och företaget vilken innehöll en riskdelning som hanterade osäkerheterna gällande behandlingseffekten. Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömdes kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgå till ca 910 000- 960 000 kr. TLV bedömde att kostnaden för Tagrisso var rimlig i förhållande till dess effekt och sjukdomens svårighetsgrad.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

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.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** 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.