Datum	Vår beteckning
2018-12-13	2785/2018

SÖKANDE

Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-12-14 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Alunbrig	Filmdragerade tabletter	180 mg	28 tabletter	197613	46 673,89	47 653,62
Alunbrig	Filmdragerade tabletter	90 mg	7 tabletter	165823	11 634,47	11 913,41
Alunbrig	Filmdragerade tabletter	90 mg	28 tabletter	428410	34 994,08	35 740,22
Alunbrig	Filmdragerade tabletter	30 mg	56 tabletter	090597	23 314,27	23 826,81

Begränsningar

Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

Villkor

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

ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Alunbrig, filmdragerade tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Alunbrig innehåller den aktiva substansen brigatinib.

Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av alla lungcancerfall. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Cirka 2-7 procent av patienterna med NSCLC har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4 och ALK). Muterat ALK leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att växa och dela sig på ett okontrollerat sätt. ALK-mutation som orsak till lungcancer är vanligare hos yngre individer, icke-rökare, personer som röker i mindre omfattning och patienter med lungcancer av typen adenokarcinom.

Enligt de svenska riktlinjerna ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. De tillgängliga ALK-hämmarna på den svenska marknaden är Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib). Hos patienter med tumörprogression under behandling med krizotinib bör man överväga behandlingsskifte till ceritinib eller alektinib.

Företaget har kommit in med kliniska studier avseende effekten och säkerheten av brigatinib i form av två okontrollerade fas 2-studier (studier utan kontrollgrupper). Effektdata från den större pivotala studien (huvudstudie som ligger till grund för godkännandet för försäljning) visar en objektiv responsfrekvens (objektivt verifierad tumörkrympning; ORR) och tumörresponsens varaktighet (DOR) på 56 procent respektive 13,8 månader i median. Progressionsfri- samt total överlevnad (PFS och OS) i median var 15,6 respektive 34,1 månader. Hos patienter med hjärnmetastaser var intrakraniell ORR och PFS 67 procent respektive 18,4 månader i median.

Läkemedlet Alecensa är indicerat som monoterapi både för första linjens behandling vid ALK-positiv NSCLC samt för andra linjens behandling hos patienter som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib). Alecensa ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention och företaget bedömer att behandling med Alecensa är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Alunbrig för den aktuella indikationen.

Företaget har kommit in med indirekta jämförelser mellan Alunbrig och Alecensa. Dessa tyder på jämförbar effekt avseende effektmåtten ORR, DOR och OS i en del analyser men bättre effekt av brigatinib avseende effektmåtten ORR, PFS och OS i andra analyser.

Företaget har kommit in med en jämförelse av läkemedelskostnaderna för Alunbrig och Alecensa. Enligt företagets jämförelse uppgår den dagliga läkemedelskostnaden utifrån rekommenderade doser för läkemedlen till 1 702 kronor för både Alunbrig (utifrån ansökt AUP) och Alecensa (utifrån fastställt AUP).

Av underlaget som företaget kommit in med framgår att det pågår studier av brigatinib för tidigare behandlingslinje.

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 § (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.

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

TLV gör följande bedömning

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Det är ett tillstånd som är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet. TLV bedömer därför svårighetsgraden som mycket hög.

Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib) är andra godkända alternativ för behandling av patienter som tidigare behandlats med Xalkori. TLV har tidigare bedömt att kostnaden för användningen av Alecensa, för samma aktuella patientgrupp, är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen i jämförelse med Zykadia (dnr 93/2017). Underlaget i det tidigare ärendet antydde dock att Alecensa har något bättre effekt än Zykadia. Mot denna bakgrund bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig är Alecensa.

Godkännandet för försäljning av Alunbrig (brigatinib), som andra linjens behandling vid ALK-positiv NSCLC, bygger på okontrollerade studier (studier utan kontrollgrupper). Detta försvårar tolkningen av effektdata på PFS och OS. Den enligt studieresultaten fördelaktiga effekten gällande ORR och DOR stödjer dock att brigatinib har klinisk relevant effekt.

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Alunbrig (brigatinib) och Alecensa (alektinib) har företaget kommit in med indirekta jämförelser mellan dessa. En del av dessa analyser tyder på jämförbar effekt mellan läkemedlen, medan andra tyder på en bättre effekt av brigatinib. Indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med osäkerheter. Bland annat kan utfallen påverkas av okända faktorer av betydelse för prognosen. TLV bedömer dock att företaget får anses ha visat att behandlingseffekterna av brigatinib och alektinib är jämförbara för patienter med ALK-positiv icke-småcellig lungcancer som tidigare har behandlats med krizotinib.

Den dagliga läkemedelskostnaden för rekommenderad dos vid ansökt AUP för Alunbrig uppgår till 1 702 kronor. Det är samma som den dagliga läkemedelskostnaden för rekommenderad dos vid fastställt AUP för Alecensa. Läkemedelskostnaden för Alunbrig bedöms som rimlig, eftersom effekten av Alunbrig anses vara jämförbar med Alecensa.

Subventionen begränsas till användning i enlighet med nuvarande indikation då företaget endast har kommit in med underlag för denna användning samt studier av användning i tidigare behandlingslinje pågår.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under ”Beslut” på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

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, överläkaren Maria Strandberg och docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit medicinske utredaren Nima Salari. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Christoffer Knutsson och juristen Anna Mård deltagit.

Staffan Bengtsson

Nima Salari

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.