

Underlag för beslut om subvention - Omprövning

Tagrisso (osimertinib)

Utvärderad indikation

Tagrisso är indicerad som behandling i monoterapi för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation.

OMPRÖVNING AV TAGRISSO - översikt

Produktnamn (beredningsform)	Tagrisso (filmtdragerad tablett)
Företag	AstraZeneca
Typ av ärende	Omprövning
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans	Osimertinib
ATC-kod	Lo1XE35
Användningsområde	Icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Antal patienter aktuella för behandling	Enligt företaget utvecklar cirka [---] svenskar sjukdomen årligen varav [---] kan komma att bli aktuella för behandling med Tagrisso i första linjen
Antal patienter som i dagsläget behandlas med Tagrisso i Sverige	67 ¹
Nuvarande subvention	Generell
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Terapiområdets totala omsättning per år	56 000 000 kronor (AUP) ²
Läkemedlets omsättning	60 200 000 kronor (AUP) ³
Mest relevanta behandlingsalternativ	Tarceva, Giotrif eller Iressa

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Carl Lundberg (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist).

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

Företag: AstraZeneca

Diarienummer: 2994/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

¹ Antalet patienter behandlade med Tagrisso 2017 enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel. Hämtat 2018-10-30.

² Avser total försäljning på apotek för Tarceva, Iressa och Giotrif under senaste 12 månaderna till och med September 2018. Hämtat från Concise 2018-10-30.

³ Avser total försäljning på apotek för Tagrisso under senaste 12 månaderna till och med September 2018. Hämtat från Concise 2018-10-30

TLV:s bedömning och sammanfattning

TLV beslutar att avskryva omprövningen. Tagrisso kommer ha fortsatt generell subvention.

- Årligen drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC utgör ungefär 80–85 procent av all lungcancer. Cirka 10 procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen primärt på grund av aktiverande mutationer i genen för tillväxtfaktorreceptorn EGFR.
- Tagrisso som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har en aktiverande EGFR-mutation.
- Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av tillväxtfaktorreceptorn EGFR med aktiverande mutationer samt den TKI-resistenta mutationen T790M.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög då det är ett obotligt tillstånd med en kort förväntad överlevnad samt kraftigt försämrad livskvalitet.
- TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen till Tagrisso (osimertinib) i första linjen är att behandla med Iressa (gefitinib), Tarceva (erlotinib) eller Giotrif (afatinib).
- Studiedata från fas III-studien FLAURA visar på statistisk signifikant effekt med avseende på det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS). Hos patienter som tog Tagrisso dröjde det 18,9 månader innan cancern förvärrades eller patienten dog, jämfört med 10,2 månader hos patienter som behandlades med gefitinib eller erlotinib. Det noterades även en numerisk fördel för osimertinib avseende totalöverlevnad (OS) men överlevnadsdata är fortfarande omogna och därmed osäkra.
- Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse mellan osimertinib och afatinib som visar effektfördel för osimertinib avseende PFS men inte OS.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Tagrisso. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga.
- Osäkerheterna ligger framförallt i den modellerade överlevnaden samt i antaganden gällande efterföljande behandling efter att patienter progredierat på Tagrisso.
- I samband med tidigare ansökan med dnr 1273/2017, gällande behandling med Tagrisso i andra linjen, tecknade företaget och landstingen en sidoöverenskommelse som tillfördes det ärendet.
- Med anledning av den nya godkända indikationen för Tagrisso har företaget och landstingen enats om att teckna en ny sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användningen av Tagrisso minskar. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.
- Med beaktande av innehållet i den nya sidoöverenskommelsen för Tagrisso uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 948 000–970 000 kronor för första linjens behandling och 780 000–820 000 kronor för andra linjens behandling.
- Med hänsyn tagen till den nya sidoöverenskommelsen mellan företag och landsting bedömer TLV att kostnaden för användning är rimlig för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har en aktiverande EGFR-mutation.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Tagrisso fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

1 Innehållsförteckning

1	Innehållsförteckning.....	iv
1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	EGFR-muterad icke-småcellig lungcancer (EGFRm NSCLC)	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och tillståndets svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi	7
3.1	Effektmått	7
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	10
4	Resultat.....	11
4.1	Företagets grundscenario.....	11
4.2	TLV:s grundscenario	11
5	Regler och praxis.....	13
5.1	Den etiska plattformen	13
5.2	Författningstext m.m.	13
6	Utvärdering från myndigheter i andra länder	13
7	Sammanvägning.....	13
8	Bilagor.....	15
8.1	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	15

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet⁴. Det framgår av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

Motiveringen till att ompröva subventionen av Tagrisso är att sedan TLV:s senaste utvärdering har Tagrisso fått ny indikation för första linjens behandling godkänd. Denna nya indikation har inte genomgått en hälsoekonomisk utvärdering.

2 Medicinskt underlag

2.1 EGFR-muterad icke-småcellig lungcancer (EGFRm NSCLC)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella Vårdprogrammet 2018⁵.

Varje år drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer i Sverige. 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 all lungcancer. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Enligt Socialstyrelsen⁶ har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) redan vid diagnos och går då i många fall inte att bota. De drabbas ofta av svår smärta, hosta, andnöd och ångest. Ungefär 75 procent av personer med lungcancer i dessa stadier dör inom ett år.

Cirka 10 procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen primärt på grund av aktiverande mutationer i genen för tillväxtfaktorreceptorn EGFR⁷ (sjukdomen betecknas då EGFRm NSCLC). De två absolut vanligaste aktiverande mutationsformerna i EGFR-genen är Ex19del och L858R. EGFRm NSCLC är vanligare hos icke-rökare, kvinnor, patienter med adenokarcinom och individer med asiatiskt ursprung. Patienter med avancerad EGFRm NSCLC utvecklar ofta hjärnmetastaser.

2.2 Läkemedlet

Tagrisso innehåller den aktiva substansen osimertinib och finns som tablett i styrkorna 40 mg och 80 mg. Den nya indikationen för Tagrisso godkändes av Europeiska kommissionen den 7 juni 2018.

⁴ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

⁵ Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21

⁶ <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforlungcancervard/centralarekommendationer/palliativbehandlingochomvardnad>

⁷ Epidermal growth factor receptor. EGFR är en typ av tyrosinkinase

2.2.1 Indikation⁸

Tagrisso som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation.

2.2.2 Verkningsmekanism

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av tillväxtfaktorreceptorn EGFR (benämns EGFR-TKI) med aktiverande mutationer samt den TKI-resistenta mutationen T790M⁹.

Sedan tidigare finns tre EGFR-TKI registrerade på den svenska marknaden; Iressa (gefitinib) och Tarceva (erlotinib) klassas som första generationens EGFR-TKI och Giotrif (afatinib) som andra generationens EGFR-TKI. I Sverige används främst Tarceva i första linjens behandling av EGFRm NSCLC. Tagrisso tillhör tredje generationens EGFR-TKI med vissa avvikande egenskaper såsom irreversibel hämning av EGFR, lägre grad av hämning av icke-muterad EGFR och klinisk effekt även vid förekomst av resistensmutationen T790M.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen. Enligt produktresumén ges behandlingen fram till sjukdomsprogression eller icke tolererbar toxicitet. Enligt svenska Vårdprogrammet för lungcancer kan behandling med EGFR-TKI ges så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av den. Detta innebär i praktiken att behandlingen ibland kan fortsätta även efter påvisad objektiv tumörprogression.

2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och tillståndets svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Som första linjens behandling vid EGFRm NSCLC rekommenderas någon av de godkända EGFR-TKI-preparaten gefitinib, erlotinib eller afatinib. I Sverige dominerar användningen av Tarceva i denna behandlingslinje.

Terapiresistens mot nämnda EGFR-TKI uppstår förr eller senare, oftast inom ett år från behandlingsstart. Den vanligaste resistensmekanismen är uppkomsten av en ny mutation, T790M, som ses hos 50–60 procent av patienterna. Vid tumörprogression rekommenderas därför rebiopsring av tumörvävnad och förnyad mutationsanalys. Alternativt kan plasmaprover användas för mutationsanalys vid behandlingsresistens. Om T790M-mutationen påvisas vid tumörprogression under behandling med gefitinib, erlotinib eller afatinib bör man i första hand överväga skifte till osimertinib.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser, utifrån de gällande svenska behandlingsrekommendationerna, att behandling med gefitinib, erlotinib eller afatinib utgör de mest relevanta jämförelsealternativen till behandling med osimertinib som första linjens behandling vid EGFRm NSCLC.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen till osimertinib i första linjen är att behandla med någon av de godkända EGFR-TKI-preparaten gefitinib, erlotinib eller afatinib.

⁸ Avser Tagrissos nya indikation.

⁹ En mutationsform som utvecklas hos cirka 60 procent av patienter behandlade med första eller andra generationens EGFR-TKI och som gör tumören resistent mot behandlingseffekterna av dessa EGFR-TKI. Tagrisso uppvisar effekt även vid förekomst av denna mutationsform.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden av tillståndet på gruppnivå som mycket hög då det är ett obotligt tillstånd med en kort förväntad överlevnad samt kraftigt försämrad livskvalitet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Klinisk studie

Effekten och säkerheten för osimertinib som första linjens behandling av EGFRm NSCLC har undersökts i den randomiserade och dubbelblinda fas 3-studien FLAURA¹⁰.

Tabell 1 Sammanfattning över FLAURA

Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Randomiserad och dubbelblind fas 3-studie. 1:1 randomisering till antingen osimertinib eller kontrollgrupp	Kontrollgruppen fick antingen gefitinib eller erlotinib (behandlande läkares val)	556 obehandlade patienter med EGFR-muterad icke-småcellig lungcancer (första linjens behandling)	<u>PFS*</u> Osimertinib: 18,9 månader Kontrollgrupp: 10,2 månader (HR 0,46; p<0,001) <u>OS**</u> Osimertinib: 21% avlidna Kontrollgrupp: 30% avlidna (HR 0,63; p=0,007***)

* Progressionsfri överlevnad ** Totalöverlevnad ***Ej signifikant på grund av omogna mortalitetsdata

2.4.2 Metod

Studien inkluderade 556 patienter med lokalt avancerad (ej lämplig för kurativ kirurgi eller strålbehandling) eller metastaserad EGFRm NSCLC. Endast patienter med de vanligaste EGFR-mutationerna Ex19del eller L858R (identifierades genom lokal eller central testning) inkluderades. Man krävde att patienterna skulle vara obehandlade med EGFR-TKI (första linjens behandling).

Randomisering skedde dubbelblint i förhållandet 1:1 till att få antingen osimertinib (80 mg en gång/dag) eller EGFR TKI-komparatorerna gefitinib (250 mg en gång/dag) eller erlotinib (150 mg en gång/dag). Behandlande läkare avgjorde valet av EGFR TKI-komparator för den enskilda patienten. Patienterna behandlades tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta¹¹. Patienter som fick gefitinib eller erlotinib tilläts byta till öppen behandling med osimertinib efter progression under förutsättning att tumörproverna var positiva för T790M-mutation (andra linjens behandling).

Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (Ex19del eller L858R) och etnicitet (asiatisk/icke-asiatisk). Några viktiga demografiska- och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var som följer:

- medianålder 64 år och 14 procent ≥ 75 år
- kvinnor (63 procent)
- vita (36 procent) och asiater (62 procent)
- aldrig rökt (64 procent)
- WHO (Världshälsoorganisationen) -funktionsstatus¹² 0 eller 1 (100 procent)

¹⁰ Soria J-C et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:113-25.

¹¹ I praktiken innebar detta att vissa patienter fortsatte med sin behandling även efter objektivt verifierad progression.

¹² Funktionsstatus 0 innebär att patienten är kapabel att sköta sina dagliga aktiviteter utan begränsning. Funktionsstatus 1 innebär viss begränsning men patienten kan sköta lättare hushållsarbete/arbetsuppgifter

- metastaserad sjukdom (95 procent), lokalt avancerad sjukdom (5 procent)

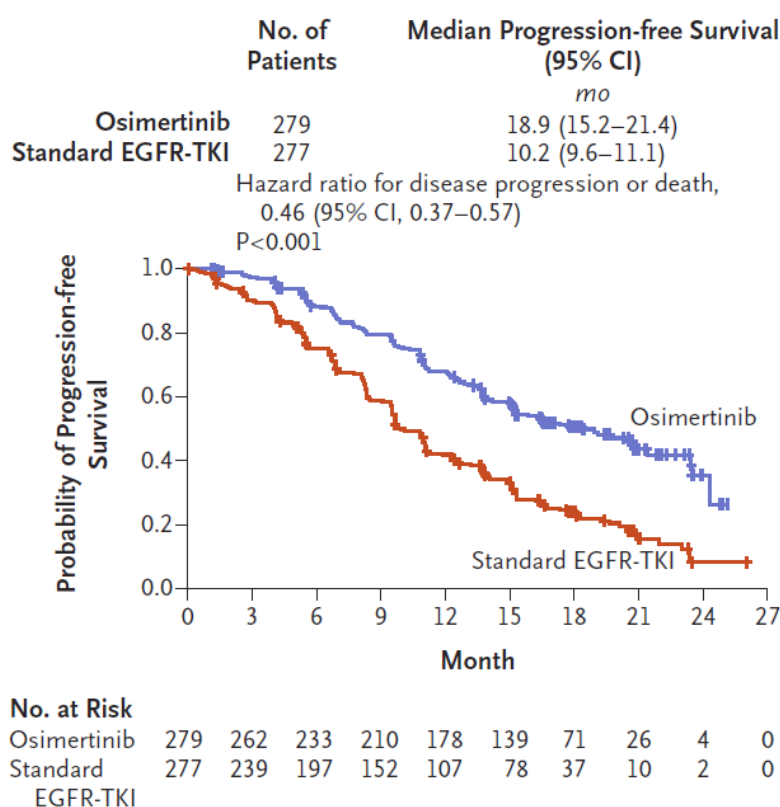
Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS)¹³ enligt prövarens bedömning. Sekundära effektmått var bland andra totalöverlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR)¹⁴ och responsens varaktighet (DOR).

2.4.3 Resultat

Vid tidpunkten för den första dataanalysen (juni 2017) var behandlingstiden i median 16,2 månader för patienter som fick osimertinib och 11,5 månader i kontrollgruppen för patienter som behandlades med EGFR TKI-komparatorerna gefitinib eller erlotinib. Vid denna tidpunkt stod 51 procent av patienterna i osimertinib-gruppen fortfarande på behandling mot 23 procent i kontrollgruppen. 17,3 procent av patienterna i kontrollgruppen erhöll behandling med osimertinib vid denna tidpunkt som andra linjens behandling (patienter ursprungligen behandlade med gefitinib eller erlotinib och som hade progredierat på grund av T790M-mutation).

PFS i median var 18,9 månader i osimertinib-gruppen jämfört med 10,2 månader i kontrollgruppen (hasardkvot 0,46; 95% KI 0,37 – 0,57; $p < 0,001$) (figur 1). Analys av flera subgrupper i studien visade på samstämmiga resultat avseende PFS.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i FLAURA



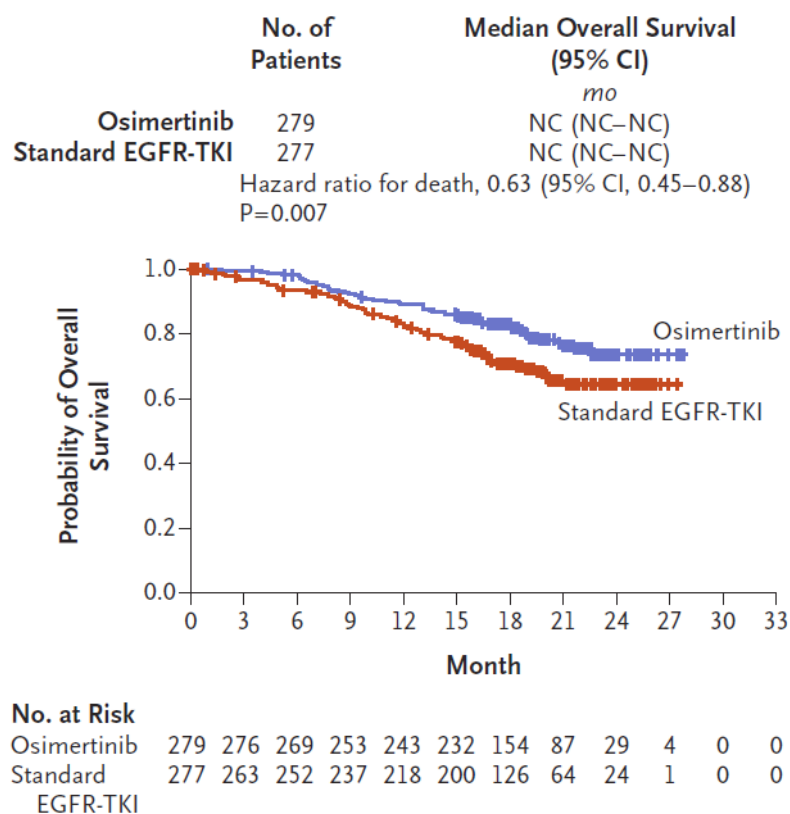
Mortalitetsdata vid tidpunkten för den första analysen var omogna och därmed osäkra. Vid denna tidpunkt hade 21 procent av patienterna i osimertinib-gruppen avlidit mot 30 procent i kontrollgruppen (HR 0,63; 95% KI 0,45 – 0,88; $p = 0,007$) (figur 2). Resultatet är inte statistiskt signifikant på grund av osäkerheter kopplade till omogna data. Så länge över 50 procent av patienterna fortfarande är vid liv (= omogna data) finns det en viss risk att mortalitetsciffrorna kan komma att ändra riktning vid längre tids uppföljning.

¹³ Tiden från randomisering till antingen död oavsett orsak eller sjukdomsprogression

¹⁴ Andelen patienter med fullständig eller partiell tumörkrämpning

ORR var 80 procent i osimertinib-gruppen mot 76 procent i kontrollgruppen (oddskvot 1,29; 95% KI 0,85 – 1,90). Trots jämförbar ORR mellan grupperna varade responsen i median 17,2 månader (95% KI 13,8 – 22,0) i osimertinib-gruppen jämfört med 8,5 månader (95% KI 7,3 – 9,8) i kontrollgruppen.

Figur. Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad i FLAURA



2.4.4 Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna som orsakas av Tagrisso (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) är diarré, utslag, torr hud, nagelbäddsinfektion, klåda, inflammation i munslemhinnan och sänkta halter av vita blodkroppar och trombocyter.

TLV:s bedömning: Behandling med osimertinib resulterar i en statistiskt och kliniskt signifikant förlängning av överlevnadstiden i progressionsfritt tillstånd. OS-data är i dagsläget omogna men indikerar att behandling med osimertinib skulle kunna ha en fördelaktig effekt på överlevnaden.

2.4.5 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har kommit in med en indirekt effektjämförelse mellan osimertinib och afatinib (2:a generationens EGFR-TKI). Afatinib har sedan tidigare jämförts med gefitinib i LUX-LUNG 7-studien¹⁵ som första linjens behandling av EGFRm NSCLC. En indirekt jämförelse mellan FLAURA och LUX-LUNG 7 underlättas av en gemensam komparator i studierna. För detta

¹⁵ Park K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7). The Lancet Oncology. 2016;17(5):577-89.

krävs att behandlingseffekterna av gefitinib och erlotinib i FLAURA likställs då studien inte var stratifierad för att kunna ge svar på behandlingseffekterna av respektive läkemedel.

Företaget anger att det är rimligt att anta likvärdig behandlingseffekt av gefitinib och erlotinib. En direkt jämförande studie¹⁶ har inte kunnat visa några signifikanta skillnader mellan gefitinib och erlotinib vare sig avseende progressionsfri- eller totalöverlevnad. Vidare refereras även till en utvärdering gjord av engelska NICE¹⁷ som gör gällande att det saknas stöd för antagandet om olika behandlingseffekter av gefitinib och erlotinib.

Resultatet av den indirekta jämförelsen visar att, jämfört med afatinib, resulterar behandling med osimertinib i signifikant längre progressionsfri överlevnad (HR 0,59; 95% KI 0,43 – 0,82). Det finns även en numerisk effektfördel för osimertinib avseende totalöverlevnad som dock inte når gränsen för statistisk signifikans (HR 0,73; 95% KI 0,48 – 1,12).

TLV:s bedömning: TLV bedömer antagandet om likvärdig effekt mellan gefitinib och erlotinib som rimligt. TLV har identifierat en metaanalys¹⁸ som visar på likvärdig effekt av gefitinib och erlotinib avseende PFS och OS som första linjens behandling av EGFRm NSCLC. De svenska rekommendationerna för behandling av lungcancer innehåller inte heller någon preferens inför valet mellan gefitinib och erlotinib. Resultatet av den indirekta jämförelsen bedöms därför som tillförlitligt.

¹⁶ Yang JJ et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *British journal of cancer*. 2017;116(5):568-74.

¹⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258>

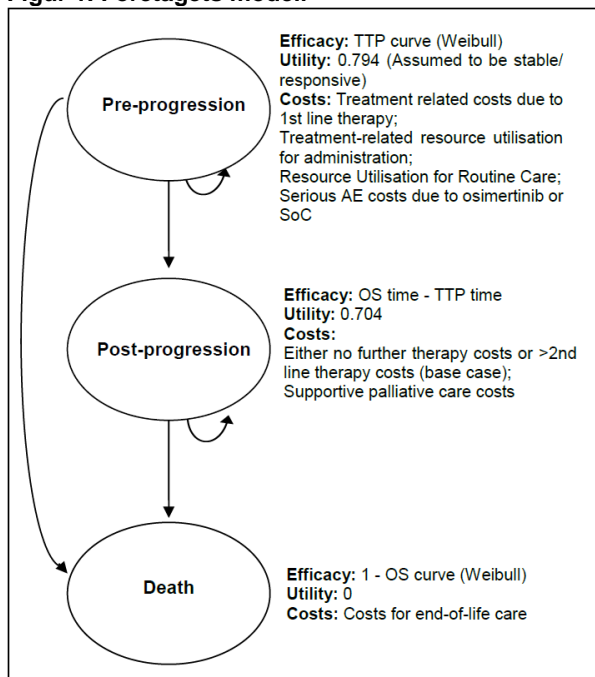
¹⁸ Yang Z et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer*: 140, 2805–2819 (2017)

3 Hälsoekonomi

För att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling av Tagrisso för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxt-faktorreceptor (EGFR)-mutation (EGFRm NSCLC), har företaget skickat in en "partitioned survival model"¹⁹ som anpassats till svenska förhållanden.

Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 1). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsostadiet. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmått progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS). För PFS och OS används data från den kliniska studien FLAURA¹⁰.

Figur 1. Företagets modell



Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 63 år. De väger i genomsnitt 61,9 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,67 m². Modellens tidshorisont är 15 år, vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar relevanta kostnader och effekter som behandling med Tagrisso medför. Tidshorisonten på 15 år förefaller vara rimlig och innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten är hög.

Patienternas ålder i FLAURA-studien och den hälsoekonomiska modellen är i nivå med genomsnittsåldern för att insjukna i EGFR-muterad NSCLC.

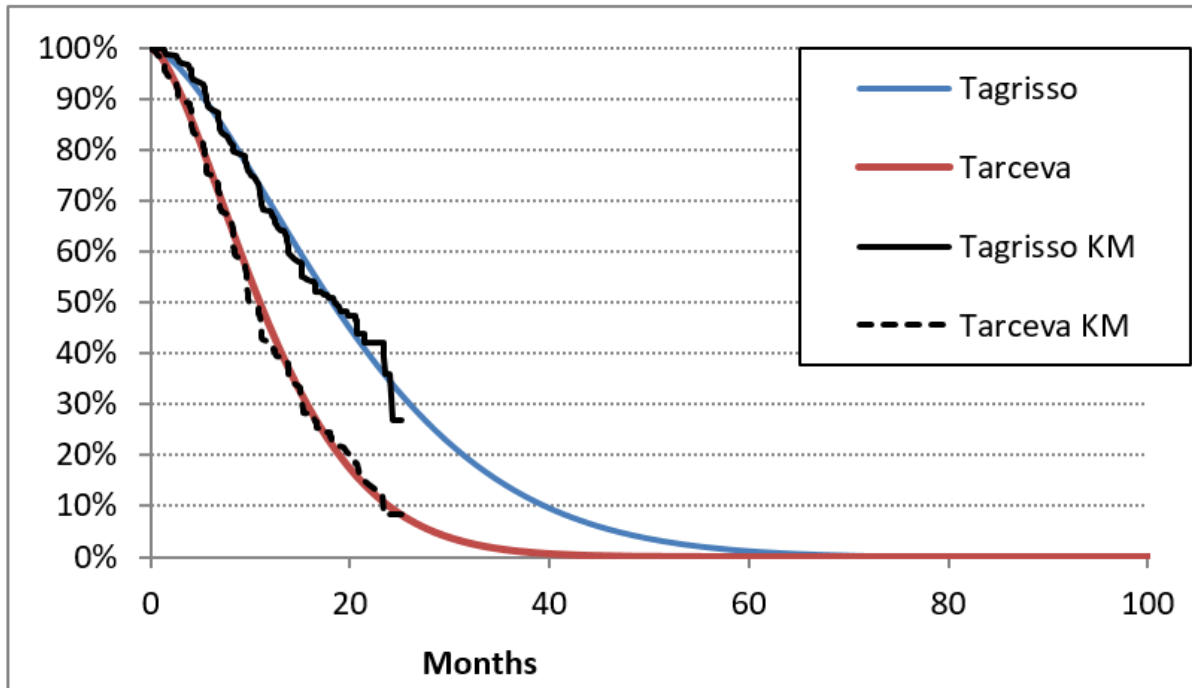
3.1 Effektmått

I den hälsoekonomiska modellen modelleras övergångar mellan stadier inte explicit, istället beräknas proportioner av patienter inom varje hälsotillstånd baserat på överlevnadskurvorna (OS och PFS). Vid varje tidpunkt avläser modellen hur stor andel patienter som befinner sig i

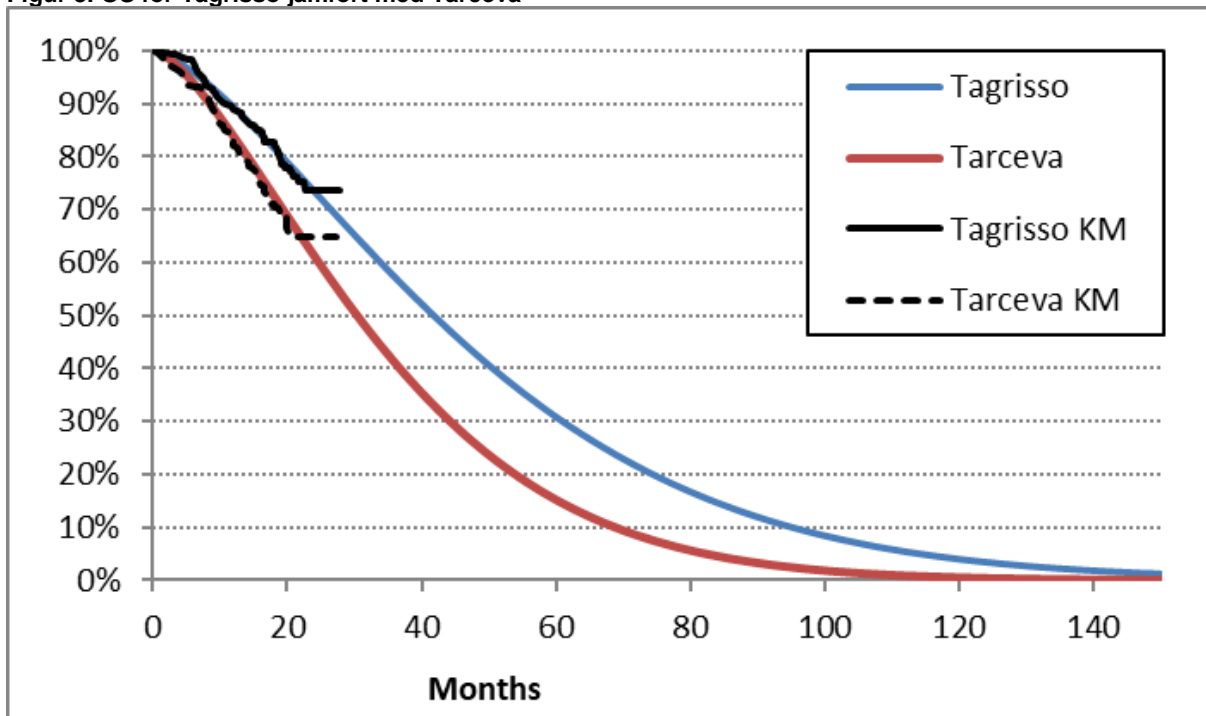
¹⁹ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

respektive hälsotillstånd. Figur 2 illustrerar företagets modellering av PFS, och företagets modellering av OS visas i Figur 3.

Figur 2. PFS för Tagrisso jämfört med Tarceva



Figur 3. OS för Tagrisso jämfört med Tarceva



3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är PFS och OS. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera PFS- och OS-kurvorna i den hälsoekonomiska

modellen. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-data har utvärderats med AIC²⁰ och BIC²¹.

I företagets grundscenario extrapoleras PFS och OS med en weibullfunktion under antagandet att proportionella hasarder håller²². Antagandet medför att den relativa effekten mellan Tagrisso och Tarceva hålls konstant över tid.

I företagets modell används hasardkvoterna från den direkt jämförande studien FLAURA för att modellera överlevnadskurvorna. I FLAURA visades att monoterapi med Tagrisso har en statistiskt signifikant förlängd tid i PFS jämfört med Tarceva. OS-datan är i dagsläget omogna och där sågs inga statistiskt signifikanta resultat.

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företagets val av weibullfunktion för PFS och OS då det förefaller ha den bästa statistiska och visuella passformen i förhållande till Kaplan-Meier-estimaterna. I detta fall innebär en weibullfunktion att risken för händelser ökar över tid, vilket är ett sannolikt sjukdomsförlopp för patienter med EGFRm NSCLC.

I ansökan för Tagrisso i andra linjens behandling accepterade TLV en bibehållen effektfördel avseende OS på 1,5–2 år efter Kaplan-Meier-datans slut baserat på data från indirekta studier. TLV anser att PFS- och OS-datan i första linjens behandling (direkt jämförande studie) påvisar en bättre och mera robust effekt än det som har varit fallet i andra linjen. TLV bedömer därför att det är rimligt med en längre bibehållen effektfördel för behandling med Tagrisso i första linjen jämfört med den som accepterades i andra linjen. TLV accepterar däremot inte företagets antagande om bibehållen effektfördel över hela modellens tidshorisont eftersom den senaste interimanalysen endast visat en trend (HR 0,63; 95% KI 0,45 – 0,88; p=0,007) mot bättre överlevnad till fördel för Tagrisso. På grund av dessa osäkerheter väljer TLV därför att justera hasardkvoten till 1 (lika stor risk att dö i båda behandlingsarmarna) ca 3 år efter Kaplan-Meier-datans slut då majoriteten av patienter har progredierat. TLV accepterar däremot företagets antagande om bibehållen konstant effektfördel vid extrapolering av PFS.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten som inkluderats i den hälsoekonomiska modellen hämtas främst från den kliniska studien FLAURA där patienters livskvalitet mätts med hjälp av EORTC QLQ-C30 (-LC13)²³ och sedan mappats till EQ-5D. Företaget inkluderar även livskvalitetsnedsättningar till följd av biverkningar i modellen.

Tabell 2. Nyttovikter i de olika hälsostadierna

Hälsostadie	Nyttovikt	Referens
PFS	0,794	FLAURA
PPS	0,704	FLAURA

TLV:s bedömning: TLV bedömer det som en styrka att nyttovikterna till stor del är hämtade från den kliniska studien FLAURA då detta innebär att de baseras på relevant patientpopulation. TLV bedömer det även som en styrka att nyttovikterna baseras på EQ-5D-formuläret.

TLV anser att valda nyttovikter är relevanta och förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

²⁰ AIC: Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

²¹ BIC: Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

²² Hasardkvoten representerar ett mått av relativ risk mellan exempelvis två behandlingsalternativ. Håller antagandet om proportionell risk innebär det att den relativa risken mellan behandlingarna hålls konstant över tid även om den faktiska risken kan förändras.

²³ EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, LCL: Lung Cancer Module

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande är i den hälsoekonomiska modellen främst hämtade från regionala prislistor, TLV, Apoteket AB, genom intervjuer med svenska kliniska experter samt genom publicerad litteratur. Företaget inkluderar fyra typer av kostnader i den hälsoekonomiska modellen. Dessa kostnader består av läkemedelskostnader, administreringskostnader, kostnader till följd av biverkningar samt övriga behandlingsrelaterade kostnader.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I modellen används kostnaden för läkemedlet efter återbäring, vilket uppgår till [-----] kronor för en förpackning med 30 kapslar á 80 mg. Tagrisso tillhandahålls även i en förpackning med 30 kapslar á 40 mg till samma kostnad. Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång om dagen fram till sjukdomsprogression eller icke tolererbar toxicitet. Läkemedelskostnaden per månad för Tagrisso uppgår till ungefär [-----] kronor.

Priset som används i modellen för Tarceva är det fastställda priset (AUP) som uppgår till 20 101,49 kronor. Den rekommenderade dosen av Tarceva är 150 mg en gång om dagen. Läkemedelskostnaden per månad för Tarceva uppgår till ungefär 20 000 kronor.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad, som bäst förklaras av de kostnader grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av behandlingar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från regionala prislistor.

På grund av omogna data har företaget inte inkluderat kostnader för tredje linjens behandling. Andelen patienter som får antingen platinumbaserad dubbel kemoterapi, ingen behandling eller Tagrisso i andra linjen hämtas från FLAURA-studien. Behandlingskostnader för Tagrisso i andra linjen inkluderar kostnader för T790M-tester. Behandlingslängden i andra linjen hämtas utifrån PFS-data från AURA3²⁴ som är en randomiserad kontrollerad fas III-studie som undersöker effekten mellan Tagrisso och platinumbaserad dubbel kemoterapi hos patienter som progredierat på en EGFR-TKI.

Tabell 3. Fördelning av efterföljande behandling (rader) med primär behandling (kolumner)

▼ Från	Till→	Platinumbaserad Kemoterapi	Tagrisso	Ingen behandling
Tagrisso		60,3%	0%	39,7%
Tarceva		35,9%	26,7%	37,4%
Behandlingskostnad (30 dagar)		38 797,77 kr	[-----] kr	-
Behandlingslängd (30-dagar cykler)		5,78	11,67	-

TLV:s bedömning: Undantaget efterföljande behandlingar har vårdkostnader ingen större inverkan på resultaten i modellen. Antaganden kring vårdkostnader och resursutnyttjande förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

Enligt det nationella vårdprogrammet⁵ för lungcancer kan behandling med EGFR-TKI fortsätta även efter progression särskilt om tumörprogressionen är långsam eller begränsad till en lokal. TLV anser därför att det är sannolikt att en andel patienter som progredierar på behandling med Tagrisso fortsätter med behandlingen även efter progression. På grund av osäkerheter kring den exakta andelen presenterar TLV flera scenarion där andelen patienter som fortsätter med behandlingen faller inom ett spann på 5–10 procent.

²⁴ Mok T et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positiv Lung Cancer (AURA 3). N Engl J Med. 2017;376:629-640.

4 Resultat

Landstingen och företaget har enats om att teckna en ny sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användningen av Tagrisso minskar. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Tagrisso inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2019. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFRm NSCLC.

Se 4.1 för resultat i företagets grundscenario med beaktande av den sidoöverenskommelsen som tillfördes ärendet med dnr. 1273/2017.

Se 4.2.2 för resultat i TLV:s analyser med beaktande av den sidoöverenskommelsen som tillförts det här ärendet.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på följande centrala antaganden:

- Konstant effektskillnad på total överlevnad över hela modellens tidshorisont.
- Inga patienter får efterföljande behandling med Tagrisso efter att ha progredierat på Tagrisso.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Nedan presenteras företagets grundscenario. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår med hänsyn taget till sidoöverenskommelsen som tillfördes ärendet med dnr. 1273/2017 blir cirka [-----] kronor.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario

	Tagrisso	Erlotinib	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
QALYs (diskonterade)	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har i sitt grundscenario tillämpat följande:

- Effektfördelen i OS antas kvarstå 62 månader efter randomisering.
- TLV visar två analyser där olika antaganden om efterföljande behandling efter progression på Tagrisso görs. I analys 1 antas 5 procent av patienter fortsätta behandling

med Tagrisso efter progression. I analys 2 antas 10 procent av patienter fortsätta behandling med Tagrisso efter progression.

Tabell 5. Analys 1, 5 procent av patienter antas fortsätta behandling med Tagrisso efter progression

	Tagrisso	Erlotinib	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	1,34	0,82	0,52
Levnadsår (odiskonterade)	3,58	2,80	0,78
QALYs (diskonterade)	2,67	2,06	0,61
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

Tabell 6. Analys 2, 10 procent av patienter antas fortsätta behandling med Tagrisso efter progression

	Tagrisso	Erlotinib	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterade)	1,34	0,82	0,52
Levnadsår (odiskonterade)	3,58	2,80	0,78
QALYs (diskonterade)	2,67	2,06	0,61
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

4.2.2 Kostnad per vunnet QALY med nya sidoöverenskommelsen

Med den nya sidoöverenskommelsen som har tillförts ärendet är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 950 000 – 970 000 kronor.

Tabell 7. Resultat med hänsyn tagen till den nya sidoöverenskommelsen

Kostnad efter återbäring	Värde i scenario	+/- kostnader	Kostnad/QALY
[-] kr	5% efterföljande behandling med Tagrisso	574 980 kr	948 255 kr
	10% efterföljande behandling med Tagrisso	588 225 kr	970 099 kr

4.2.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har i sina analyser räknat med att patienter som erhåller Tagrisso har en effektfördel jämfört med jämförelsealternativen på OS i 15 år. Detta är ett antagande som inte går att validera utifrån de data som finns till TLV:s förfogande. Det finns även osäkerheter gällande efterföljande behandling för patienter som progredierar på Tagrisso.

Överläggningar har ägt rum mellan landstingen och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen enats om att teckna en ny sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet.

Med beaktande av innehållet i den nya sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har en aktiverande EGFR-mutation inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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.

6 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Engelska NICE har planerat en utvärdering av Tagrisso som väntas bli klar i juni 2019²⁵. Den irländska HTA-myndigheten NCPE rekommenderar en fullständig utvärdering av Tagrisso efter en begränsad utvärdering²⁶. Den kanadensiska HTA-myndigheten CADTH konstaterar att behandling med Tagrisso i första linjen resulterar i en påtaglig förlängning av den progressionsfria överlevnaden. Till ansökt pris i Kanada anser dock myndigheten att behandling med Tagrisso inte kan betraktas som kostnadseffektiv jämfört med de befintliga EGFR-TKI²⁷.

7 Sammanvägning

Varje år drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer i Sverige. 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 all lungcancer. Cirka 10 procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen primärt på grund av aktiverande mutationer i genen för tillväxtfaktorreceptorn EGFR (sjukdomen betecknas då EGFRm NSCLC).

Tagrisso (osimertinib) som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation.

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av tillväxtfaktorreceptorn EGFR (benämns EGFR-TKI) med aktiverande mutationer samt den TKI-resistenta mutationen T790M. Sedan tidigare finns tre EGFR-TKI registrerade på den svenska marknaden; Iressa (gefitinib) och Tarceva (erlotinib) klassas som första generationens EGFR-TKI och Giotrif (afatinib) som andra generationens EGFR-TKI. Tagrisso tillhör tredje generationens EGFR-TKI.

²⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255>

²⁶ <http://www.ncpe.ie/drugs/osimertinib-tagrisso-for-the-first-line-treatment-of-metastatic-nsclc/>

²⁷ <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details>

TLV bedömer svårighetsgraden av tillståndet på gruppnivå som mycket hög då det är ett obotligt tillstånd vilket leder till en kort förväntad överlevnad samt kraftigt försämrad livskvalitet.

TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen till osimertinib i första linjen är att behandla med någon av de godkända EGFR-TKI-preparaten gefitinib, erlotinib eller afatinib.

Studiedata från fas III-studien FLAURA visar att den progressionsfria överlevnaden är 18,9 månader om patienterna behandlades med osimertinib jämfört med 10,2 månader vid behandling med gefitinib eller erlotinib. Det har även rapporterats en numerisk fördel för osimertinib beträffande totalöverlevnad men eftersom tillgängliga överlevnadsdata innehåller relativt få händelser är slutsatserna om en eventuell effektfördel osäkra. En indirekt jämförelse visar också att behandling med osimertinib resulterar i signifikant längre progressionsfri överlevnad jämfört med afatinib.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Tagrisso jämfört med Tarceva. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga. Osäkerheterna ligger framförallt i den modellerade överlevnaden samt i antaganden gällande efterföljande behandling efter att patienter progredierat på Tagrisso. I TLV:s analyser presenteras flera scenarier med olika antaganden kring efterföljande behandling efter progression på Tagrisso. Dessutom väljer TLV att justera ner effektfördelen i OS 62 månader efter randomisering.

Överläggningar har ägt rum mellan landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en ny sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Den nya sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i denna sidoöverenskommelse uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 950 000 – 970 000 kronor för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har en aktiverande EGFR-mutation. Kostnaden för användning överstiger därmed inte den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Tagrisso ska ingå i läkemedelsförmånerna med fortsatt generell subvention.

8 Bilagor

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

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.

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.