

Datum  
2017-09-28Vår beteckning  
1273/2017**SÖKANDE**AstraZeneca AB  
Pricing & Reimbursement B674  
151 85 Södertälje**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-10-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tagrisso	Filmdragerad tablett	40 mg	30 x 1 styck endosblister	510600	56714,24	57760,49
Tagrisso	Filmdragerad tablett	80 mg	30 x 1 styck endosblister	412918	56714,24	57760,49

## ANSÖKAN

AstraZeneca AB (Företaget) har ansökt om att läkemedlet Tagrisso, filmdragerad tablett ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

I Sverige drabbas cirka 3 650 personer av lungcancer varje år, vilket gör lungcancer till den femte vanligaste cancerformen i Sverige. Lungcancer indelas i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer. Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer.

Tagrisso innehåller den aktiva substansen osimertinib och finns som tablett i styrkorna 40 mg och 80 mg. Tagrisso är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. Det medicinska underlaget i ärendet består av kliniska data från AURA3, en öppen, randomiserad, fas III studie i vilken Tagrisso jämfördes med platinabaserad dubbel kemoterapi i patienter med NSCLC. Vidare ingår i det medicinska underlaget poolade data från AURA2 och AURA ext, två fas II studier med Tagrssiso och data från IMPRESS, en randomiserad, fas III studie där patienter i kontrollgruppen fick en dubbel kemoterapi påminnande om den i AURA3.

Företaget anser att utifrån behandlingsresultat och klinisk nytta att det mest relevanta jämförelsealternativet till Tagrisso i andra linjens behandling efter behandling med EGFR tyrosinkinashämmare är en platinumbaserad kemoterapi med cisplatin och pemetrexed.

De viktigaste kliniska effektmåten i den hälsoekonomiska modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), som hämtats från de kliniska studierna AURA3, AURA2/AURAext samt IMPRESS. För total överlevnad så använder företaget sig av en naiv indirekt jämförelse där patienter matchats och justerats mellan de kliniska studierna AURA2/AURAext samt IMPRESS. Dessa effektmått har extrapolerats med parametriska överlevnadskurvor för att sträcka sig över modellens tidshorisont.

Priset för Tagrisso i utvärderingen är 57 760,49 kronor (AUP) för en förpackning med 30 kapslar à 80 mg, Tagrisso tillhandahålls även i en förpackning med 30 kapslar à 40 mg till samma pris. Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång om dagen fram till sjukdomsprogression eller icke tolererbar toxicitet. Kostnaden per månad för Tagrisso uppgår till ungefär 58 000 kronor.

Priset som används för cisplatin i utvärderingen är 208,00 kronor (AUP) för en injektionsflaska à 100 mg. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 20 mg per m<sup>2</sup> kroppsyta administrerat som en intravenös infusion.

Priset som används för Alimta i utvärderingen (pemetrexed) är 13 601,00 kronor (AUP) för en injektionsflaska à 500 mg. Den rekommenderade dosen av Alimta är 500 mg per m<sup>2</sup> administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Då Alimta och cisplatin ges som en kombinationsbehandling innebär det att månadskostnaden av dessa läkemedel slås ihop och innebär en kostnad per månad på ungefär 31 000 kronor.

1273/2017

I AURA3 behandlades vissa patienter efter progression om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta. Ungefär 60 procent av patienterna som erhöll behandling med Tagrisso fick behandling trots konstaterad progression. Mediantiden för behandling var 13,0 månader, vilket kan jämföras med mediantid för den progressionsfria överlevnaden på 10,1 månader. I företagens grundscenario är behandling efter progression inte inkluderad.

Företaget har inte inkluderat de behandlingstkostnader som kan komma att bli aktuella för de patienter som progredierat vid behandling med Tagrisso eller vid behandling med jämförelsealternativet, det vill säga senare linjers behandling.

Enligt företagens grundscenario blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) cirka [-----] kronor när Tagrisso jämförs med platinumbaserad kemoterapi (Alimta i kombination med cisplatin).

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen tecknat en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt som har tillförts ärendet.

## 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.

1273/2017

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

### **TLV gör följande bedömning**

I kliniska studier har Tagrisso visats vara effektivt när det gäller att krympa tumörerna hos patienter med T790M-mutation och bromsa den hastighet med vilken canceren förvärras. Biverkningsprofilen för Tagrisso har i samband med det regulatoriska godkännandet bedömts som jämförbar med andra läkemedel i samma klass.

TLV bedömer att en platinumbaserad kemoterapi innehållande premetrexed utgör ett relevant jämförelsealternativ.

Sammantaget påvisades statistisk signifikans för progressionsfri överlevnad (PFS) till Tagrissos fördel i AURA3, (HR=0,30 (0,23; 0,41); P-värde <0,001). Hos patienter som behandlades med Tagrisso dröjde det omkring 10,1 månader innan canceren förvärrades, jämfört med 4,4 månader hos patienter som behandlades med kemoterapi. Däremot kunde inte statistisk signifikans påvisas för total överlevnad (OS), (HR=0,72 (0,48; 1,09); P-värde=0,121), vilket kan förklaras av att det var relativt få händelser i analysen av OS samt att patienter i kemoterapigruppen tilläts korsa över till behandling med Tagrisso, vilket drygt 67 procent av dessa patienter gjorde.

TLV bedömer att svårighetsgraden är mycket hög.

TLV bedömer att sammantaget har Tagrisso effektfördelar jämfört med jämförelsealternativet. Idag saknas det långtidsdata för att göra en rimlig bedömning av den effekt Tagrisso kan tänkas ha bortom den period som omfattas av de kliniska studierna, varför en extrapolering måste göras.

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen antagit att behandling med Tagrisso innebär en minskad risk för att avlida i förhållande till jämförelsealternativet i 15 år. I dagsläget finns ingen evidens som indikerar att en patient som behandlats med Tagrisso skulle ha en lägre risk att avlida jämfört med patienter som behandlas med jämförelsealternativet under en så lång tidsperiod. TLV har därför valt att justera risken för att avlida i den hälsoekonomiska modellen så att den är lika stor i båda behandlingsgrupperna vid en specifik tidpunkt.

Subgruppsanalyser i den kliniska studien AURA3 indikerar att det finns effektfördelar för den asiatiska populationen jämfört med den västerländska populationen. TLV har valt att fokusera analyserna på den västerländska populationen.

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen endast tillgodoräknat den effekt som behandling efter progression genererar utan att inkludera den läkemedelskostnad som tillkommer för Tagrisso. TLV bedömer att läkemedelskostnaderna bör inkluderas då effekten tillgodoräknas av företaget. TLV och dess expert bedömer att det är rimligt att en andel av patienterna som behandlas med Tagrisso kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, och att de därför kommer att erhålla behandling efter progression.

Företagets grundscenario inkluderar endast läkemedelskostnader för de patienter som behandlas med Tagrisso eller jämförelsealternativet. TLV bedömer att det är mer rimligt att inkludera senare linjers behandling i de hälsoekonomiska analyserna då det bättre fångar alla

1273/2017

kostnader som är associerade för den aktuella patientgruppen.

TLV har identifierat osäkerheter i resultaten. Dessa osäkerheter är främst hur stor behandlingsvinsten är efter progression, effektskillnader mellan den asiatiska subgruppen och den västerländska subgruppen, hur länge patienter behandlas med Tagrisso och när senare linjers behandlingarkostnader inkluderas i de hälsoekonomiska analyserna.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de osäkerheter som är förknippade med det underlag företaget skickat in. Landstingen och företaget har träffat en sidos överenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt som tillförts ärendet.

TLV:s analyser utan riskdelning och med hänsyn till rådande osäkerheter visar på en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer innebära att behandlingarkostnaden minskar och att de identifierade osäkerheterna kan accepteras. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med hänsyn till riskdelningen i sidos överenskommelsen bedöms kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara cirka 910 000 – 960 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och leder till ungefär 0,60 (0,58 – 0,61) ökade kvalitetsjusterade levnadsår.

Kostnaden av att använda Tagrisso bedöms därmed vara rimlig i förhållande till dess effekt och sjukdomens svårighetsgrad vid jämförelse med platinumbaserad kemoterapi. TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson, (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Lena von Schéele. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Olof Lindgren, analytikern Sara Dalin och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Staffan Bengtsson

Lena von Schéele

1273/2017

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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