

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Tagrisso (osimertinib)

## Utvärderad indikation

Tagrisso är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Tagrisso
Aktiv substans	Osimertinib
ATC-kod	Lo1XE
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Astra Zeneca
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	26 oktober 2017
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Icke-småcellig lungcancer med T790M-mutation
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Platinumdublett (cisplatin + pemetrexed)
Antal patienter i Sverige	100 – 150
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tagrisso	40 mg	30 st	56 714,24	57 760,49
Tagrisso	80 mg	30 st	56 714,24	57 760,49

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Lena von Schéele (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom), Sara Dalin (analytiker) och Katarina Zackrisson Persson (jurist)

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.

Klinisk expert: Roger Henriksson, professor, överläkare, specialist i onkologi, Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland/Karolinska Universitetssjukhuset/Solna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1273/2017

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**

- 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 (osimertinib) är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

- Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) med sensibiliserande mutationer (EGFRm) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är en platinumbaserad kemoterapi innehållande pemetrexed.
- Studiedata från fas III-studien AURA3 visar på statistisk signifikant effekt med avseende på det primära effektmåttet, progressionsfri överlevnad (PFS). Hos patienter som tog Tagrisso dröjde det omkring 10,1 månader innan canceren förvärrades, jämfört med 4,4 månader hos patienter som behandlades med kemoterapi.
- Data över total överlevnad (OS) i AURA3-studien innehöll relativt få händelser och ingen statistisk signifikans kunde påvisas för OS. Detta medför en stor osäkerhet beträffande Tagrisso relativa effekt på OS.
- Biverkningarna med Tagrisso bedömdes som jämförbara med andra läkemedel i samma klass.
- 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 duration av kvarstående effekt efter avslutad behandling.
- Läkemedelskostnaden för Tagrisso är cirka 58 000 kronor (AUP) per månad med ansökt pris.
- För att hantera rådande osäkerheter har landstingen och företaget kommit överens om en riskdelning som manifesteras i en sidoöverenskommelse. Genom riskdelningen bedömer TLV att kostnaden per 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 bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är cirka 910 000 – 960 000 kronor.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att Tagrisso 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	Icke-småcellig lungcancer .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>8</b>
2.1	Effektmått .....	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>15</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s analyser .....	16
3.3	Budgetpåverkan.....	17
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	17
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>18</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	18
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>19</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	19
5.2	Författningstext m.m. ....	19
5.3	Praxis.....	19
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>22</b>
<b>Bilagor</b>	<b>.....</b>	<b>23</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	23

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Icke-småcellig lungcancer

I Sverige drabbas cirka 3 650 personer av lungcancer varje år, vilket gör lungcancer till den femte vanligaste cancerformen i Sverige. Incidensen har stabiliserats bland män sedan 1980-talet, men ökat bland kvinnor. De flesta insjuknar i 70 årsåldern; kvinnor i snitt något tidigare än män.

Lungcancer indelas i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer. Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer, vilken i sin tur delas in i flera undergrupper. De vanligaste typerna av icke-småcellig lungcancer är adenocarcinom och skivepitelcancer. Skivepitelcancer har tidigare varit den vanligaste histologiska undergruppen, men i takt med att lungcancer ökar bland kvinnor och minskar bland män har adenocarcinom blivit den vanligaste undergruppen bland både män och kvinnor. Den viktigaste orsaken till lungcancer är rökning, aktiv eller passiv[5].

Den förväntade relativa 5-årsöverlevnaden efter diagnos är idag ca 13 % i Sverige (11,9 % hos män; 15,2 % hos kvinnor). Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens allmäntillstånd, men även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse.

Det finns olika genetiska variationer av epidermal tillväxtfaktor (EGFR) kopplade till lungcancer varav vissa verkar mer benägna än andra att utveckla EGFR-mutationer. Vissa av dessa genetiska variationer är vanligare i vissa befolkningsgrupper vilket skulle kunna förklara varför EGFR-mutation är vanligare hos asiater än hos indoeuropeer.

Trots behandling med EGFR TKI hos patienter med avancerad NSCLC och sensitiserande EGFR-mutationer så utvecklar alla patienter så småningom behandlingsresistens, med tumörprogression efter i genomsnitt 9-14 månader. Studier av resistensmekanismer pågår. Hittills har flera sådana identifierats, bland andra förvärvade EGFR-mutationer i exon 20. Av dessa är T790M-mutationen den vanligast förekommande. Hos 50-60 procent av patienterna med förvärvad resistens är denna mutation orsaken[6].

## 1.2 Läkemedlet

Tagrisso innehåller den aktiva substansen osimertinib och finns som tablett i styrkorna 40 mg och 80 mg. Den 2 februari 2016 beviljade Europeiska kommissionen ett villkorat godkännande för försäljning av Tagrisso. Den 24 april 2017 ändrades detta godkännande till ett fullständigt godkännande för försäljning då företaget lämnat de ytterligare uppgifter som krävdes för detta.

### 1.2.1 Indikation

TAGRISSO är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) med sensibiliserande mutationer (EGFR<sub>m</sub>) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.

### **1.2.3 Dosering/administrering**

Behandling med Tagrisso ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling. Vid ett övervägande av Tagrisso som behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC måste EGFR T790M-mutationsstatus vara fastställd. EGFR T790M-mutationsstatus ska fastställas genom användning av en validerad testmetod.

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen fram till sjukdomsprogression eller icke tolererbar toxicitet.

Dosjustering i form av dosuppehåll och/eller reducerad dos kan bli aktuellt baserat på patientens individuella säkerhet och tolerabilitet. Om en dosreduktion är nödvändig ska dosen reduceras till 40 mg en gång om dagen.

## **1.3 Behandling och svårighetsgrad**

### **1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer**

Vid NSCLC, metastaserad sjukdom, rekommenderas en platinabaserad behandling i första linjen. Patienter med NSCLC, icke skivepitelcancer, i stadium IV, där medicinsk behandling övervägs ska EGFR-mutationsanalys utföras. Patienter med påvisade aktiverande EGFR-mutationer skall erbjudas behandling med EGFR tyrosinkinashämmare (TKI) i första linjen.

Patienter med påvisad aktiverande EGFR-mutation skall erbjudas behandling med EGFR TKI i 2:a linjen om de tidigare inte erhållit sådan behandling.

Vid sjukdomsprogression under eller efter behandling med EGFR TKI hos patienter med aktiverande EGFR-mutationer finns olika alternativ.

- Patienter som haft behandlingsuppehåll av annat skäl än tumörprogression kan erbjudas återinsättande av denna terapi.
- Vid tumörprogression under pågående behandling med EGFR TKI är det rimligt att fortsätta med behandlingen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av den.
- Vid ytterligare tumörprogression under EGFR TKI-behandling i 1:a linjen och PS 0-2 kan konventionell cytostatikabehandling övervägas.
- Vid fortsatt sjukdomsprogress med EGFR TKI i 2:a eller 3:e linjen finns inget stöd för ytterligare cytostatikabehandling i litteraturen [2].

### **1.3.2 Jämförelsealternativ**

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.

**TLV:s bedömning:** Tyrosinkinashämmare utgör första linjens behandling för patienter med EGFR-positiv icke-småcellig lungcancer. De patienter som utvecklar resistans får ofta en platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed varför detta bedöms som ett relevant jämförelsealternativ. Relevansen av val av jämförelsealternativ har stämts av med klinisk expert.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Patienter med T790M-mutation har för närvarande en dålig prognos och mycket begränsade behandlingsalternativ; det finns med andra ord ett stort ej tillgodosett vårdbehov. 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.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Redovisning under avsnitt 2.4.1 är till stor del hämtad från aktuell produktresumé för Tagrisso, version daterad till 6 juli 2017. Vidare kan hänvisning till referenser [1, 7] göras beträffande beskrivning av AURA3 samt de resultat som därmed redovisas.

### 1.4.1 Klinisk studie AURA3

#### Metod

Effekten och säkerheten för Tagrisso för behandlingen av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande T790M-NSCLC vilkas sjukdom har progredierat under eller efter EGFR TKI-behandling, påvisades i en randomiserad, öppen fas 3-studie med aktiv kontroll (AURA3). Alla patienter måste ha EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC som identifierats med Cobas EGFR-mutationstest utförd i ett centrallaboratorium före randomisering. T790M-mutationsstatus bedömdes även med ctDNA extraherat från ett plasmaproov som togs under screening. Primärt effektnytt resultat var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning. Ytterligare effektmått inkluderade ORR, DoR och total överlevnad (OS) enligt prövarens bedömning.

Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 (Tagrisso:platinabaserad dubbel kemoterapi) till att få Tagrisso (n=279) eller platinabaserad dubbel kemoterapi (n=140). Randomisering stratifierades enligt etnicitet (asiatisk och icke-asiatisk). Patienter i Tagrisso-armen fick Tagrisso 80 mg oralt en gång dagligen tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta. Kemoterapi bestod av pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> med karboplatin AUC<sub>5</sub> eller pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> med cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i varje 21-dagarscykel i upp till 6 cykler. Patienter vilkas sjukdom inte hade progredierat efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi kan få underhållsbehandling med pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i varje 21-dagarscykel). Patienter i kemoterapiarmen som hade objektiv progression på röntgen (enligt prövaren och bekräftat av oberoende central bildgranskning) fick möjlighet att påbörja behandling med TAGRISSO.

Primärt effektnytt resultat var progressionsfri överlevnad (PFS). Ytterligare effektmått inkluderade objektiv responsefrekvens (ORR), responsduration (DoR) och total överlevnad (OS). Alla effektnytt resultat baserade på RECIST prövarbedömning. Se tabell 1 för övrigt beskrivning av AURA3 samt resultat i sammanfattning.

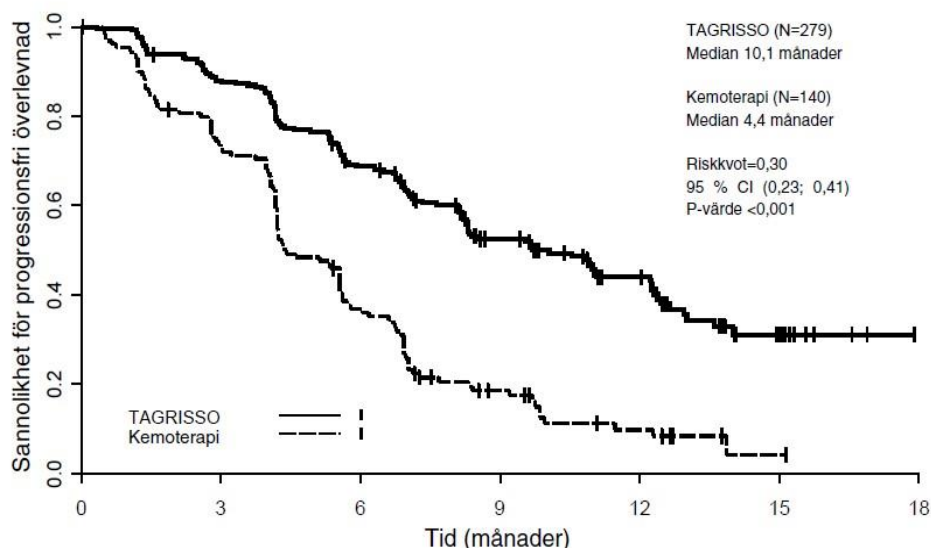
**Tabell 1 Sammanfattning över AURA 3**

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
AURA3	Öppen, randomiserad (2:1) Tagrisso och platina-baserad kemoterapi	Karbo- eller cis-platin i kombination med premetrexed	NSCLC med bekräftad T790M-mutation efter tidigare TKI n= 279 Tagrisso n=140 Kemoterapi	Statistisk signifikans för PFS till Tagrissos fördel. Ingen statistisk signifikans för OS. Effekt till fördel för Tagrisso för ORR och DoR

## Resultat

AURA3 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS enligt prövarens bedömning, hos patienterna som behandlats med TAGRISSO jämfört med kemoterapi. Hazardkvoten (HR) vid 95 % konfidensintervall var 0,30 med  $p < 0,001$ . Se figur 1 nedan.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i AURA3**



Antal utsatta för risk

TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Kemoterapi	140	93	44	17	7	1	0

Markeringar utgör granskade observationer

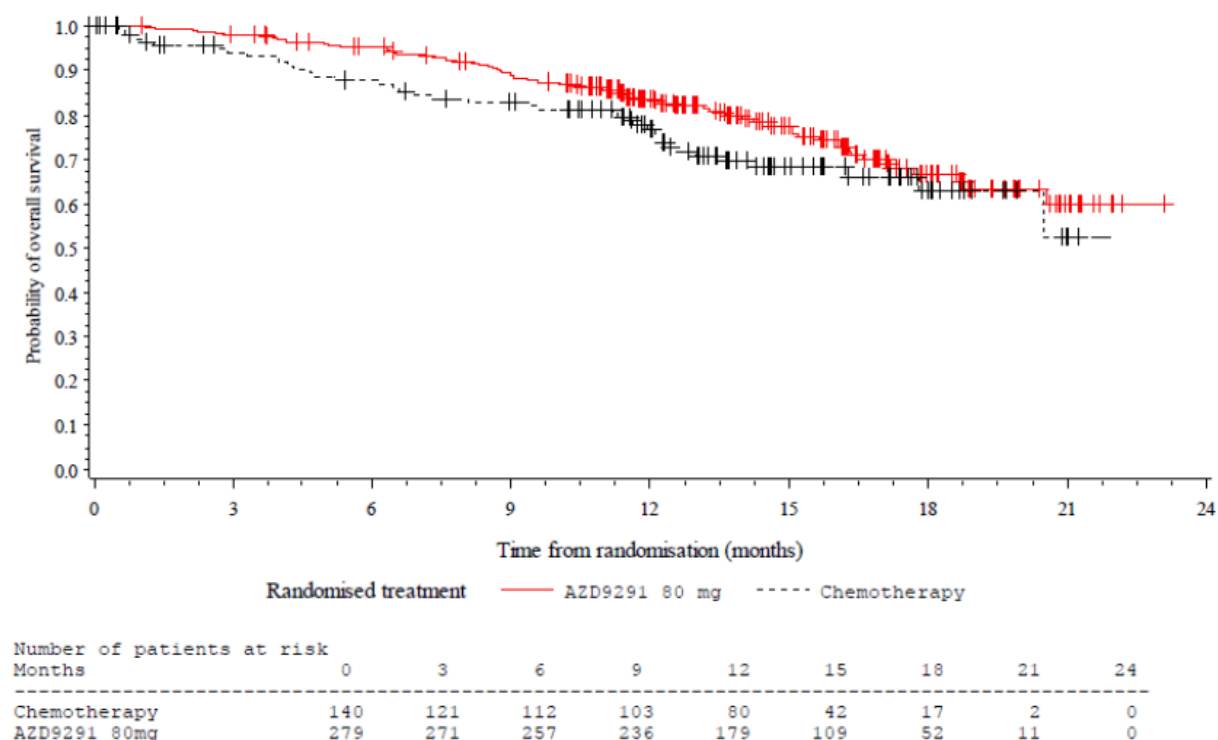
En sensitivitetsanalys av PFS utfördes med en blindad oberoende central granskning (BICR) och visade en median-PFS på 11,0 månader med Tagrisso jämfört med 4,2 månader med kemoterapi. Denna analys påvisade en enhetlig behandlingseffekt (HR 0,28; 95 % CI: 0,20; 0,38) jämfört med den som observerades i prövarens bedömning

Kliniskt meningsfulla förbättringar av PFS med HR under 0,50 till fördel för patienter som fick Tagrisso jämfört med de som fick kemoterapi var enhetligt observerade i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, inklusive etnicitet, ålder, kön, rökningshistorik och EGFR-mutation (Exon 19-deletion och L858R).



Beträffande OS så gjordes den första analysen cirka 4 månader efter den primära analysen av PFS. Analysen omfattades av relativt få händelser (24,7 % mognad) och var inte justerad för de potentiellt störande effekterna av crossover, då 67 % av patienter i kemoterapiarmen fick påföljande osimertinib-behandling. Ingen statistisk signifikans för OS till Tagrissos fördel kunde påvisas. HR vid 95 % konfidensintervall var 0,72 med ett p-värde på 0,121. Se figur 2 nedan.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad enligt prövarens bedömning i AURA3



ORR- och DoR-resultat enligt prövarens bedömning är förenliga med de som rapporterades via blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR); ORR enligt BICR-bedömning var 64,9 % [95 % CI: 59,0; 70,5] för Tagrisso och 34,3 % [95 % CI: 26,5; 42,8] på kemoterapi; DoR enligt BICR-bedömning var 11,2 månader (95 % CI: 8,3; NC) på Tagrisso och 3,1 månader (95 % CI: 2,9; 4,3) på kemoterapi.

Demografiska och sjukdomsspecifika kännetecken av den totala studiepopulationen vid baslinjen: medianålder 62,  $\geq 75$  år (15 %), kvinnor (64 %), vita (32 %), asiater (65 %), aldrig rökt (68 %), WHO-funktionsstatus 0 eller 1 (100 %). Femtiofyra procent (54 %) av patienterna hade extra-torakala visceral metastaser, däribland 34 % med CNS-metastaser (identifierade per CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) och 23 % med levermetastaser. Fyrtioen procent (41 %) av patienterna hade metastaserande skelettsjukdom.

#### 1.4.2 Övriga studiedata i ansökan; AURAext, AURA2 och IMPRESS övergripande design och resultat

AURA, öppen fas I/II studie vid avancerad eller metastaserad NSCLC som progredierat efter EGFR TKI med syfte att dokumentera effekt, säkerhet och farmakokinetik av Tagrisso. Studien innehåller tre delar; en fas I innehållande en dositering (20 mg upp till 240 mg) som slog fast, en utökad fas I-del då patienterna fick 80 mg samt en fas II-del med ORR som primär endpoint som benämns **AURAext**.

Kliniska data från dessa studier används i en indirekt jämförelse som redovisas nedan under avsnitt 2.4.3 Systemiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser.

##### Effektresultat AURAext

201 patienter doserades med Tagrisso i AURAext. Vid tidpunkt för analys av data i AURAext var duration av response 7 månader i median och tid till response i median 5,9 veckor från första dos. Vidare påvisades en krympning av tumör, 71% hade en >30% minskning, 37% >50 % minskning och 7%, en 75% reduktion.

**AURA2**, en enarmad, fas II studie med Tagrisso 80 mg, efter tidigare EGFR-TKI behandling för patienter med positiv EGFRmutation och T790Mmutation vid avancerad eller metastaserande NSCLC, för att utvärdera effekt och säkerhet av Tagrisso.

##### Effektresultat AURA2

210 patienter erhöll minst en dos av Tagrisso. Vid analys av data november 2015 var ORR, kriterier i enlighet med RECIST, 70,4 % baserade på 140 av 199 evaluerbara patienter. Sex patienter hade CR (complete responses) och övriga uppvisade partiell response (PR). Av 210 patienter hade 120 patienter progredierat eller avlidit (57,1 % mogna data). PFS i median var 9,9 månader (95% CI 8,5 till 12,3).

**IMPRESS**, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie, jämförande gefitinib i kombination med en kemoterpidublett bestående av premetrexed och cisplatin jämfört med enbart kemoterpidubletten för patienter med NSCLC med EGFR mutation som progredierat efter första linjen med gefitinib. Den primära endpointen var PFS.

##### Effektresultat IMPRESS

133 patienter randomiserades till gefitinib och 132 till placebo. Median PFS var i båda grupperna 5,4 månader. ORR var 31,6 % i gefitinibgruppen och 34,1% i placebogruppen. IMPRESS visade inte på någon statistisk signifikans förbättring av PFS genom fortsatt behandling med gefitinib i tillägg till cisplatin/pemetrexed efter progression i enlighet med RECIST jämfört med första linjens EGFR TKI för NSCLC patienter med positiv EGFR mutation. Ingen skillnad mellan behandlingarna beträffande ORR kunde påvisas. OS data var omogna men en förlängd överlevnad i placeboarmen diskuterades som en möjlighet men obalans rädde beträffande behandling efter studiebehandling till fördel för placeboarmen.

## Oönskade händelser i de kliniska studierna

### Biverkningar i sammanfattning enligt EPAR april 2017

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:** Statistisk signifikant effekt med avseende på PFS uppnåddes i AURA3 till Tagrissos fördel. Effekten var tydlig med en HR motsvarande 0.30. Effekten på OS visade ingen statistisk signifikans varför det råder en stor osäkerhet beträffande Tagrissos relativa effekt på OS. Effekten på PFS var numeriskt större i den asiatiska populationen jämfört med den icke-asiatiska. Studien var väl balanserad mellan de båda grupperna i studien, aktiv behandling (Tagrisso) och kontrollgruppen (kemoterapi). Vad gäller Tagrissos biverkningsprofil så bedömer EMA att biverkningarna med Tagrisso är jämförbara med de av andra läkemedel i samma klass, och anses godtagbara.

### 1.4.3 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då resultatet från AURA3 inte kunde påvisa statistisk signifikans för OS till Tagrissos fördel har företaget i denna ansökan baserat sin uppskattning av OS på data från andra studier i det kliniska prövningsprogrammet för Tagrisso, AURAext och AURA2. Data från dessa studier poolades och användes i en indirekt jämförelse med data från en annan studie, IMPRESS.

I avsnitt 2.4.2 ovan ges en kort beskrivning av AURAext, AURA2 och IMPRESS vad gäller design och övergripande resultat i studierna.

**TLV:s bedömning:** Beträffande de studier som ligger till grund för den indirekta jämförelsen bedömer TLV att det råder vissa skillnader rörande design och patientpopulation mellan dessa studier samt också skillnader i design jämfört med AURA3, varför de slutsatser som kan dras från denna analys är behäftad med osäkerhet. TLV bedömer dock att dessa osäkerheter är acceptabla och accepterar den relativa effektskillnaden mellan poolade data från AURAext och AURA II och IMPRESS under uppföljningstiden.

## 2 Hälsoekonomi

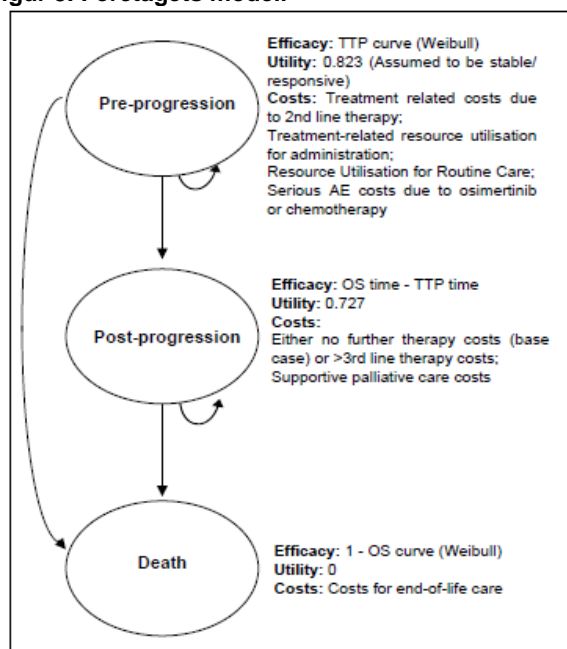
Då ett läkemedel introduceras på marknaden finns det oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandling kan ge upphov till bortom den period som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Tagrisso (osimertinib).

För att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling av Tagrisso för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T90M-mutation, har företaget inkommit med en "partitioned survival model" som anpassats till svenska förhållanden.

Företaget presenterar fem jämförelsealternativ; platinumbaserad kemoterapi med cisplatin och Alimta, paklitaxel och docetaxel som monoterapier samt tyrokinashämmare som antingen monoterapi eller som kombinationsbehandlingar.

Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 3). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsostadiet. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmått progressionfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). För PFS används data från den kliniska studien AURA3[1] som är en randomiserad kontrollerad fas III-studie som undersöker effekten mellan Tagrisso och platinumbaserad kemoterapi hos patienter som progredierat på en TKI-hämmare. För OS används data från en poolad analys från AURA2[2] och AURAext[3] för Tagrisso, för den platinumbaserade kemoterapi används OS-data från IMPRESS-studien.

Figur 3. Företagets modell



Data och patientkaraktistika är främst hämtade från den kliniska studien AURA3[1], men data från AURA2[2] och AURAext[3] har också använts. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 62 år, väger i genomsnitt 73,8 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,87 m<sup>2</sup>. En cykel i modellen är en vecka lång och modellen är halvcykelkorrigerad. Modellens

<sup>1</sup> Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

tidshorisont är 15 år och motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientpopulationen. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

**TLV:s bedömning:** Modellen som företaget har använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta 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.

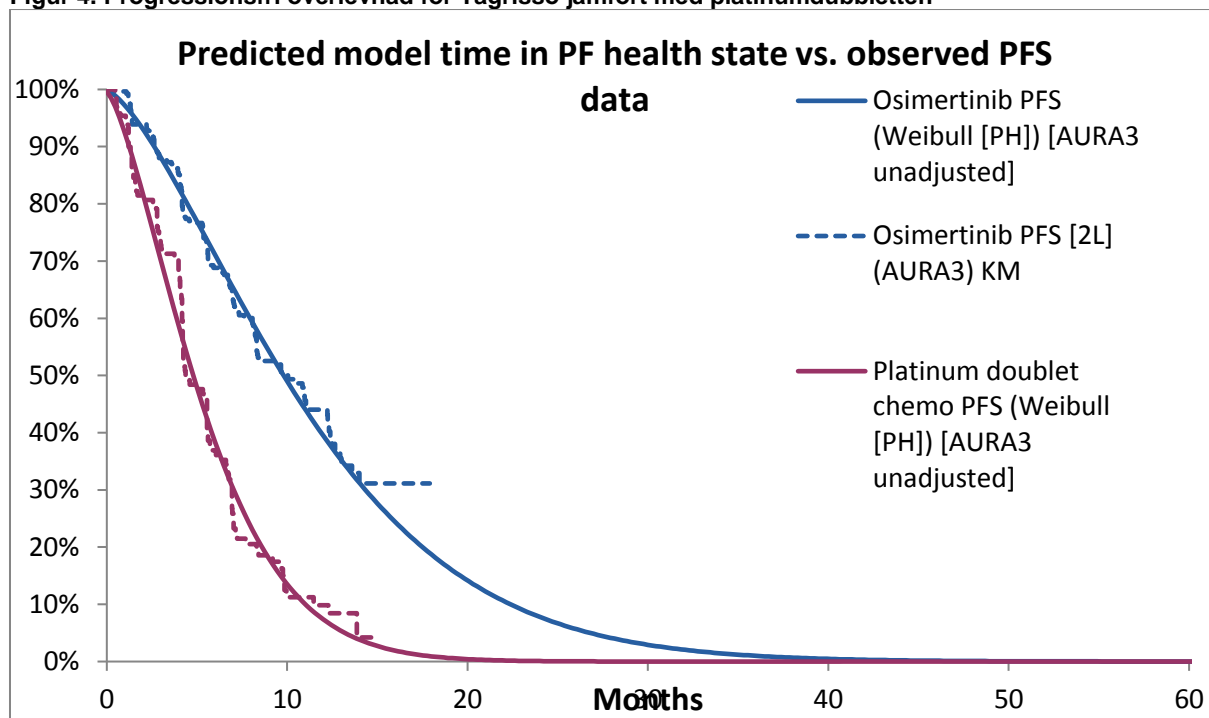
Patienternas ålder i den kliniska studien och den hälsoekonomiska modellen förefaller vara i nivå med genomsnittsåldern för att insjukna i EGFR-muterad icke-småcellig lungcancer.

I den kliniska studien AURA3[1] var en relativt stor andel av patientpopulationen från Asien. Subgruppsanalyser indikerar att det finns en numerisk skillnad i effekt mellan den asiatiska och västerländska populationen, där de asiatiska patienterna hade en något bättre effekt. TLV har valt att fokusera analyserna på den västerländska populationen då den troligtvis i större drag överensstämmer med en svensk population.

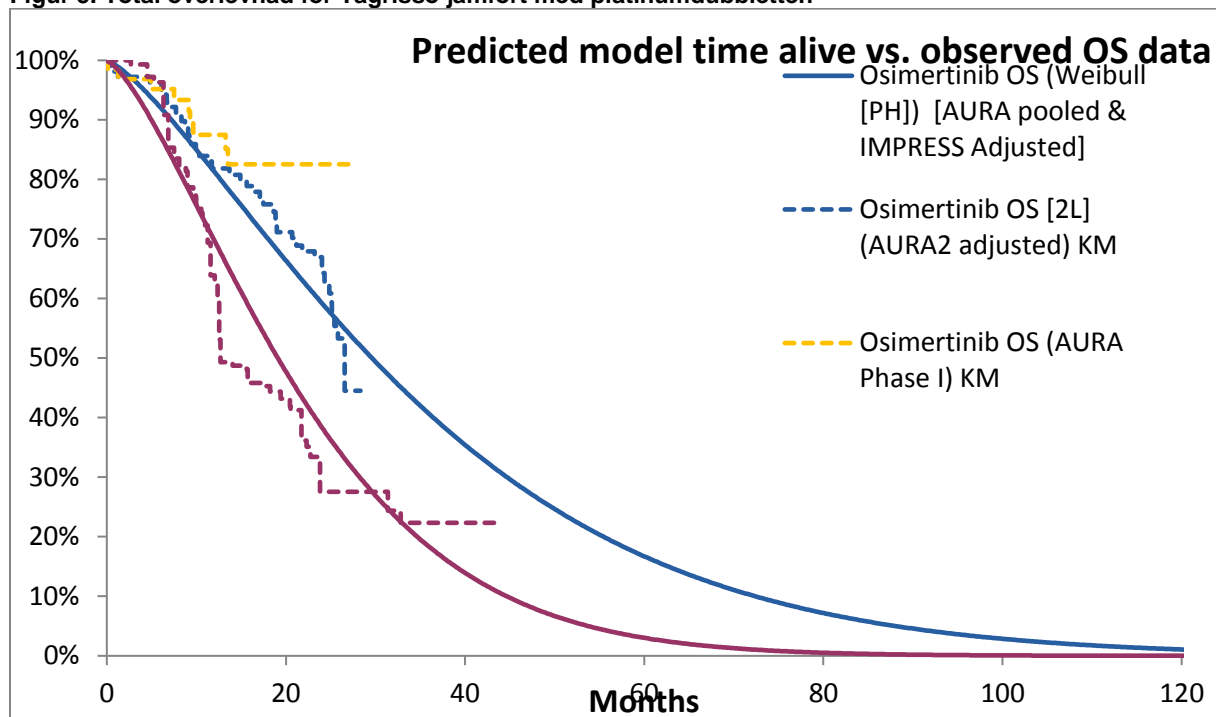
## 2.1 Effektmått

I den hälsoekonomiska modellen beräknas vid varje tidpunkt andelen patienter som rör sig från det progressionsfria stadiet till det progredierade stadiet, som andelen patienter som lämnar progressionsfri sjukdom subtraherat med andelen som avlider. Figur 4 illustrerar den modellerade progressionsfria överlevnaden, och den totala överlevnaden illustreras i Figur 5.

Figur 4. Progressionsfri överlevnad för Tagrisso jämfört med platinumdubblotten



Figur 5. Total överlevnad för Tagrisso jämfört med platinumdubblätten



### 2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), som hämtats från de kliniska studierna AURA3[1], AURA2/AURAext[2, 3] samt IMPRESS[4]. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat<sup>2</sup> har utvärderats med AIC<sup>3</sup> och BIC<sup>4</sup>.

Företaget har valt att använda effektdata från den direkt jämförande fas III-studien AURA3[1] för den progressionsfria överlevnaden. Den progressionsfria överlevnaden för Tagrisso och platinumdubblätten extrapoleras med Weibull fördelningen vilket även är den fördelning som har bäst statistisk passform. Samtliga parametriska funktioner har en liknande passform fram till månad 11, därefter sker antingen en under- eller överskattning med de övriga parametriska funktionerna.

För total överlevnad så använder företaget sig av en naiv indirekt jämförelse där patienter matchats och justerats mellan de kliniska studierna AURA2/AURAext[2, 3] samt IMPRESS[4]. Företaget motiverar den indirekta jämförelsen genom att en så stor andel (67,1 %) av patienterna i den direkt jämförande fas III-studien AURA3[1] tilläts korsa över från kontrollgruppen och erhålla behandling med Tagrisso. Eftersom en så stor andel patienter korsat över från kontrollgruppen så går det inte att uttala sig om hur den relativa effektskillnaden mellan Tagrisso och platinumdubblätten skulle se ut om en överkorsning inte hade tillåtits. Företaget motiverar även metodvalet av den indirekta jämförelsen genom en granskning av den progressionsfria överlevnaden från AURA3[1] gentemot AURA2/AURAext[2, 3] samt det justerade datasettet från IMPRESS. Jämförelsen bekräftar resultaten på PFS från AURA2/AURAext[2, 3] samt IMPRESS-studien[4], företaget menar därmed att total överlevnad från AURA2/AURAext[2, 3] samt IMPRESS-studien[4] indirekt kan användas för att skatta den relativa effektskillnaden mellan behandlingarna. Den naiva indirekta jämförelsen som matchats och justerats

<sup>2</sup> Funktion av överlevnadsdata.

<sup>3</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

<sup>4</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

(AURA2/AURAext[2, 3] vs IMPRESS-studien[4]) indikerar en fördel för Tagrisso på total överlevnad med en hasardkvot på 0,412 (95 % CI 0,273 – 0,622).

Total överlevnad extrapoleras båda med en Weibull fördelning men oberoende av varandra. Samtliga fördelningar har en dålig visuell passform, men med hänsyn taget till den statistiska passformen så har Weibull och Gompertz de bästa passformerna. Gompertz valdes bort av företaget då den kan anses vara allt för konservativ då överlevnadskurvan för Tagrisso korsar överlevnadskurvan för platinumdubblen vid ungefär 40 månader.

**TLV:s bedömning:** Idag saknas 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.

TLV instämmer med företagets val av parametriska funktioner för progressionsfri överlevnad och för total överlevnad då de förefaller ha den bästa statistiska och visuella passformen i förhållande till Kaplan-Meier-estimatet. Problematiken med att använda en Weibullfunktion är att i detta fallet sjunker risken för att avlida i extrapoleringsfasen något månad för månad i takt med att ålder ökar för patienterna i Tagrissoarmen. Det finns inte belägg för att ha en lägre risk för död efter behandling med Tagrisso jämfört med behandling med platinumdubblen i varje period upp till 15 år från initiering av behandling. TLV har därför valt att justera hasardkvoten till 1 (lika stor risk att dö i båda grupperna) 1,5 år efter uppföljningstidens slut i de kliniska studierna. Tidpunkten för justeringen motiveras genom konsultationer med TLV:s kliniska experter.

Ytterligare en aspekt som behöver belysas är den stora andel patienter som tilläts korsa över från behandling på platinumdubblen till Tagrisso vid progression (67,1 %). Detta medför stora svårigheter i att skatta den relativa effektskillnad som kan tänkas finnas mellan Tagrisso och komparatorn med hänsyn på total överlevnad. Företaget har valt att genom en naiv indirekt jämförelse som matchats och justerats jämföra total överlevnad från AURA2/AURAext[2, 3] med IMPRESS-studien[4] med motiveringen att denna jämförelse troligtvis bättre representerar den relativa effektskillnaden mellan Tagrisso och komparatorn. En indirekt jämförelse av det här slaget innebär att resultaten kommer att omfattas av en hög grad av osäkerhet.

TLV har bett företaget om en analys som skulle kunna användas för att validera resultaten i den indirekta jämförelsen som berör total överlevnad. En analys som justerar resultaten från AURA3[1] hos de patienter som tilläts korsa över och erhålla behandling med Tagrisso.

Analysen i fråga är en Rank Preserving Failure Time modell (RPSFT-modell) som tillåter en direkt jämförelse av de randomiserade grupperna genom att justera total överlevnad hos de patienter som tilläts korsa över och erhålla behandling med Tagrisso. Samtliga RPSFT-metoder genererade hasardkvoter som var lägre än den ojusterade analysen med ett spann på 0,44 (95 % CI 0,16 – 1,24) till 0,52 (95 % CI 0,22 – 1,19) jämfört med den ojusterade analysen som hade en hasardkvot på 0,72 (95 % CI 0,48 – 1,09). Den naiva indirekta jämförelsen som matchats och justerats (AURA2/AURAext[2, 3] med IMPRESS-studien[4]) indikerar en fördel för Tagrisso på total överlevnad med en hasardkvot på 0,412 (95 % CI 0,273 – 0,622), resultaten är således i samma nivå som de justerade resultaten i AURA3[1]. En väsentlig skillnad är att den naiva indirekta jämförelsen som justerats och matchats genererar ett statistiskt signifikant resultat jämfört med både de ojusterade och justerade resultaten i AURA3[1]. En potentiell orsak till detta skulle kunna härledas till att total överlevnad endast är 26 procent moget och att en så stor andel av patienterna tilläts korsa över (67 %).

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av icke-småcellig lungcancer med EGFR och T790M-mutation, och olika nyttovikter är förknippade med olika

hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden de befinner sig i ett modellstadium.

De nyttovikter som används i modellen är härledda från den kliniska studien AURA3[1] som mätte patienternas livskvalitet med hjälp av EQ-5D-5L<sup>5</sup> formuläret. Eftersom det inte finns en formell publicerad tariff för EQ-5D-5L formuläret så har företaget använt crosswalk indexvärden från Storbritannien för att konvertera svaren till EQ-5D-3L. Vid baslinjemätningen återfanns en skillnad mellan patienterna i de olika behandlingsarmarna, med fördel till Tagrisso (0,786 vs. 0,730). Företaget ansåg att denna skillnad inte motiverade separata nyttovikter för de olika behandlingarna varpå ett genomsnitt av nyttovikterna från den totala patientpopulationen används oberoende av vilken behandling patienten erhöll.

**Tabell 2. Nyttovikter i de olika hälsostadierna**

Hälsostadium	n	Nyttovikt
Progressionsfri sjukdom	275	0,823
Progredierad sjukdom	153	0,727

**TLV:s bedömning:** Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från den kliniska studien AURA3 så är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Företaget använder EQ-5D-5L som mäter livskvaliteten i ytterligare två dimensioner jämfört med EQ-5D-3L. EQ-5D-5L är ett förhållandevis nytt formulär och är inte lika beprövat som EQ-5D-3L, vilket medför en viss osäkerhet. Företaget antar också att livskvaliteten är konstant i det progredierade hälsostadiet fram tills patienten avlider. Ett rimligare antagande är att anta att livskvaliteten minskar med tiden.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande är i den hälsoekonomiska modellen främst hämtade från regionala prislister, Apoteket AB, TLV, genom intervjuer med svenska kliniska experter samt genom publicerad litteratur.

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

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

Priset som används i modellen för Alimta (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.

<sup>5</sup> EQ-5D-5L är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har fem svarsalternativ.



## 2.2.2 Behandlingslängd

I AURA3 [1] 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 företagets grundscenari är behandling efter progression inte inkluderad.

**TLV:s bedömning:** I den hälsoekonomiska modellen har företaget 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 tillgodoräknats av företaget. TLV och dess experter bedömer att det är rimligt att en andel av patienterna som kommer behandlas med Tagrisso kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, och att de därför kommer att erhålla behandling efter progression. Enligt TLV:s experter förefaller två månader vara en rimlig gräns för att bekräfta en eventuell progression, och därför väljer TLV att inkludera dessa läkemedelskostnader.

## 2.2.3 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. Resursutnyttjande är i modellen främst hämtat från intervjuer med svenska kliniska experter.

Företaget har inkluderat kostnader för T790M-tester. Företaget antar att 100 procent av patienterna som blir behandlade med Tagrisso och 0 procent av patienterna i jämförelsearmen kommer behöva göra ett T790M-test. Det finns i dagsläget två varianter av detta prov, det ena provet är en vävnadsbiopsi och den andra är ett ctDNA-test. I den hälsoekonomiska modellen antas 82,9 procent av patienterna som behandlas med Tagrisso få ett vävnadsprov medan 17,1 procent av patienterna får ett ctDNA-test. Vävnadsprovet är i modellen förlagt med en kostnad på 19 439 kronor och ctDNA-provet är förlagt med en kostnad på 9 124 kronor.

**TLV:s bedömning:** Vårdkostnader är inte drivande i modellen, och företagets antaganden kring vårdkostnader och resursutnyttjande förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

TLV bedömer företagets antagande kring provtagning av T790M som något konservativ, i den hälsoekonomiska modellen är det endast patienter som behandlas med Tagrisso som testas. I klinisk vardag finns det förmodligen en andel patienter som kommer testas men som sedan inte behandlas med Tagrisso, men exakt hur stor denna andel kan tänkas vara går inte att bedöma i dagsläget.

Företagets grundscenari inkluderar endast läkemedelskostnader för de patienter som behandlas med Tagrisso eller jämförelsealternativet. TLV bedömer att det är rimligt att inkludera senare linjers behandling i de hälsoekonomiska analyserna då det bättre fångar alla kostnader som är associerade för den aktuella patientgruppen.

## 2.2.4 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Andelen patienter som drabbas av biverkningar har hämtats från den kliniska studien AURA3. Genom intervjuer med svenska kliniska experter har kostnader för varje biverkan fastställts. De kostnader som varje biverkan för med sig har sedan modellerats som en engångskostnad i den hälsoekonomiska modellen.

**TLV:s bedömning:** Kostnaderna för de biverkningar som patienterna drabbades av är små och har ingen större påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen.

### 2.2.5 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario antas ett sjukvårdsperspektiv med motiveringen att patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med EGFR T790M-mutation är så pass sjuka att de är sjukskrivna. Enligt företaget innebär en exkludering av indirekta kostnader ingen nämnvärd påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen. I modellen går det att välja om indirekta kostnader ska inkluderas eller inte.

**TLV:s bedömning:** TLV delar företagets uppfattning kring att exkludera de indirekta kostnaderna eftersom de skulle ha en liten påverkan på resultaten. Det går att argumentera för att detta antagande kan anses vara konservativt eftersom Tagrisso förlänger tiden en patient är progressionsfri och därmed ökar sannolikheten för att en patient kan fortsätta arbeta.

## 3 Resultat

Utredningen innehåller flera osäkerheter, främst kring behandlingseffekt.

TLV har haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de osäkerheterna som är förknippade med underlaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt 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 grundscenarioredovisas utan riskdelning i stycke 4.1.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.1.2.

TLV:s analyser redovisas med och utan riskdelning i stycke 4.2.

### 3.1 Företagets grundscenarioredovisas

#### 3.1.1 Resultatet i företagets grundscenarioredovisas

Enligt företagets grundscenarioredovisas blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka [-----] kronor när Tagrisso jämförs med Alimta i kombination med cisplatin, och leder till en QALY-vinst på 0,79.

Tabell 3. Resultat i företagets grundscenarioredovisas

	Tagrisso	Platinumdublett	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga direkta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	2.83	1.83	1.00
QALYs	2.14	1.36	0.79
Kostnad per vunnet levnadsår för Tagrisso			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY för Tagrisso</b>			[-----]

#### 3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har presenterat ett flertal känslighetsanalyser. Känslighetsanalyserna visar att resultaten är mest känsliga för när tidshorisonten i modellen sänks till 5 år.

Tabell 4. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
<b>Företagets grundscenarioredovisas</b>	[-----]	<b>0,79</b>	[-----]
Tidshorisont 5 år	[-----]	0,61	[-----]
Tidshorisont 10 år	[-----]	0,78	[-----]
Behandling med Tagrisso efter progression	[-----]	0,79	[-----]
Behandlingsspecifika nyttovikter	[-----]	0,78	[-----]
Åldersjusterad OS (70 vs 62)	[-----]	0,78	[-----]

Likvärdig effekt på OS efter 5 år	[-----]	0,78	[-----]
Icke-asiatisk subgruppspopulation	[-----]	0,73	[-----]

### 3.2 TLV:s analyser

De höga osäkerheterna i resultaten härstammar från företagets naiva indirekta jämförelse (matchad och justerad) på total överlevnad, vilket innebär svårigheter i att validera den relativa effektskillnaden mellan Tagrisso och jämförelsealternativet.

#### Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- *Marginalnytta vad gäller total överlevnad för Tagrisso jämfört med jämförelsealternativet.*
- *Subgruppsanalyser på den icke-asiatiska populationen.*
- *Hur länge patienter behandlas med Tagrisso.*
- *En inkludering av senare linjers behandling, det vill säga behandlingar som är aktuella efter Tagrisso och jämförelsealternativet.*

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen antagit att behandling med Tagrisso genererar en effektfördel efter progression i modellens hela tidshorisont (15 år). I dagsläget finns det ingen evidens som skulle indikera 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 tidshorisont.

I den kliniska studien AURA3 var en relativt stor andel av patientpopulationen från Asien. Subgruppsanalyser indikerar att det finns en numerisk skillnad i effekt mellan den asiatiska och västerländska populationen, där de asiatiska patienterna hade en något bättre effekt. TLV har valt att fokusera analyserna på den västerländska populationen då den troligtvis i större drag överensstämmer med den svenska populationen som kan tänkas bli aktuella för behandling med Tagrisso.

I den hälsoekonomiska modellen har företaget endast tillgodoräknat den effekt som behandling efter progression genererar utan att inkludera den läkemedelskostnad som tillkommer. TLV bedömer att läkemedelskostnaderna bör inkluderas då effekten tillgodoräknas av företaget. TLV och dess experter bedömer att det är rimligt att en andel av patienterna som kommer behandlas med Tagrisso kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, och att de därför kommer att erhålla behandling efter progression. Enligt TLV:s experter förefaller två månader vara en rimlig gräns för att bekräfta en eventuell progression, och därför väljer TLV att inkludera dessa läkemedelskostnader.

Företagets grundscenario inkluderar endast läkemedelskostnader för de patienter som behandlas med Tagrisso eller jämförelsealternativet. TLV bedömer att det är rimligare att inkludera senare linjers behandling i de hälsoekonomiska analyserna då det bättre fångar alla kostnader som är associerade för den aktuella patientgruppen.

**Tabell 5. TLV:s analyser som visar företagets kostnad per vunnet QALY jämfört med TLV:s känslighetsanalyser**

	TLV:s analyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
	<b>Företagets grundscenario</b>	[-----]	<b>0,79</b>	[-----]
1	HR = 1 vid 1,5 år efter uppföljningstidens slut	[-----]	0,61	[-----]
2	HR = 1 vid 2 år efter uppföljningstidens slut	[-----]	0,64	[-----]
3	Subgruppsanalys på den icke-asiatiska populationen	[-----]	0,73	[-----]
4	Behandling med Tagrisso fortlöper i maximalt 2 månader efter att en patient progredierat	[-----]	0,79	[-----]

5	Senare linjers behandlings kostnader inkluderas	[-----]	0,79	[-----]
<b>Scenarioanalyser</b>				
1 + 3 + 4 + 5		[-----]	0,58	[-----]
2 + 3 + 4 + 5		[-----]	0,61	[-----]

### 3.2.1 Resultat i TLV:s analyser med riskdelning

TLV har haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt.

Sidoöverenskommelsen innebär en riskdelning kring de osäkerheter som TLV identifierat. Osäkerheterna som TLV identifierat är hur stor marginalvinsten är efter progression, effektskillnader mellan den asiatiska subgruppen och den västerländska subgruppen, hur länge patienter behandlas med Tagrisso och när senare linjers behandlingskostnader inkluderas i de hälsoekonomiska analyserna.

Genom riskdelningen i den överenskomna sidoöverenskommelsen bedömer TLV att identifierade osäkerheter säkerställs så att kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger det intervall som är rimligt för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med nuvarande riskdelning ligger mellan 910 000 – 960 000 kronor och att behandlingen leder till ungefär 0,60 (0,58 – 0,61) ökade kvalitetsjusterade levnadsår. TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i känslighetsanalyserna inklusive riskdelning i det här fallet inte överstiger 960 000 kronor och att återstående osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget kommer om något, generera en lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

### 3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att ungefär 100 till 150 patienter kommer bli aktuella för behandling med Tagrisso per år och att den prognosticerade försäljningen kommer ligga på ungefär [-----] miljoner per år.

<b>TLV:s bedömning:</b> [----- ----- ----- -----] 
--

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget bedömer kostnaden per vunnet QALY till ungefär [-----] kronor när Tagrisso jämförs med platinabaserad kemoterapi. Företaget har i sina analyser räknat med att patienter som erhåller Tagrisso har en effektfördel jämfört med jämförelsealternativet på total överlevnad 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 vad gäller effektfördelar i olika subgrupper, hur länge patienter behandlas med Tagrisso och hur stora kostnaderna för behandlingar i tredje linjen är.

Landstingen har tillsammans med företaget kommit överens om en sidoöverenskommelse för att hantera de osäkerheter som TLV identifierat.

Sidoöverenskommelsen innebär att osäkerheterna minskar och därmed att den förväntade genomsnittliga behandlingskosten minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår

reduceras till ett intervall mellan 910 000 – 960 000 kronor och att behandlingen leder till ungefär 0,60 (0,58 – 0,61) ökade kvalitetsjusterade levnadsår.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Tagrisso har utvärderats av NICE i England. NICE kom fram till att det fanns osäkerheter som berör effekterna över en längre tid och var osäkra om läkemedlet var kostnadseffektivt. Tagrisso inkluderades i deras cancerfond och finns nu tillgänglig till patienter i England.

Tagrisso har även utvärderats i Skottland av SMC (Scottish Medicines Consortium) som rekommenderar en begränsad användning av Tagrisso.

### 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 subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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 6. Priser på Tagrisso i andra länder

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

#### **Zytiga (dnr 4774/2014)**

*I maj 2015 beslutade TLV om generell subvention för Zytiga. I samband med TLV:s handläggning av ärendet kom landstingen och företaget överens om att dela riskerna rörande läkemedlets effekt och behandlingstid. Riskdelningen innebar att företaget åtog sig att ersätta landstingen med en andel av läkemedelskostnaderna per patient och kostnadsreduceringen medförde att Zytiga kunde beviljas subvention för båda sina indikationer.*

Zytiga är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. TLV bedömde att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Zytiga efter cellgiftsbehandling låg på en nivå som TLV tidigare accepterat för sjukdomar med hög svårighetsgrad. Kostnadsnyttoanalysen var förknippad med osäkerhet, i synnerhet för behandling med Zytiga innan cellgiftsbehandling.

Osäkerheterna rörde behandlingstid och hur många patienter som får effekt av behandlingen med Zytiga. Behandlingstiden vid användning innan cellgiftsbehandling antogs vara betydligt längre än vid användning efter cellgiftsbehandling, men det bedömdes svårt att uppskatta hur mycket längre den skulle bli i klinisk praxis. Vad gällde effekten var det enligt företagets observationsstudie en relativt stor andel patienter som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt.

Företaget och landstingen enades om en riskdelning på behandlingsresultat och behandlingstid. Parterna enades om att riskdelningen på behandlingsresultat skulle innebära att företaget ersätter landstingen med en andel av kostnaderna för samtliga patienter under en viss tid och att riskdelningen avseende behandlingstid skulle innebära att företaget ersätter landstingen med en andel av kostnaderna per patient som behandlas under en längre tid.

Riskdelningen ledde till att kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår reducerades, rimligen till 700 000 kronor, vid behandling innan cellgiftsbehandling och TLV bedömde att kostnaden för Zytiga framstod som rimlig för hela läkemedlets användningsområde.

## **Zykadia (dnr 2250/2015)**

*I december 2015 beslutade TLV om villkorad subvention för lungcancerläkemedlet Zykadia. I samband med TLV:s handläggning av ärendet kom landstingen och företaget överens om att dela riskerna rörande osäkerheterna kring läkemedlets effekt. Riskdelningen innebar att företaget åtog sig att ersätta landstingen med en andel av läkemedelskostnaderna per patient och kostnadsreduceringen medförde att en rimlig kostnadsnivå för Zykadia säkerställdes.*

Zykadia är avsett för behandling av en viss typ av icke-småcellig lungcancer som tidigare fått behandling med krizotinib och tillståndet bedömdes ha en hög svårighetsgrad. Docetaxel bedömdes vara det mest relevanta jämförelsealternativet till Zykadia.

Företaget hade skickat in indirekta jämförelser i form av rekonstruerade överlevnadskurvor och en nätverksanalys som visade på en fördelaktig effekt för Zykadia. Osäkerheten i materialet bedömde TLV som mycket hög.

TLV konstaterade att det svårligen gick att dra konkreta slutsatser av det kliniska underlaget, eftersom det endast fanns studier utan kontrollgrupp att tillgå. När det saknas ett gemensamt jämförelsealternativ kan en traditionell nätverksmetaanalys inte göras och att det blir svårt validera någon behandlingsvinst.

TLV bedömde att den hälsoekonomiska bedömningen för Zykadia var förknippad med mycket stor osäkerhet. Det saknades evidens som indikerade att det fanns en överlevnadsvinst och därför räknade inte TLV med någon sådan.

Företaget och landstingen enades om en riskdelning på behandlingsresultat. Parterna enades om att riskdelningen skulle ske utifrån ett administrativt mått, eftersom det inte var möjligt för vården att på ett enkelt sätt följa upp faktiska behandlingsresultat utan omfattande manuella arbetsinsatser. Riskdelningen säkerställde att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i alla känslighetsanalyser låg inom den nivå som TLV normalt accepterar, närmare bestämt mellan 440 000 – 930 000 kronor.

Beslutet om pris och subvention villkorades med att företaget senast den 31 december 2018 ska skicka in en ny hälsoekonomisk analys.

## **6 Sammanvägning**

---

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 (osimertinib) är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation.

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) med sensibiliserande mutationer (EGFR<sub>m</sub>) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.

TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög. Patienter med T790M-mutation har för närvarande en dålig prognos och mycket begränsade behandlingsalternativ; det



finns med andra ord ett stort ej tillgodosett vårdbehov. 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 det mest relevanta jämförelsealternativet är en platinumbaserad kemoterapi innehållande pemetrexed. Tyrosinkinashämmare utgör första linjens behandling för patienter med EGFR icke-småcellig lungcancer. De patienter som utvecklar resistans får ofta en platinumbaserad kemoterapi innehållande pemetrexed varför detta bedöms som ett relevant jämförelsealternativ.

Studiedata från fas III-studien AURA3 visar på statistisk signifikant effekt med avseende på det primära effektmåttet, progressionsfri överlevnad (PFS). Hos patienter som tog Tagrisso dröjde det omkring 10,1 månader innan cancer förvärrades, jämfört med 4,4 månader hos patienter som behandlades med kemoterapi. Data över total överlevnad (OS) i AURA3-studien innehöll relativt få händelser och ingen statistisk signifikans kunde påvisas för OS. Detta medför en stor osäkerhet beträffande Tagrisso relativa effekt på 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 duration av kvarstående effekt efter avslutad behandling.

Osäkerheterna som TLV identifierat är hur stor marginalvinsten är efter progression, effektskillnader mellan den asiatiska subgruppen och den västerländska subgruppen, hur länge patienter behandlas med Tagrisso och när senare linjers behandlingkostnader inkluderas i de hälsoekonomiska analyserna.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingseffekt som tillförts ärendet.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). Det sjukdomstillstånd som inkluderas i indikationen för Tagrisso bedömer TLV har en mycket hög svårighetsgrad.

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstinget, kommer att innebära att osäkerheterna minskar. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen säkerställs att kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger det intervall som är rimligt för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 910 000 – 960 000 kronor och leder till ungefär 0,60 (0,58 – 0,61) ökade kvalitetsjusterade levnadsår.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen att Tagrisso uppfyller villkoren 15 § förmånslagen för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

## 7 Referenser

---

- [1] T. S. Mok, Y. L. Wu, M. J. Ahn, M. C. Garassino, H. R. Kim, S. S. Ramalingam, *et al.*, "Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 376, pp. 629-640, Feb 16 2017.
- [2] G. Goss, C. M. Tsai, F. A. Shepherd, L. Bazhenova, J. S. Lee, G. C. Chang, *et al.*, "Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study," *Lancet Oncol*, vol. 17, pp. 1643-1652, Dec 2016.
- [3] P. A. Janne, J. C. Yang, D. W. Kim, D. Planchard, Y. Ohe, S. S. Ramalingam, *et al.*, "AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 1689-99, Apr 30 2015.
- [4] J. C. Soria, Y. L. Wu, K. Nakagawa, S. W. Kim, J. J. Yang, M. J. Ahn, *et al.*, "Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial," *Lancet Oncol*, vol. 16, pp. 990-8, Aug 2015.
- [5] Internetmedicin. (2017). *Lungcancer*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=618>
- [6] N. vårdprogram, "Lungcancer," 2015.
- [7] EMA. (2017). *CHMP Assessment Report*. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human\\_med\\_001961.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)

## 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.