

Datum
2018-02-22Vår beteckning
2793/2017**SÖKANDE**Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10
190 91 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-02-23 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|--------------|--------|---------------------|---------|-----------|-----------|
| IBRANCE | Kapsel, hård | 75 mg | Blister, 21 kapslar | 399825 | 30 397,53 | 31 051,73 |
| IBRANCE | Kapsel, hård | 100 mg | Blister, 21 kapslar | 374450 | 30 397,53 | 31 051,73 |
| IBRANCE | Kapsel, hård | 125 mg | Blister, 21 kapslar | 177199 | 30 397,53 | 31 051,73 |

Villkor

Företaget ska redovisa hur Ibrance används i klinisk vardag samt inkomma med uppdaterade överlevnadsdata från den kliniska studien PALOMA-3 senast den 30 juni 2019.

ANSÖKAN

Pfizer Innovations AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Ibrance, kapsel, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. Av de kvinnor som har haft bröstcancer får 20–25 procent återfall. För en majoritet av de personer som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2–3 år.

Den aktiva substansen i Ibrance, palbociklib, är en proteinkinashämmare. Palbociklib blockerar aktiviteten hos enzymer som kallas cyklinberoende kinaser (CDK) 4 och 6, som spelar en central roll i regleringen av hur celler växer och delar sig. Genom att blockera CDK4 och CDK6 saktar palbociklib ner tillväxten av hormonreceptorpositiva bröstcancer celler.

Ibrance är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;

- i kombination med en aromatashämmare (tidigare utvärderad indikation; 3686/2016)
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling (aktuell indikation för utvärdering i detta beslutsärende)

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en GnRH-analog (benämns även LHRH-agonist).

Ibrance ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med en begränsning till behandling i kombination med en aromatashämmare (dnr. 3686/2016). Den här ansökan avser behandling i kombination med fulvestrant (Faslodex) till kvinnor som tidigare erhållit hormonell behandling med aromatashämmare eller tamoxifen.

Rekommenderad dos av Ibrance är 125 mg en gång om dagen under 21 dagar i sträck, följt av ett uppehåll på sju dagar för att avsluta en 28-dagars behandlingscykel. Vid samtidig administrering med Ibrance är den rekommenderade dosen av fulvestrant 500 mg administrerat intramuskulärt dag 1, 15 och 29, och därefter en gång i månaden.

För patienter vars sjukdom progredierar under eller efter tidigare behandling med aromatashämmare (letrozol eller anastrozol) eller tamoxifen finns det olika behandlingsalternativ och valet styrs i hög utsträckning av patientrelaterade individuella faktorer. Monoterapi med fulvestrant är ett vanligt behandlingsalternativ.

Studiedata från fas III-studien PALOMA-3 visar att kombinationsbehandling med palbociklib och fulvestrant leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 6,6 månader i median jämfört med fulvestrant i monoterapi. Överlevnadsdata från studien är i dagsläget osäkra.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi. Modellen bygger data från fas III-studien PALOMA-3 och data från den kliniska

2793/2017

studien CONFIRM som dokumenterade behandlingseffekterna av Faslodex 500 mg hos, i stort sett, samma patientpopulation som i PALOMA-3.

Företagets hälsoekonomiska modell innehåller tre olika stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. De viktigaste effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Dessa effektmått har extrapolerats med parametriska överlevnadskurvor för att täcka hela modellens tidshorisont. Modellens tidshorisont är patientens livstid eller som längst 15 år.

Inom ramen för tidigare ansökan (dnr. 3686/2016) tecknade företaget och landstingen en sidoöverenskommelse som på företagets begäran tillförts även aktuellt ärende och utgör en del av beslutsunderlaget. I företagets grundscenario har kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppskattats till cirka 540 000 kronor med indirekta kostnader och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Företaget har även inkommit med en kostnadsjämförelse för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Afinitor i kombination med exemestan (ett tänkbart behandlingsalternativ hos den aktuella patientpopulationen). Denna visar att behandling med Ibrance i kombination med Faslodex innebär lägre läkemedelskostnader med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse samt lägre totala kostnader för hantering av biverkningar, sjukdomsmonitorering och läkemedelsadministration. Företagets modell vilar på ett underliggande antagande att det inte föreligger någon skillnad i effekt mellan behandlingarna.

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.

2793/2017

Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

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

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

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomstillståndet som mycket hög då tillståndet leder till en för tidig död och förlust av ett betydande antal levnadsår.

TLV bedömer, i enlighet med företaget, att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med fulvestrant är behandling med enbart fulvestrant.

Studiedata från fas III-studien PALOMA-3 visar att kombinationsbehandling med palbociklib och fulvestrant leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 6,6 månader i median jämfört med fulvestrant i monoterapi. TLV bedömer att detta är en kliniskt relevant skillnad. Data över total överlevnad (OS) är i dagsläget osäkra men förväntas vara tillgängliga under senare delen av 2018.

TLV har bedömt att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är mycket höga. Detta beror på att tillgängliga OS-data är för osäkra för att använda i den hälsoekonomiska utvärderingen.

TLV presenterar resultat från två scenarier med olika antagande kring förhållandet mellan förlängning av PFS och förlängning av OS. Detta motiveras av de föreliggande osäkerheterna kring den överlevnadsvinst som följer av behandling med Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi. I det *första* scenariot antas genomsnittlig förlängning av OS motsvara genomsnittlig förlängning av PFS. I det *andra* scenariot antas förhållande mellan genomsnittlig förlängning av OS och PFS i enlighet med TLV:s grundscenario i den tidigare utvärderingen av Ibrance (dnr. 3686/2016). Detta ger ett spann över kostnaden per vunnet QALY. TLV bedömer att det är svårt att avgöra vilket av de två scenarierna som ger det mest trovärdiga utfallet. TLV har även modellerat PFS i den hälsoekonomiska modellen med en annan metod än den som företaget antar.

Inom ramen för den tidigare ansökan för Ibrance (dnr. 3686/2016) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen angående osäkerheter kring behandlingens längd, vilken tillfördes ärendet. Denna sidoöverenskommelse omfattar all försäljning av Ibrance inom förmånen och sidoöverenskommelsen har, på företagets begäran, tillförts aktuellt ärende och utgör en del av beslutsunderlaget. Det innebär att vid ett bifall inkluderas all försäljning av Ibrance i riskdelningen i sidoöverenskommelsen. Detta medför att osäkerheterna även i detta ärende minskar samt att behandlingskosten minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

I TLV:s två analyser vinner patienten i genomsnitt mellan 0,37 och 0,33 kvalitetsjusterade levnadsår. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 900 000 och 1 000 000 kronor utan indirekta kostnader.

2793/2017

TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

TLV bedömer att de stora osäkerheterna kring överlevnadsvinsten som följer av behandling med Ibrance motiverar att beslutet ska vara förenat med ett uppföljningsvillkor. Detta uppföljningsvillkor förpliktigar företaget att redovisa hur Ibrance används i klinisk vardag samt att företaget ska inkomma med uppdaterade överlevnadsdata till TLV från den kliniska studien PALOMA-3 senast den 30 juni 2019.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkaren Maria Strandberg och hälso- och sjukvårdsdirektören Åsa Himmelsköld. Ärendet har föredragits av den medicinska utredaren Nima Salari och hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Konstantin Macheridis

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.