

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ibrance (palbociklib)

Utvärderad indikation

Behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling

Förslag till beslut

Bifall med villkor

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Ibrance
Aktiv substans	Palbociklib
ATC-kod	L01XE33
Beredningsform	Kapsel (hård)
Företag	Pfizer Innovations
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2018-04-04
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med Faslodex är Faslodex i monoterapi
Antal patienter i Sverige	[---] (företagets uppskattning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor år 2019 (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ibrance	75 mg	21 st	30 397,53	31 051,73
Ibrance	100 mg	21 st	30 397,53	31 051,73
Ibrance	125 mg	21 st	30 397,53	31 051,73

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (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 som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 2793/2017

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 med villkor**

Villkorstext

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.

- Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos dessa. För en majoritet av de kvinnor som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2–3 år.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög.
- Ibrance innehåller den aktiva substansen palbociklib och är avsett för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer.
- Ibrance ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för patienter som behandlas i kombination med en aromatashämmare. Den här ansökan avser behandling i kombination med fulvestrant (Faslodex) till kvinnor som tidigare erhållit hormonell behandling med aromatashämmare eller tamoxifen.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med fulvestrant är fulvestrant utan tilläggsbehandling.
- Studiedata från fas III-studien PALOMA-3 visar att kombinationsbehandling med Ibrance och fulvestrant leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på 6,6 månader i median jämfört med fulvestrant i monoterapi.
- Överlevnadsdata (OS) är i dagsläget osäkra och inga säkra slutsatser kan därför dras avseende överlevnadsvinster med interventionen.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi.
- Läkemedelskostnaden för Ibrance är 33 800 kronor (AUP) per månad.
- TLV har bedömt att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är mycket höga. Detta beror främst på att tillgänglig OS-data från fas III-studien PALOMA-3 är för ofullständiga för att använda i en hälsoekonomisk modell.
- TLV har i två scenarier antagit olika förhållanden mellan genomsnittlig förlängning av progressionsfri överlevnad och förlängning av den totala överlevnaden. TLV har även modellerat progressionsfri överlevnad i den hälsoekonomiska modellen med en annan metod än den som företaget antar.
- I TLV:s grundscenario vinner patienten i genomsnitt mellan 0,37 och 0,33 kvalitetsjusterade levnadsår. I samband med tidigare ansökan tecknade företaget och landstingen en sidoöverenskommelse som tillförts även detta ärende och utgör en del av beslutsunderlaget. Med sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan 900 000 och 1 000 000 kronor utan indirekta kostnader. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att Ibrance uppfyller villkoren 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmånerna m.m. (förmånslagen) för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas med villkor.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	5
2	Medicinskt underlag.....	5
2.1	Bröstcancer.....	5
2.2	Läkemedlet.....	6
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
4	Resultat	21
4.1	Företagets grundscenario.....	21
4.2	Företagets kostnadsminimeringsanalys	22
4.3	TLV:s grundscenario	22
4.4	Budgetpåverkan.....	24
4.5	Samlad bedömning av resultaten	24
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	26
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	26
6	Regler och praxis.....	27
6.1	Den etiska plattformen	27
6.2	Författningstext m.m.	27
6.3	Praxis.....	27
7	Sammanvägning.....	29
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	31

1 Bakgrund

Palbociklib (Ibrance) är subventionerad för behandling i kombination med en aromatas-hämmare hos kvinnor som inte erhållit systemisk behandling för sin sjukdom (dnr. 3686/2016). Medlet är även godkänt för behandling i kombination med fulvestrant (Faslodex) hos kvinnor som tidigare erhållit hormonell behandling. Denna ansökan gäller den senare indikationen.

2 Medicinskt underlag

2.1 Bröstcancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från de nationella riktlinjerna för bröstcancer^{1,2}, årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret³ och Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård⁴.

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. År 2015 upptäcktes cirka 9 400 bröstcancerfall hos kvinnor. År 2014 fanns det 103 087 kvinnor som tidigare fått diagnosen och som fortfarande var i livet. Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor. I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig: från 2 406 diagnoser 1960 till 8 490 insjuknanden 2012. Studerar man insjuknande över tid uppdelat på olika åldersgrupper ser man att incidensen ökat mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år. En måttlig ökning ses sedan också i alla övriga åldersgrupper. Tidigare var insjuknandet högst bland de äldsta kvinnorna medan det nu är gruppen 60–69 år som har den högsta incidensen. Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor > 65 år.

Av de kvinnor som har haft bröstcancer får 20–25 procent återfall. Hos vissa återkommer cancer i det tidigare operationsområdet men vanligtvis är återfallet i form av metastaser i skelettet, lungorna och levern (så kallade fjärrmetastaser). För en majoritet av de personer som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2–3 år. 15–25 procent av patienterna lever efter 5 år och vissa kan överleva 10 år eller mer med god livskvalitet. Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat mellan 1 400–1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmetoder i allmänhet vara en obotlig sjukdom.

Inför valet av läkemedelsbehandling är det viktigt att fastställa hormonreceptorstatus och HER2-status (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2). Dessa faktorer är även prognostiska. Ett överuttryck av HER2 (HER2-positiv) leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet. Upp till 80–85 procent av alla diagnostiserade fall av bröstcancer innehåller östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörcellerna och stimulera dessa till celledelning, vilket leder till tumörtillväxt. Många av patienterna har även progesteronreceptorer (PgR). Tumörceller med ER och/eller PgR (hormonreceptorpositiva, HR-positiva) svarar på behandling med endokrina läkemedel såsom aromatashämmare och tamoxifen. Den vanligaste och den

¹ Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-broستcancer.pdf>

² Nationellt vårdprogram för bröstcancer - Remissrunda 2

https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-vardprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp_sarkom_rr2_170829.pdf

³ Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_broستcancer_rapport_2015-2pdf.pdf

⁴ Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Socialstyrelsen. 2014. Uppdaterad 2015, <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>

med bäst prognos ER/PgR-positiva och HER2-negativa bröstcancer utgjorde 77 procent av alla nya fall år 2015. Den HER2-positiva cancerformen utgjorde 14 procent och den trippel-negativa typen (ER-/PgR-/HER2-) 9 procent av alla nyupptäckta bröstcancer.

2.2 Läkemedlet

Ibrance innehåller den aktiva substansen palbociklib. Ibrance godkändes i november 2016 i en central godkännandeprocess.

2.2.1 Indikation

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

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

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling (aromatashämmare eller fulvestrant) kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). LHRH-agonist kallas ofta GnRH-analog (gonadotropinfrisättande hormonanalog) i Sverige och används för att nedreglera äggstocksfunktionen.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Ibrance, palbociklib, blockerar aktiviteten hos speciella enzymer (kinaser) som kallas cyklinberoende kinaser 4 och 6 (CDK4/6). Dessa kinaser aktiveras när de bildar komplex med andra proteiner som kallas för D-cykliner. Komplexet cyklin D-CDK4/6 leder i sin tur till en kraftig överaktivering av speciella transkriptionsfaktorer⁵ som skruvar upp takten i både celltillväxten/celldelningen. Genom att blockera CDK4/6 saktar Ibrance ner tillväxten av HR-positiva bröstcancer celler.

2.2.3 Dosering/administrering⁶

Rekommenderad dos är 125 mg en gång om dagen under 21 dagar i sträck, följt av ett uppehåll på 7 dagar för att avsluta en 28-dagars behandlingscykel. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten har nytta av den och biverkningarna tolereras. Dosjustering av Ibrance rekommenderas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

Vid samtidig administrering med palbociklib är den rekommenderade dosen av fulvestrant 500 mg administrerat intramuskulärt dag 1, 15 och 29, och därefter en gång i månaden.

Innan behandling med en kombination av palbociklib och fulvestrant inleds, och under hela behandlingstiden, ska pre-/perimenopausala kvinnor behandlas med LHRH-agonister enligt lokal klinisk praxis.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt gällande svenska rekommendationer^{7,8} är så kallade icke-steroidala aromatashämmare (anastrozol och letrozol) i allmänhet första linjens behandling vid första återfallet av

⁵ Transkriptionsfaktorer är proteiner som på något sätt, direkt eller indirekt, är involverade i transkriptionen (uttrycket) av gener.

⁶ Ibrance – PRODUKTRESUMÉ

⁷ Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostcancer.pdf>

verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. För premenopausala kvinnor i samma situation är tamoxifen plus GnRH-analog förstahandsalternativ. Om patienten redan behandlats med tamoxifen kan man ge aromatashämmare i kombination med GnRH-analog. Cytostatikabehandling bör också starkt övervägas hos kvinnor med högre risknivå såsom vid kliniskt snabb progress (i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor) eller vid omfattande tumörrelaterade symtom.

Patienter vars sjukdom progredierar under eller efter tidigare behandling med icke-steroidal aromatashämmare (letrozol eller anastrozol) eller tamoxifen anses vara resistent mot effekterna av dessa endokrina läkemedel. För dessa patienter finns det en rad olika behandlingsalternativ och valet beror främst på aggressiviteten i återfallet, graden av tumörrelaterade symtom, kvinnans ålder, tidigare endokrin behandling, de olika läkemedlens biverkningsprofiler, praktiska aspekter såsom administreringsätt och kvinnans egen önskan av behandlingsval. Följande möjliga alternativ tas upp i vårdprogrammet:

- Cytostatikabehandling om det medicinska tillståndet kräver/tillåter det
- Tamoxifen om patienten tidigare behandlats med en icke-steroidal aromatashämmare
- Icke-steroidal aromatashämmare om patienten tidigare behandlats med tamoxifen
- Monoterapi med steroidala aromatashämmare (exemestan)
- Monoterapi med fulvestrant 500 mg
- Exemestan i kombination med everolimus (biverkningsbelastad behandling, enligt Vårdprogrammet)
- Tamoxifen i kombination med everolimus
- Fulvestrant 500 mg i kombination med palbociklib
- Progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron

2.3.2 Jämförelsealternativ

För den aktuella patientpopulationen anser företaget, med stöd från rekommendationerna i Vårdprogrammet, att palbociklib i kombination med fulvestrant kan jämföras med både fulvestrant i monoterapi samt med kombinationen exemestan och everolimus.

Företaget presenterar resultatet av en marknadsundersökning hos 24 praktiserande svenska onkologer beträffande valet av lämplig behandling i 2:a linjen. Enligt undersökningen väljs kemoterapi för cirka 50 procent av patienterna i denna behandlingslinje. Hos resterande är följande val mest dominerande:

- tamoxifen hos cirka 15 procent av patienterna
- fulvestrant i monoterapi hos cirka 12 procent av patienterna
- exemestan i monoterapi hos cirka 7 procent av patienterna
- everolimus + exemestan hos cirka 7 procent av patienterna

TLV:s bedömning: TLV bedömer att både monoterapi med fulvestrant och kombinationen everolimus och exemestan är möjliga behandlingsalternativ till kombinationen palbociklib och fulvestrant. Baserat på uppgifterna i gällande vårdprogram bedömer dock TLV att monoterapi med fulvestrant är ett lämpligare jämförelsealternativ till kombinationen fulvestrant och palbociklib. TLV:s förståelse är dessutom att, i klinisk praxis, används kombinationen everolimus och exemestan vanligen hos patienter med högre risknivå (bland annat flera tidigare genomgångna behandlingslinjer) än de som var studerade i den nu aktuella kliniska studien med palbociklib.

⁸ Nationellt vårdprogram för bröstcancer - Remissrunda 2
https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-varldprogram/2017/1-september-2017/remissrunda-2/natvp_sarkom_rr2_170829.pdf

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet leder till en för tidig död.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Klinisk studie

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
PALOMA-3	Fas III, randomiserad, dubbelblind	palbociklib + fulvestrant (+/- GnRH-analog) vs placebo + fulvestrant (+/- GnRH-analog) n=347 vs n=174	Kvinnor med HR+/HER2- lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer oavsett menopausal status vars sjukdom progredierat vid tidigare endokrin behandling	PFS palbociklib + fulvestrant: 11,2 mån, placebo + fulvestrant 4,6 mån OS-data ej mogna

PALOMA-3^{9,10}

PALOMA-3 är den studie som ligger till grund för godkännandet av palbociklib i kombination med fulvestrant hos kvinnor (oavsett menopausalstatus) med HR+, HER2 -, lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare erhållit endokrin behandling. De postmenopausala¹¹ kvinnorna skulle ha progredierat under eller inom en månad efter avslutad behandling med aromatashämmare för sin metastatiska sjukdom. Kvinnor som erhöll adjuvantbehandling¹² med aromatashämmare skulle ha progredierat under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvantbehandling. För pre- eller perimenopausala kvinnor skulle samma återfallsmönster gälla fast under behandling med tamoxifen.

521 patienter (medianålder 57 år och cirka 79 procent postmenopausala) randomiserades dubbelblint i förhållandet 2:1 till palbociklib (125 mg en gång om dagen under 21 dagar i sträck, följt av ett uppehåll på 7 dagar för att avsluta en 28-dagars behandlingscykel) i kombination med fulvestrant (500 mg administrerat intramuskulärt dag 1, 15 och 29, och därefter en gång i månaden) eller placebo i kombination med fulvestrant i ovannämnd dos. Pre- eller perimenopausala kvinnor erhöll även behandling med LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). LHRH-agonist kallas ofta GnRH-analog (gonadotropinfrisättande hormonanalog) i Sverige och används för att nedreglera äggstocksfunktionen. I studien tilläts en tidigare behandlingslinje med kemoterapi.

Andra inklusionskriterier var adekvat lever- och benmärgsfunktion, ECOG performance status¹³ 0-1 och mätbar sjukdom enligt gängse bildtekniska kriterier alternativt enbart skelettmetastas. Exkluderade var bland andra patienter med avancerad symtomatisk, visceral spridning och med risk för livshotande komplikationer på kort sikt, patienter med okontrollerad eller symtomgivande CNS-metastaser, patienter med ett förlängt QTc-intervall¹⁴ samt patienter tidigare behandlade med läkemedelsklassen CDK 4/6-hämmare (det vill säga

⁹ Cristofanilli et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-39.

¹⁰ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

¹¹ Postmenopausal definierades som ålder ≥ 60 år, bilateral ooforektomi (borttagande av båda äggstockarna), ålder < 60 år i kombination med spontant upphörande av menstruation i åtminstone 12 månader utan andra patologiska eller fysiologiska orsaker samt eller FSH- (follikelstimulerande hormon) och östradiol i postmenopausala nivåer.

¹² Adjuvant behandling: förebyggande medicinsk behandling i form av strålning, cytostatika, endokrinbehandling och eller antikroppsbehandling. Det är en tilläggsbehandling till operation för att minska risken att sjukdomen kommer tillbaka.

¹³ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

¹⁴ QTc-intervall är ett av många EKG-mässiga mått på hjärtats elektriska aktivitet. Förlängt intervall försätter patienten i ökad risk för svimning och/eller plötslig död orsakad av livshotande hjärtrytmrubbningar.

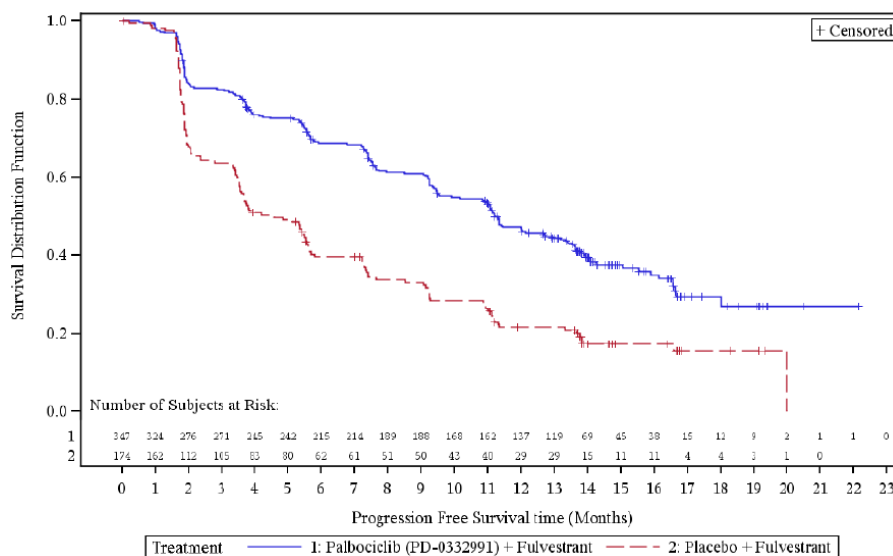
samma klass av läkemedel som palbociklib), fulvestrant och läkemedel som hämmar PI3K/mTOR-systemet¹⁵ (till exempel everolimus).

Patienterna var väl matchade avseende demografi och prognos vid baslinjen mellan behandlingsarmarna. Majoriteten av patienterna (cirka 85 procent) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen och cirka 60 procent visceral metastaser. Cirka 42 procent hade tidigare behandlats med kemoterapi antingen neoadjuvant¹⁶ eller adjuvant. Randomiseringen var stratifierad efter sjukdomslokalisering (visceral (lunga och/eller lever) eller icke-visceral), menopausstatus vid baslinjen och känslighet för tidigare endokrinbehandling (definierades som dokumenterad känslighet vid minst ett tidigare tillfälle för hormonell terapi).

Behandlingen fortsatte fram till objektiv sjukdomsprogression, försämrade symtom, oacceptabla biverkningar, död eller återtaget samtycke. Övergång mellan behandlingsarmarna (cross-over) tilläts inte.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderad av prövarna enligt gängse bildtekniska metoder. Sekundära effektmått var bland annat total överlevnad (OS), objektiv respons (ORR, definierat som fullständig eller partiell respons), klinisk nyttofrequens (CBR, definierat som fullständig eller partiell respons eller stabil sjukdom under 24 eller fler veckor), responsduration (DOR), säkerhet och förändrad livskvalitet.

Vid den finala PFS-analysen (oktober 2015, medianuppföljning 15 månader) hade totalt 333 patienter progredierat eller avlidit, 200 patienter (57,6 % av 347) i gruppen som fick palbociklib+fulvestrant och 133 patienter (76,4 % av 174) i gruppen som fick fulvestrant+placebo. Median-PFS (enligt ITT-analys (intention to treat)) för patienter som fick palbociklib+fulvestrant var 11,2 månader (95 % KI: 9,5-12,9) och 4,6 månader (95 % KI: 3,5-5,6) för patienter som fick placebo+fulvestrant, HR=0,497 (95 % KI: 0,398-0,620, p<0,000001). I figur 1 redovisas Kaplan Meierkurvor för PFS (prövarens bedömning, ITT-analys).



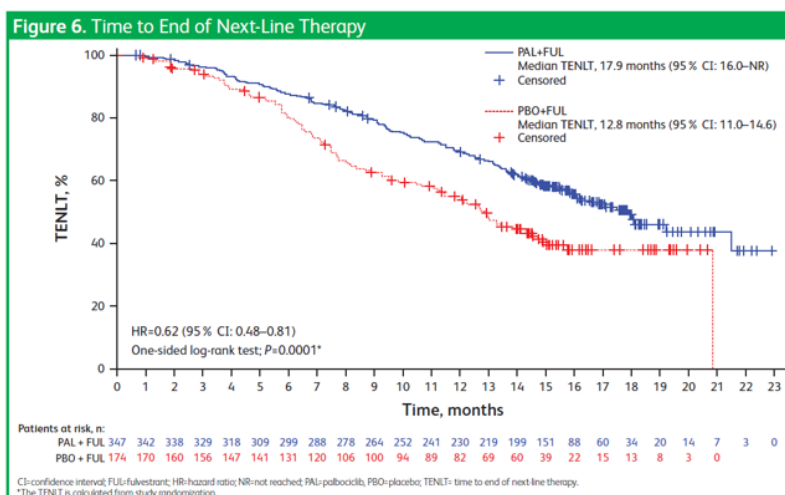
Figur 1: Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning (ITT-analys), PALOMA-3.

Subgruppsanalyser baserade på de, i förväg, uppsatta stratifieringsfaktorerna och andra patientkaraktäristika vid baslinjen visar på jämförbar effekt hos dessa i förhållande till hela patientmaterialet.

¹⁵ Signalvägar som i överaktiverade tillstånd är involverade i uppkomsten av ett flertalet cancerformer hos människa.

¹⁶ Neoadjuvant behandling är behandling med cytostatika eller endokrin behandling före operation. Detta används främst vid större cancrar med eller utan spridning. Syftet är att möjliggöra operation och att begränsa ingreppet.

Opublicerade data från studien som företaget har försett TLV med tyder dessutom på att PFS-vinsten av behandling med palbociklib i kombination med fulvestrant jämfört med fulvestant monoterapi till stor del kvarstår under efterföljande behandlingslinje, där tiden från randomisering i studien till tidpunkten för avslutande av nästa linjes behandling var 12,8 månader i fulvestrant-gruppen och 17,9 månader (medianvärdet) hos patienter behandlade med kombinationen palbociklib och fulvestrant (figur 2).



Figur 2 : Mediantid från randomisering till slutet av efterföljande behandlingslinje i PALOMA-3.

Vid den senaste dataanalysen hade totalt 21,5 procent av de inkluderade patienterna avlidit i studien, 20,5 procent av patienterna behandlade med palbociklib plus fulvestrant och 23,6 procent av patienterna behandlade med placebo plus fulvestrant. Överlevnadsdata var således omogna och inga säkra slutsatser kunde dras avseende eventuell överlevnadsvinst med interventionen. Final analys av överlevnadsdata kommer att ske under senare delen av 2018.

Resultat för andra sekundära effektmått presenteras i tabell 2 nedan.

Tabell 2: Resultat för sekundära effektmått, PALOMA-3

	Palbociklib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
ORR (%)	21,0	8,6
ORR (%) (vid mätbar sjukdom vid baslinjen)	27,3	10,9
CBR (%)	66,3	39,7
DOR (månader, median)	10,4	9,0

Förkortningar: ORR: Objektiv respons (definierat som fullständig eller partiell respons), CBR: Klinisk nytta (definierat som fullständig eller partiell respons eller stabil sjukdom under 24 eller fler veckor), DOR: Responsduration (definierat som tiden från dokumenterad tumörrespons till sjukdomsprogression)

Oönskade händelser i studien¹⁷

I tabell 3 nedan sammanfattas några utvalda rapporterade oönskade händelser i studien:

Tabell 3: Oönskade händelser i den kliniska studien PALOMA-3

	Palbociklib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
Biverkningar av alla typer % ¹⁸	97,7	89,0
Allvarliga biverkningar %	13	17
Studieavbrott p.g.a. biverkningar %	4	2

¹⁷ Cristofanilli et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-39.

¹⁸ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

Minst en dosreduktion under studien %	36	2
Neutropeni ¹⁹ av alla grader %	81	3
Neutropeni av grad 3 eller 4 % enligt NCI-CTCAE ²⁰	65	1
Neutropeni, febril (antal patienter)	3	1

Exempel på andra biverkningar som förekom oftare hos de palbociklib-behandlade patienterna var infektioner, trötthet, yrsel, anemi, håravfall, rodnad samt stomatit (inflammationer och sår i munslemhinnan). I de hittills genomförda kliniska studierna med palbociklib har permanent utsättning av behandling med detta läkemedel varit nödvändig hos 4,1 procent av de exponerade patienterna.

2.4.2 Övriga intressanta studier och metaanalyser

Den kliniska fas III-studien CONFIRM²¹ jämförde behandlingseffekterna av fulvestrant (faslodex) 500 mg (samma dos som i PALOMA-3 studiens kontrollarm) mot 250 mg av samma läkemedel hos, i stort sett, samma patientpopulation som i PALOMA-3. Den högre fulvestrant-dosen resulterade i en månads längre PFS. En senare analys av OS-data²² visade att OS-vinsten uppgick till 4 månader hos patienter behandlade med den högre fulvestrant-dosen.

Den kliniska fas III-studien BOLERO-2²³ undersökte effekten och säkerheten av kombinationen everolimus (Afinitor) och den steroidala aromatashämmaren exemestan mot monoterapi med exemestan hos, i stort sett, samma patientpopulation som i PALOMA-3. PFS-vinsten med kombinationen uppgick till 4,1 månader. En senare OS-analys av studie-data²⁴ visade en OS-vinst i samma grupp på 4,4 månader. Skillnaden mellan grupperna nådde emellertid inte den strikta gränsen för statistisk signifikans (gränssignifikant skillnad).

Frågan kring ett eventuellt samband mellan PFS-vinst och förlängning av OS vid metastaserande bröstcancer har undersökts i flera metaanalyser^{25,26,27,28,29,30} av enskilda kliniska studier. Sammantaget visar dessa på ett moderat-starkt samband mellan förlängning av PFS och förlängning av OS både i form av mediantider samt hasardkvoter. Metaanalyser som har undersökt sambandet hos olika patientsubgrupper rapporterar dessutom ett starkare samband mellan PFS och OS i senare behandlingslinjer av sjukdomen. Som ett exempel visade man i en av de genomförda metaanalyserna²⁷ att medan 10 månader PFS-förlängning var associerad med 7,7 månaders förlängning av OS i förstalinjens behandling var motsva-

¹⁹ Neutropeni är ett tillstånd i vilket antalet neutrofiler i blodet minskar. Neutrofiler är en typ av vita blodkroppar som har stor betydelse för kroppens immunförsvar mot bland annat bakterier.

²⁰ NCI-CTCAE=National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. Detta är en 5-gradig skala där 1 är mild biverkan och 5 är död.

²¹ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzell L et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:4594-4600.

²² Di Leo A, Jerusalem G, Petruzellka L et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) 106(1)

²³ Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9

²⁴ Piccart M, Hortobagyi G N, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormonereceptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2

²⁵ Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol* (2014) 31:776

²⁶ Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-E et al. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 1101-1110

²⁷ Adunlin G, Cyrus J W W, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis

²⁸ Sherrill B, Amonkar M, Wu Y et al. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1572 - 1578

²⁹ Miksad R A, Zietemann V, Siebert U. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 ; 24(4): 371-383

³⁰ Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart M J et al. Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 26:1987-1992

rande PFS-förlängning associerad med 11 månaders längre OS när patienter i senare linjer behandlas (det vill säga samma patientpopulation som i PALOMA-3). Det är dock välkänt att ett tydligt samband mellan PFS- och OS-vinst inte alltid föreligger.

TLV:s bedömning: Studiedata från en fas III-studie (PALOMA-3) visar att, hos kvinnor med metastaserande bröstcancer som progredierat under eller kort tid efter avslutad behandling med aromatashämmare, förlänger palbociklib den progressionsfri överlevnadstiden med 6,6 månader i median när medlet läggs till en grundbehandling med fulvestrant. TLV bedömer denna effekt som kliniskt relevant. Överlevnadsdata från studien är i dagsläget omogna. Final analys av överlevnadsdata kommer att ske under andra hälften av 2018.

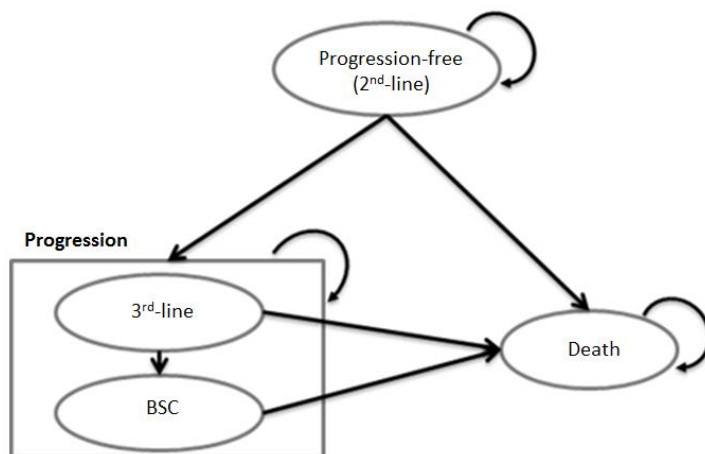
TLV anser att det är rimligt att anta åtminstone moderat samband mellan förlängning av PFS och OS. Föreliggande dokumentation tyder dessutom på en starkare korrelation mellan dessa parametrar i senare behandlingslinjer, liknande den patientpopulation som undersökts i PALOMA-3. Längre tid från randomisering till slutet av nästföljande behandlingslinje, tolkar TLV som att behandling med kombinationen palbociklib och fulvestrant inte påverkar utfallet av nästföljande behandlingslinje negativt.

Säkerhetsdata från PALOMA-3 är i linje med den tidigare rapporteringen från PALOMA-2 som undersökte effekten och säkerheten av palbociklib i kombination med aromatashämmare. EMA noterade vid sin utvärdering att frekvensen av den kliniskt betydelsefulla biverkan febril neutropeni var låg, trots den höga frekvensen av neutropeni som gav upphov till tillfälliga dosuppehåll och dosjusteringar. EMA anser att säkerhetsprofilen av palbociklib är acceptabel för patientgruppen.

3 Hälsoekonomi

Ibrance ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med en begränsning som innebär att läkemedlet endast subventioneras för behandling i kombination med en aromatashämmare (dnr. 3686/2016). Företaget har nu inkommit med en partitioned-survival-modell³¹ för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi.

Företagets modell följer samma struktur som i tidigare ansökan innehållandes tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter i modellen startar i progressionsfri sjukdom. En cykel i modellen motsvarar 28 dagar och under den här perioden kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett annat stadie. Patienterna i modellen har en genomsnittlig startålder på 63 år och modellen har en tidshorisont på [---] år.



Figur 3: Företagets modell

Företaget har även inkommit med en kostnadsjämförelse mellan Ibrance i kombination med Faslodex och behandling med Afinitor (everolimus) i kombination med exemastan.

Sidoöverenskommelsen som tecknades mellan företaget och landstingen inom ramen för den tidigare ansökan (dnr 3686/2016) har tillförts även detta ärende.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Dessa effektmått avgör hur patienter rör sig mellan de tre stadierna i modellen (progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död). Behandlingseffekt, i form av PFS och OS, bygger på estimerade parametriska överlevnadskurvor som baseras på data från kliniska studier. Livskvalitet kopplat till modellens stadier bygger på data från den kliniska studien PALOMA-3 och en publicerad nyttoviktsstudie³².

Progressionsfri överlevnad

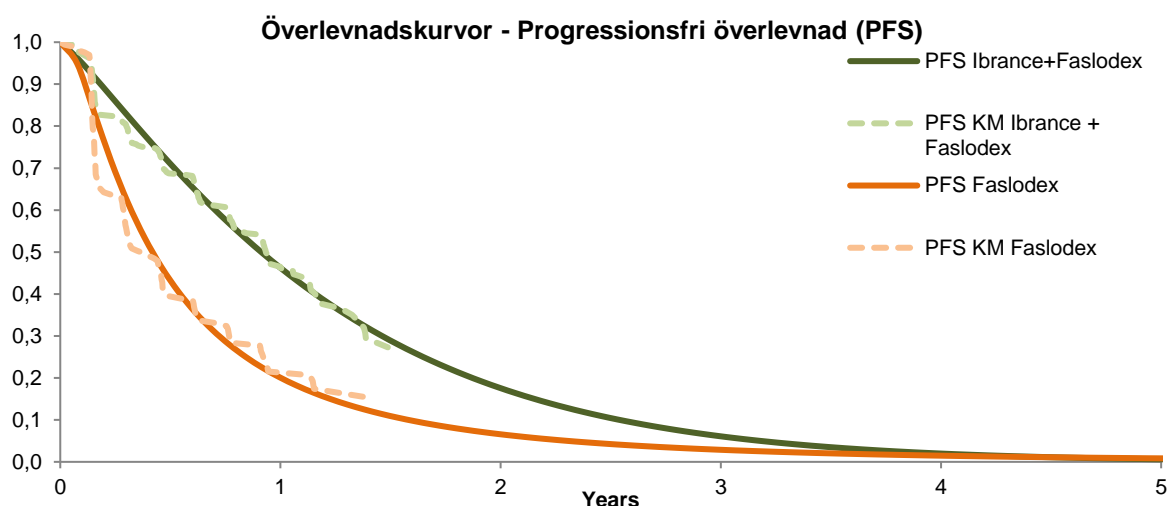
Företaget har anpassat parametriska kurvor till underliggande Kaplan-Meier-estimat (KM) från den kliniska studien PALOMA-3. Dessa kurvor visar hur andelen vars sjukdom progredierar utvecklas över tid. Detta har gjorts med en uppsättning sannolikhetsfördelningar som inkluderar: exponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, Gompertz och generell gamma.

³¹ Påminner om en Markovmodell, men använder överlevnadsdata (PFS och OS) direkt i modellen.

³² Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006; 95(6): 683-690.

Företaget har undersökt vilken sannolikhetsfördelning som har bäst passform till de underliggande KM-estimaten med de statistiska testerna AIC (Akaike Information Criterion) och BIC (Bayesian Information Criterion). AIC och BIC är olika mått som studerar hur bra passform kurvorna i modellen har till underliggande data från den kliniska studien.

Företaget har även genomfört tester för att studera om kombinationsarmens (Ibrance+Faslodex) och jämförelsearmens (Faslodex i monoterapi) hasarder är proportionella³³. Dessa tester visar att antagande kring proportionella hasarder inte håller. Företaget har, med hänvisning till resultaten från AIC och BIC, angett att log-normal sannolikhetsfördelning har bäst passform för kombinationsarmen och att denna sannolikhetsfördelning har näst bäst passform för jämförelsearmen. Enligt företaget genererar dock den log-normala sannolikhetsfördelningen en "lång svans" för kombinationsarmen, vilket innebär att en andel patienter är progressionsfria lång tid efter att behandlingen påbörjats och detta är enligt företaget inte kliniskt sannolikt. Företaget har därför valt att modellera kombinationsarmen med en Weibullfördelning och har även hänvisat till visuell inspektion som stöd för val av parametrisk fördelningsmetod. För jämförelsearmen har företaget antagit en log-normal sannolikhetsfördelning, med hänvisning till visuell passform och till att resultaten är i linje med långtidsöverlevnad i den kliniska studien SOFEA³⁴ vid bland annat 24 månader. I den kliniska studien SOFEA var andelen överlevande ungefär 6 procent vid 24 månader, enligt företagets dokumentation. När PFS-kurvan i företagets modell (med data från PALOMA-3) extrapoleras med en log-normalfördelning blir andelen överlevande i Faslodex-armen [---] procent vid 24 månader. Motsvarande siffra med en Weibullfördelning blir [---] procent.



Figur 4: Företagets extrapolering av progressionsfri överlevnad (PFS) i den hälsoekonomiska modellen

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellering av progressionsfri överlevnad är associerad med osäkerhet. Företagets val att modellera med olika extrapoleringsfunktioner för modellens armar är ett antagande som generellt kräver ett robust stöd³⁵. Hur andelen som

³³ För att kunna modellera med en hasardkvot över hela modellens tidsperiod måste ett antagande kring proportionella hasarder göras. Detta innebär att behandlingseffekten är proportionell över tid och att överlevnadskurvor som anpassats till de olika armarna har en liknande form. Se: Latimer, Nicholas. NICE DSU Technical Support Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials-extrapolations with patient level data. Report by Decision Support Unit. June 2011 (last updated March 2013). School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK

³⁴ Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(10): 989-998.

³⁵ Latimer, Nicholas. NICE DSU Technical Support Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials-extrapolations with patient level data. Report by Decision Support Unit. June 2011 (last updated March 2013). School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK

progredierar utvecklas bortom den tid då KM-estimat finns tillgänglig är mycket osäkert, eftersom data avseende KM-estimat bortom denna tidpunkt saknas.

I företagets modell är fler patienter progressionsfria i jämförelsearmen än i kombinationsarmen efter [---] cykler (efter cirka [---] år). Företaget har dock angett att det vid denna tidpunkt är det väldigt få patienter kvar i modellen som är progressionsfria. Samtidigt innebär företagets modellering att efter ungefär [---] månader är den momentana hasardkvoten för PFS över 1, varje månad över hela modellens tidshorisont. Detta kan tolkas som att patienter i jämförelsearmen har en lägre sannolikhet att progrediera under varje månad efter 23 månader. Vid denna tidpunkt är fortfarande över [---] procent av patienterna i modellen som står på Ibrance i kombination med Faslodex progressionsfria.

Som stöd för val av sannolikhetsfördelning för jämförelsearmen har företaget hänvisat till den kliniska studien SOFEA³⁶. I denna studie var andelen överlevande ungefär 6 procent vid 24 månader enligt företagets dokumentation. TLV bedömer att det är mycket svårt att utifrån denna mätpunkt dra slutsatser kring vilken extrapoleringsfunktion, av Weibull och den log-lognormala, som är bäst lämpade att använda i ett grundscenario. Detta beror på att skillnaden i andel progressionsfria mellan dessa extrapoleringsfunktioner är små i förhållande till utfallet i studien SOFEA vid 24 månader.

TLV kommer mot bakgrund av föreliggande osäkerheter kring val av parametrisk fördelningsmetod att presentera resultat då olika extrapoleringsfunktioner antas i modellen, baserat på de osäkerheter kring modelleringen som råder. I samtliga av TLV:s scenarier antas samma extrapoleringsfunktion för modellens båda armar. I TLV:s grundscenario antas en Weibullfördelning för båda behandlingsarmarna. När samma extrapoleringsfunktion används för både kombinationsarmen och jämförelsearmen förefaller Weibull generera lägst behandlingstvinst och högst kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, vilket illustreras i TLV:s känslighetsanalyser.

Total överlevnad (OS)

Företaget har anfört att data från den kliniska studien för OS är för ofullständig³⁷ för att användas i den hälsoekonomiska modellen.

Företaget har därför utgått från OS-data från en klinisk studie för Faslodex (fulvestrant) som heter CONFIRM³⁸. Studien redovisar långtidsöverlevnad hos postmenopausala kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserad HR-positiv bröstcancer som drabbats av återfall eller vars sjukdom progredierat efter endokrin behandling. En parametrisk kurva har anpassats till underliggande data från CONFIRM som sedan extrapolerats över hela modellens tidshorisont. Denna kurva används för att modellera överlevnad för jämförelsearmen. Företaget har valt att extrapolera kurvan med en log-normal extrapolering. Detta baseras på resultat från de statistiska testerna AIC och BIC, samt visuell passform.

För att inkludera behandlingseffekten av kombinationsbehandling med Ibrance och Faslodex i modellen har företaget antagit en hasardkvot för OS på [-----]. Detta baseras på följande antaganden:

- Medianöverlevnaden i den kliniska studien CONFIRM (för Faslodex 500 mg) uppgick till 27 månader, enligt uppgift från företaget.

³⁶ Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(10): 989-998.

³⁷ Den senaste databrytpunkten inkluderar enligt företaget 112 dödsfall, vilket motsvarar 20,5 vs. 23,6 % av dödsfallen som krävs för en final analys av OS-data i respektive arm.

³⁸ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(1): djt337.

- Företaget har angett att aggregerad blindad data från PALOMA-3 visar en [-----], inkluderande både kombinationsarmen och monoterapiarmen (randomiserade 2:1). Företaget har angett att detta tyder på en medianöverlevnad på mellan [---] och [---] månader för hela studiepopulationen.
- Företaget har angett att medianöverlevnaden för Ibrance+Faslodex troligen är högre än mellan [---] och [---] månader, givet att den data som företaget presenterat består av aggregerad data (för både kombinationsarmen och monoterapiarmen) och eftersom att medianöverlevnaden för Faslodex i CONFIRM-studien var 27 månader. Företaget antar därför en medianöverlevnad på [---] månader för kombinationsarmen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5: Företagets extrapolering av total överlevnad (OS) i den hälsoekonomiska modellen

Nedanstående figur visar företagets extrapolering av OS, med CONFIRM-studiens full-vestrant-arm och med hasardkvot på [---], tillsammans med den aggregerade andelen överlevande i den kliniska studien PALOMA-3 vid tre olika mätpunkter. Andelen överlevande vid de tre mätpunkterna inkluderar både patienter som stod på kombinationsbehandling Ibrance+Faslodex och patienter som enbart stod på Faslodex i monoterapi.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6: [-----]
-----]

Företagets alternativa modelleringar av OS i modellen

[-----]

-----]

TLV:s modellering av total överlevnad (OS)

TLV har begärt in två olika alternativa OS-modelleringar mot bakgrund av de föreliggande osäkerheterna kring den relativa OS-vinsten i modellen. Dessa scenarier bygger båda på ett antagande kring att det finns en samband mellan förlängning av OS och förlängning av PFS. Justeringarna görs på odiskonterade data. TLV:s olika scenarier presenteras nedan.

För att justera modellen så att dessa förhållanden kan antas har företaget inkluderat en funktion i sin modell som medför att en hasardkvot kan genereras som möjliggör dessa scenarier.

- Scenario 1: Genomsnittlig förlängning av OS motsvarar genomsnittlig förlängning av PFS

Scenariot innebär att i genomsnitt förlängs OS lika långt som PFS (det vill säga ett 1:1 förhållande mellan genomsnittsvinst i PFS och genomsnittsvinst i OS).

- Scenario 2: Förhållande mellan genomsnittlig förlängning av OS och PFS i enlighet med resultaten i TLV:s grundscenario i den tidigare utvärderingen av Ibrance (dnr. 3686/2016)

Genomsnittlig OS-vinst uppgick till [---] år och genomsnittlig PFS-vinst uppgick till [---] år (odiskonterade data). OS-vinsten uppgår följaktligen till cirka [---] procent av PFS-vinsten i detta scenario.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det metodologiska stödet för företagets tillvägagångssätt för att räkna ut en hasardkvot (HR) för OS i modellen är svagt. Företagets alternativa metod för att beräkna [-----]. Företaget har anfört att detta tyder på att hasardkvoten i företagets grundscenario är konservativ. TLV gör dock bedömningen att slutsatsen är förknippad med osäkerhet, inte minst eftersom att den förutsätter att de data som hämtas från CONFIRM-studien motsvarar utfallet som kan förväntas för jämförelsearmen i PALOMA-3. I likhet med företaget bedömer dock TLV att tillgänglig OS-data är för ofullständig för att användas i den hälsoekonomiska modellen.

TLV bedömer att det i det här ärendet är rimligt att i ett grundscenario anta en OS-vinst för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi, trots de föreliggande osäkerheterna kring vilken OS-vinst som ska antas. I TLV:s mer konservativa scenario antas samma förhållande mellan OS och PFS som i TLV:s grundscenario i den tidigare utvärdering av Ibrance.

I litteraturen finns det både enskilda kliniska studier^{39,40} samt metaanalyser av kliniska studier^{41,42,43,44,45,46} som funnit ett moderat till starkt samband mellan förlängning av PFS som markör för förlängning av OS både i form av mediantid samt hasardkvot. Det finns även studier^{47,48} som visat att sambandet är starkare i senare behandlingslinjer. Ibrance i kombination med Faslodex utgör ett andra linjens behandlingsalternativ, vilket kan jämföras med Ibrance i kombination med aromatashämmare som är ett första linjens behandlingsalternativ. En osäkerhet är dock att de publicerade metaanalyser som finns inom området främst inkluderar en bredare patientpopulation än den som är aktuell för behandling med Ibrance i kombination med Faslodex (HR+/HER2-).

Företaget har även presenterat data från PALOMA-3 som visar att Ibrance inte har en negativ påverkan på den terapeutiska vinsten av efterföljande behandling (se avsnitt 2.4.1 Klinisk studie). TLV bedömer att det är troligt att sambandet mellan OS och PFS i detta ärende är större i senare behandlingslinjer, givet att det finns färre efterföljande behandlingar som kan påverka den terapeutiska vinst som följer av behandlingen. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att den justeringen är konservativ då förhållandet mellan PFS och OS är samma som i tidigare utvärdering av Ibrance. Med anledning av de föreliggande osäkerheterna kring den

³⁹ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelk L et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:4594-4600.

⁴⁰ Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9

⁴¹ Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol* (2014) 31:776

⁴² Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-E et al. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 1101-1110

⁴³ Adunlin G, Cyrus J W W, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis

⁴⁴ Sherrill B, Amonkar M, Wu Y et al. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1572 - 1578

⁴⁵ Miksad R A, Zietemann V, Siebert U. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 ; 24(4): 371-383

⁴⁶ Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart M J et al. Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 26:1987-1992

⁴⁷ Adunlin G, Cyrus J, Dranitsari G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 December ; 154(3): 591-608.

⁴⁸ Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-È, et al. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2014; 7: 1101-1110.

relativa behandlingsvinsten avseende OS kommer TLV att presentera sitt grundscenario över ett spann med olika antaganden kring förhållandet mellan genomsnittlig förlängning av PFS och OS. I känslighetsanalyser undersöks utfallet vid andra antaganden kring förhållandet mellan förlängning av PFS och förlängning av OS.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har antagit livskvalitetsvikter för det progressionsfria stadiet och för tiden då patienter står på aktiv behandling i enlighet med resultat från den kliniska studien PALOMA-3. Skillnaden i livskvalitet mellan behandlingsarmarna är enligt företaget statistiskt signifikant på en femprocentig signifikansnivå.

Tabell 4: Livskvalitetsvikter i företags hälsoekonomiska modell

Behandling	Nyttovikt	Källa
Ibrance i kombination med Faslodex	[---]	PALOMA-3
Faslodex i monoterapi	[---]	PALOMA-3
Aktiv behandling efter progression	[---]	PALOMA-3 och Pfizer data on file
Bästa understödjande behandling (BSC)	0.5	Lloyd et al (2006)
Palliativ vård	0.5	Lloyd et al (2006)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att användningen av nyttovikter från extern studie alltid innebär en osäkerhet. I känslighetsanalyser kommer TLV redogöra för resultat med olika antaganden kring livskvalitet i modellen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ibrance finns i styrkorna 75 mg, 100 mg och 125 mg. En förpackning med 21 stycken kapslar motsvarar en behandling på 28 dagar kostar cirka 31 000 kronor (AUP). Rekommenderad dos är 125 mg dagligen i tre veckor följt av en vecka utan behandling. Läkemedelskostnaden för Ibrance uppgår till cirka 33 800 kronor per månad.

Rekommenderad dos för Faslodex är 500 mg per månad med en extra dos två veckor efter den initiala dosen. Faslodex administreras intravenöst av vårdpersonal och läkemedelskostnaden för en behandling (500 mg) med Faslodex uppgår till cirka 5 800 kronor (AUP).

I företagsmodell har kurvor som följer patienternas behandlingstid extrapolerats för att täcka hela modellens tidshorisont. Företaget har valt extrapoleringsfunktion med de statistiska testerna AIC och BIC tillsammans med studier av visuell passform. Företaget har extrapolerat med en exponentiell fördelning för kombinationsarmen Ibrance+Faslodex och med en log-normal fördelning för behandlingsarmen Faslodex i monoterapi.

Företaget har justerat beräkningarna för en relativ dosintensitet på [--] procent. Detta justerar för behandlingsavbrott och fördröjningar, men inte dosjusteringar. Företagsmodell inkluderar även kostnad för läkemedelskassation.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att en osäkerhet föreligger kring företagsmodellering av behandlingstiden i modellen som innebär ett antagande kring olika parametriska fördelningsfunktioner för modellens olika armar som baseras uteslutande på utfall från de statistiska testerna AIC och BIC i kombination med visuell passform. I sitt grundscenario antar TLV extrapolering av kurvor som följer patienternas behandlingstid med Weibullfördelning i båda armarna. Denna extrapoleringsfunktion har näst bäst passform för kombinationsarmen och är i enlighet med TLV:s extrapolering av PFS. Känslighetsanalyser kommer även presenteras då exponentiell fördelning antas för båda behandlingsarmarna och med extrapolering i enlighet med den som företaget antar.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för monitorering, biverkningar samt behandling i efterföljande behandlingslinjer:

- Monitorering: Antalet vårdbesök samt tester per cykel har tagits fram av företaget efter intervjuer med svenska kliniker som arbetar med metastaserande bröstcancer. Behandling med Ibrance innebär något mer frekvent monitorering av blodvärden och gastrointestinala biverkningar.
- Biverkningar: Biverkningsfrekvenser hämtas från den kliniska fas III-studien PALOMA-3.
- Behandling i tre efterföljande behandlingslinjer: Behandlingarna samt durationen i efterföljande behandlingslinje 3-5 har företaget skattat baserat på intervjuer med läkare i Sverige inom området metastaserande bröstcancer. I beräkningarna inkluderas endokrin terapi, kemoterapi och bästa understödjande behandling (BSC). Efter behandlingslinje 5 får samtliga patienter bästa möjliga omvårdnad, vilket i modellen motsvarar mer frekventa besök hos sjuksköterska och onkolog. De sista två veckorna får patienterna palliativ vård (lindrande vård vid livets slutskede).

Samtliga enhetskostnader som används i modellen har hämtats från svenska prislistor^{49,50}.

3.2.3 Indirekta kostnader

I företagets modell inkluderas indirekta kostnader för arbetsfrånvaro fram till 65 års ålder. Detta baseras på data från Sverige över antalet sjukfrånvarodagar och data över arbetskapacitet för patienter som diagnostiserats med metastaserande bröstcancer. Företagets beräkningar innebär att behandling med Ibrance minskar arbetsfrånvaro till följd av att tiden då sjukdomen är progressionsfri förlängs. Vid sjukdomsprogression antas ingen arbetsförmåga. Kostnad för arbetsfrånvaro (bruttolön) som används i modellen kommer från Statistiska Centralbyrån.

TLV:s bedömning: TLV kommer inte att inkludera indirekta kostnader i sitt grundscenari, men kommer presenteras i en känslighetsanalys. Den kostnad för arbetsfrånvaro som antas i företagets modell är hög i förhållande till vad TLV brukar anta.

3.2.4 Företagets kostnadsminimeringsanalys på Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Afinitor i kombination med exemestan

Företaget har angett att syftet med kostnadsminimeringsanalysen är att demonstrera att Ibrance i kombination med Faslodex är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ i jämförelse med Afinitor i kombination med exemestan. Företaget har hänvisat till en indirekt jämförelse som inte visar någon signifikant skillnad i PFS mellan behandlingarna och som enligt företaget tyder på att behandling med Afinitor är förknippat med mer allvarliga biverkningar.

Företagets kostnadsminimeringsanalys inkluderar läkemedelskostnader, kostnader för sjukdomsmonitorering, läkemedelsadministration och kostnader för hantering av biverkningar.

Läkemedelskostnaden för behandling med Ibrance i kombination med Faslodex uppgår till cirka 45 300 kronor under första behandlingsmånaden och 39 500 kronor under efterföljande behandlingsmånader (AUP). Läkemedelskostnaden för Afinitor i kombination med exemestan uppgår enligt företaget till cirka 38 900 kronor per månad (AUP).

⁴⁹ Södra regionsvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2016.

⁵⁰ Riksavtal för utomlänsvård och kommentarer. Sveriges Kommuner och Landsting; 2014

I nedanstående tabell framgår läkemedelskostnaden för Afinitor i kombination med exemestan tillsammans med läkemedelskostnaden för Ibrance i kombination med Faslodex. Tabellen visar, enligt företaget, att läkemedelskostnaden för Ibrance i kombination med Faslodex understiger läkemedelskostnaden för Afinitor i kombination med Faslodex, med hänsyn tagen till riskdelningen i sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen för Ibrance (dnr. 3686/2016).

Tabell 5: Läkemedelskostnad för Ibrance i kombination med Faslodex och Afinitor i kombination med exemestan. Avrundat till noll decimaler. 1 cykel=28 dagar.

Läkemedel	Rekommenderad dos	Läkemedelskostnad per 28 dagars cykel	
Afinitor	10 mg per dag	35 578 kr	
Exemestan	25 mg per dag	175 kr	
Läkemedelskostnad för Afinitor+exemestan		35 753 kr	
Ibrance	125 mg per dag i 21 dagar, följt av 7 dagars behandlingssuppehåll	31 052	
Faslodex	500 mg per månad och en extra dos på 500 mg två veckor efter första behandlingstillfället	Första behandlingsmånaden: 11 517 kr Efterföljande behandlingsmånader: 5 758 kr	
		Utan sidoöverenskommelse, kostnad per cykel	Med sidoöverenskommelse, kostnad per cykel*
Läkemedelskostnad för Ibrance+Faslodex		Cykel 1 (dag 0-28): 41 646 kr	[-----]
		Cykel 2- (dag 29-): 36 349 kr	[-----]
			[-----]
			[-----]

*Med riskdelning i sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen

Företagets kostnadsminimeringsanalys inkluderar enhetskostnader från svenska prislister. Resursförbrukning i kostnadsminimeringsanalysen baseras på antaganden av svenska kliniska experter och CUP (compassionate use programme) för Ibrance.

TLV:s bedömning: TLV gör bedömningen att företaget illustrerat att läkemedelskostnaden för Ibrance i kombination med Faslodex understiger läkemedelskostnaden för Afinitor i kombination med Exemestan. Kostnadsminimeringsanalyser vilar på ett underliggande antagande kring att det inte föreligger en skillnad i effekt mellan behandlingarna. Både Ibrance i kombination med Faslodex och behandling med Afinitor i kombination med exemestan är indicerade för behandling till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller död.

4 Resultat

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen som tecknades inom ramen för den tidigare ansökan (dnr 3686/2016) har företaget valt att tillföra även det här ärendet. Sidoöverenskommelse innebär en riskdelning kring behandlingens längd som medför att behandlingens kostnader för Ibrance minskar.

I TLV:s grundscenario skattas kostnadseffektiviteten av Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi. I grundscenariot presenteras ett spann som baseras på olika antaganden kring OS-vinst i modellen. I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till mellan cirka 900 000 och 1 miljon kronor.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario redovisas nedan:

- Kaplan-Meier-estimat från den kliniska studien CONFIRM används för att extrapolera OS-data i modellen
- Hasardkvot på [---] för OS
- PFS extrapoleras med sannolikhetsfördelningen Weibull för Ibrance+Faslodex och med log-normal för jämförelsearmen (Faslodex i monoterapi)
- Kurva som följer patienternas behandlingens längd extrapoleras med sannolikhetsfördelningen exponentiell för Ibrance+Faslodex och med log-normal för jämförelsearmen (Faslodex i monoterapi)
- Inkluderar indirekta kostnader för arbetsfrånvaro

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario med sidoöverenskommelse

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 540 000 kronor och patienterna vinner i genomsnitt [---] QALYs.

Tabell 6: Resultat i företagets grundscenario med sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen

	Ibrance+Faslodex	Faslodex	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad, andra linjen	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY inkl. indirekta kostnader			536 535 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

I företagets samtliga känslighetsanalyser understiger kostnaden per vunnet QALY [-----] kronor. Den faktor som har störst påverkan på kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario är indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.2 Företagets kostnadsminimeringsanalys

Företagets kostnadsminimeringsanalys visar att läkemedelskostnaden för Ibrance i kombination med Faslodex understiger läkemedelskostnaden för Afinitor i kombination med Faslodex.

Därutöver har företaget presenterat resultat över resursförbrukning till följd av sjukdomsmonitorering, hantering av biverkningar och läkemedelsadministration. Företagets resultat illustrerar att Ibrance i kombination med Faslodex är förknippat med lägre totala kostnader än Afinitor i kombination med exemestan för hantering av biverkningar, sjukdomsmonitorering och läkemedelsadministration. Detta redovisas i tabellen nedan.

Tabell 7: Kostnader för sjukvårdsmonitorering, hantering av biverkningar och läkemedelsadministration för Ibrance+Faslodex samt Afinitor+Exemestan. 1 cykel=28 dagar.

Resursförbrukning	Enhetskostnad	Kostnad per cykel för Ibrance+Faslodex	Kostnad per cykel för Afinitor+Exemestan
Besök onkolog	1 622	487	974
Besök sjuksköterska på sjukhu	766	230	230
Datortomografi	3 090	927	1 854
Skelettomografi	2 600	520	520
Blodstatus	44	88/44	42
Blodkemi	360	720/360	336
Läkemedelsadministration	766	1379/689	NA
Sjukhusinläggning för lungkomplikation	93 526	NA	1 656
Totalkostnad per cykel		4 351/3 257	5 612

4.3 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att den bästa uppskattningen för kostnad per vunnet QALY för Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Faslodex i monoterapi är mellan cirka 900 000 kronor och 1 miljon kronor exklusive indirekta kostnader för arbetsfrånvaro och med riskdelningen i sidoöverenskommelsen.

TLV har inte tagit fram egna beräkningar för kostnadsminimeringsanalysen mellan behandling med Ibrance i kombination med Faslodex jämfört med Afinitor i kombination med exemestan. TLV bedömer att företaget i sina beräkningar visat att behandlingens kostnad för Ibrance i kombination med Faslodex understiger behandlingens kostnad för Afinitor i kombination med exemestan.

4.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan redovisas de viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario som skiljer sig åt jämfört med företagets grundscenario:

- Modellering av PFS-kurva och kurvor som följer patienternas behandlingslängd med Weibullfördelning
- TLV:s grundscenario redovisas över ett spann med olika antaganden kring OS-vinsten i modellen:
 1. Genomsnittlig OS-vinst motsvarar genomsnittlig PFS-vinst
 2. Förhållande mellan genomsnittlig förlängning av OS och PFS i enlighet med TLV:s grundscenario i den tidigare utvärderingen av Ibrance (dnr. 3686/2016).

- Inga indirekta kostnader för arbetsfrånvaro inkluderas

4.3.2 Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse

TLV presenterar kostnaden per vunnet QALY över ett spann på mellan cirka 900 000 kronor och 1 miljon kronor. TLV:s resultat vid olika antaganden kring förhållandet mellan OS-vinsten och PFS-vinsten redovisas i nedan tabeller.

Tabell 9: Resultat vid antagande om att genomsnittlig OS-vinst motsvarar genomsnittlig PFS-vinst. HR för OS=[---].

	Ibrance + Faslodex	Faslodex	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad, andra linjen	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[---]	[---]	0,37
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			905 304 kr

Tabell 10: Resultat vid antagande om samma förhållande mellan OS och PFS som i tidigare utvärdering av Ibrance. Justeringen har gjorts med odiskonterade data. HR för OS=[---].

	Ibrance + Faslodex	Faslodex	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad, andra linjen	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[---]	[---]	0,33
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 000 907 kr

4.3.3 TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

TLV:s känslighetsanalyser presenteras nedan. I en majoritet av känslighetsanalyserna understiger kostnaden per vunnet QALY en miljon kronor.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Nedan tabell redovisar kostnaden per vunnet QALY vid olika antaganden kring den totala överlevnaden i modellen. I en majoritet av dessa scenarier understiger kostnaden per vunnet QALY cirka [-----] kronor.

Tabell 11: Kostnad per vunnet QALY vid olika antaganden kring OS-vinst i modellen

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.3.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter kring relativa OS-vinsten som också driver de hälsoekonomiska resultaten. Tillgänglig OS-data är ofullständig, inte statistiskt signifikant och kan inte användas i hälsoekonomiska modellen.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat sin fullskaliga försäljning till cirka [-----]. Detta inkluderar både patienter i första, andra och tredje behandlingslinjen.

För den utvärderade indikationen (motsvarande behandlingslinje 2 och 3 i tabellerna nedan) i denna ansökan uppgår den fullskalig prognosticerad försäljningen till cirka [-----] kronor (AUP, år 2019). Företaget räknar med att [---] patienter kommer att behandlas med Ibrance år 2019.

Tabell 12: Företagets prognostisering av antalet patienter som kommer att behandlas med Ibrance år 2017-2019

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Nedan tabell visar företagets prognostiserade försäljning i behandlingslinje ett till tre. Företaget har räknat med en total försäljning [-----] kronor i första behandlingslinjen, [-----] kronor i andra behandlingslinjen och [-----] i tredjebehandlingen (AUP) under år 2019.

Tabell 13: Företagets prognosticerade försäljning år 2017-2019 (AUP)

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: TLV noterar att företagets prognosticerade försäljning inte tar hänsyn till den riskdelning i sidoöverenskommelsen som finns mellan företaget och landstingen.

TLV har i tidigare ärende för Ibrance (dnr. 3686/2016) gjort bedömningen att antalet nya patienter som skulle kunna vara aktuella för Ibrance i första linjen grovt kan uppskattas till 1 000 patienter. I det ärendet hänvisade TLV till kliniska experter och företaget som båda gjorde bedömningen att antalet potentiella patienter är färre än så. Företagets har uppskattat att antalet patienter som skulle kunna vara aktuella behandling med Ibrance motsvarar cirka [---] patienter i andra behandlingslinjen och [---] patienter i tredje behandlingslinjen. Företaget har räknat med att en andel av dessa patienter kommer att behandlas med Ibrance, vilket redovisas i tabell 10 och 11. TLV bedömer således att den prognosticerade försäljningen som företaget uppskattat kan vara underskattad, även om beräkningarna inte tar hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

Inom ramen för den tidigare ansökan för Ibrance (dnr. 3686/2016) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen angående osäkerheter kring behandlingens längden. Då denna sidoöverenskommelse omfattar all försäljning av Ibrance inom förmånen

har den tillförts även det här ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget. Det innebär att vid ett bifall inkluderas även den indikation som nu är föremål för prövning och medför att osäkerheterna även i detta ärende minskar samt att behandlingskostnaden minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

Företaget bedömer kostnaden per vunnet QALY för kombinationen Ibrance och Faslodex till cirka 540 000 kronor jämfört med Faslodex i monoterapi med indirekta kostnader och med sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Osäkerheterna ligger framför allt i den modellerade överlevnaden.

I TLV:s grundscenario blir kostnaden per QALY mellan 900 000 och 1 000 000 kronor utan indirekta kostnader och med sidoöverenskommelsen. 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 ett förslag om bifall ska vara förknippat med ett uppföljningsvillkor. Detta uppföljningsvillkor gör gällande att företaget ska 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.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV känner inte till några andra länder som presenterat ett hälsoekonomiskt underlag där kombinationsbehandlingen Ibrance och Faslodex utvärderats.

5.2 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.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

6 Regler och praxis

6.1 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.

6.2 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.

6.3 Praxis

Kisqali (dnr. 1781/2017)

I januari 2018 beslutade TLV att Kisqali skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av spridd bröstcancer. Beslutet förenades med villkoret att företaget senast den 30 juni 2019 skulle inkomma med en uppföljning som redovisar hur Kisqali används i klinisk vardag. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög.

Kisqali används i kombination med en aromatashämmare. Studiedata visade att Kisqali i kombination med aromatashämmaren letrozol hade bättre effekt än behandling med enbart letrozol. Osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten var dock hög och det var framförallt osäkert hur Kisqali påverkade den totala överlevnaden hos patienterna.

TLV hade trepartsöverläggningar med företaget och landstingen och en sidoöverenskommelse ingicks mellan landstingen och företaget vilken innehöll en riskdelning som hanterade osäkerheterna kring överlevnadsvinsten. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blev kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 880 000 kr. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

Tagrisso (dnr 1273/2017)

TLV beslutade i september 2017 att Tagrisso skulle ingå i läkemedelsförmånerna, för behandling av icke-småcellig lungcancer. TLV bedömde att en platinumbaserad kemoterapi innehållande pemetrexed utgjorde ett relevant jämförelsealternativ. Svårighetsgraden bedömdes som mycket hög.

Till skillnad från andra lungcancerläkemedel har Tagrisso visats vara aktiv mot cancerceller med T790M-mutationen i EGFR-genen. Studier visade att Tagrisso har bättre effekt när det

gäller att krympa tumörerna hos patienter med T790M-mutation och bromsa sjukdomsförloppet jämfört med kemoterapi.

Även om Tagrisso visade bättre effekt än behandling med kemoterapi i de kliniska studierna, var osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten hög. TLV bedömde bland annat att det fanns osäkerheter kring hur stor behandlingstvinsten var efter progression samt att det var osäkert hur länge patienter skulle behandlas med Tagrisso.

Mot bakgrund av detta har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. En sidoöverenskommelse ingicks mellan landstingen och företaget vilken innehöll en riskdelning som hanterade osäkerheterna gällande behandlingseffekten. Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelse bedömdes kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgå till cirka 910 000- 960 000 kr. TLV bedömde att kostnaden för Tagrisso var rimlig i förhållande till dess effekt och sjukdomens svårighetsgrad.

7 Sammanvägning

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 bröstcancerceller.

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.

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

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomstillståndet som mycket hög då tillståndet leder till en för tidig död.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med fulvestrant är monoterapi med 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. 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 på underliggande data från fas III-studien PALOMA-3 och data från den kliniska studien CONFIRM. Företagets hälsoekonomiska modell innehåller tre olika stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. De viktigaste effektmåtten 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 mest 15 år.

Inom ramen för den tidigare ansökan för Ibrance (dnr. 3686/2016) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen angående osäkerheter kring behandlingens längden. Då denna sidoöverenskommelse omfattar all försäljning av Ibrance inom förmånen har den tillförts även det här ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget. Det innebär att vid ett bifall inkluderas även den indikation som nu är föremål för prövning och medför att

osäkerheterna även i detta ärende minskar samt att behandlingskostnaden minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

Med sidoöverenskommelsen bedömer företaget kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för kombinationen Ibrance och Faslodex till cirka 540 000 kronor jämfört med Faslodex i monoterapi när indirekta kostnader inkluderas. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Osäkerheterna ligger framför allt i den modellerade överlevnaden.

TLV presenterar sitt grundscenario över ett spann mot bakgrund av de föreliggande osäkerheterna kring den överlevnadsvinst som följer av behandling med Ibrance i kombination med Faslodex. TLV har i två scenarier antagit olika förhållanden mellan förlängning av progressionsfri överlevnad och förlängning av totala överlevnad. TLV har även modellerat progressionsfri överlevnad i den hälsoekonomiska modellen med en annan metod än den som företaget antar.

I TLV:s grundscenario vinner patienten i genomsnitt mellan 0,37 och 0,33 kvalitetsjusterade levnadsår. Med sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan 900 000 och 1 000 000 kronor utan indirekta kostnader. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Företaget har även inkommit med en kostnadsjämförelse för Ibrance i kombination med Faslodex och Afinitor i kombination med exemestan. Denna visar att behandling med Ibrance i kombination med Faslodex är förknippat med lägre läkemedelskostnader och totala kostnader för hantering av biverkningar, sjukdomsmonitorering och läkemedelsadministration. Företagets modell vilar på ett underliggande antagande kring att det inte föreligger en skillnad i effekt mellan behandlingarna.

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

TLV bedömer att de stora osäkerheterna kring överlevnadsvinsten som följer av behandling med Ibrance motiverar att ett förslag om bifall ska vara förknippat med ett uppföljningsvillkor. Detta uppföljningsvillkor gör gällande att företaget ska 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.

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.