TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Alunbrig (brigatinib)

Utvärderad indikation

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 2785/2018
Datum för nämndmöte: 2018-12-13
Punkt enligt föredragningslista: 14

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Alunbrig
Aktiv substans	Brigatinib
ATC-kod	L01XE43
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Takeda Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	28 maj 2019
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Alecensa (alectinib)
Antal patienter i Sverige	[---] patienter totalt i andra linjen varav Alunbrig cirka [---] patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[---] kronor (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Alunbrig	180 mg	28 tabletter	46 673,89	47 653,62
Alunbrig	90 mg	7 tabletter	11 634,47	11 913,41
Alunbrig	90 mg	28 tabletter	34 994,08	35 740,22
Alunbrig	30 mg	56 tabletter	23 314,27	23 826,81

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonomer) och Anna Mård (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: 2785/2018

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 begränsning och villkor**

Begränsningstext
Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

Villkorstext
Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

- I Sverige drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer varje år. Lungcancer indelas i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer. Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer. 2-7 procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen på grund av genetiska mutationer i proteinet anaplastiskt lymfomkinas (ALK). Dessa patienter sägs då ha ALK-positiv NSCLC.
- Den aktiva substansen brigatinib är en hämmare av den muterade formen av ALK.
- Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Det innebär att Alunbrig i dagsläget ska användas som andra linjens behandling.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig är Alecensa (alektinib).
- Det kliniska underlaget för Alunbrig bygger på två okontrollerade fas 2-studier som utvärderat effekten av Alunbrig på graden samt varaktigheten av tumörrespons. Även mediantiderna för progressionsfri, samt total överlevnad har dokumenterats.
- Då det saknas direktjämförande studier mellan Alunbrig och Alecensa har företaget genomfört en indirekt jämförelse mellan alternativen. Dessa tyder på jämförbar effekt avseende effektmåtten objektiv tumörrespons (ORR), varaktigheten av tumörrespons (DOR) och överlevnad (OS) i en del analyser men bättre effekt av brigatinib avseende effektmåtten ORR, progressionsfri överlevnad (PFS) och OS i andra analyser.
- Utifrån föreliggande dokumentation bedömer TLV att behandlingseffekterna av Alunbrig och Alecensa är jämförbara för patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare har behandlats med Xalkori (krizotinib).
- Den dagliga läkemedelskostnaden i rekommenderad standarddosering vid ansökt AUP för behandling med Alunbrig uppgår till 1 702 kronor. Läkemedelskostnaden per månad ligger strax under 50 000 kronor.
- Läkemedelskostnaden vid ansökt AUP för Alunbrig är samma som Alecensa.
- Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med nuvarande indikation då företaget endast har kommit in med underlag för denna användning samt studier av användning i tidigare behandlingslinje pågår. Godkännande för användning i tidigare behandlingslinje är därmed att vänta.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att Alunbrig uppfyller villkoren 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmånerna m.m. (förmånslagen) för att ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning till indikation.

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag 1
1.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer 1
1.2 Läkemedlet 1
1.3 Behandling och svårighetsgrad 2
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 2
2 Hälsoekonomi 7
2.1 Kostnader och resursutnyttjande 7
2.2 Budgetpåverkan 8
3 Subvention och prisnivåer i andra länder 8
3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 8
3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 8
4 Regler och praxis 9
4.1 Den etiska plattformen 9
4.2 Författningstext m.m. 9
4.3 Praxis 9
5 Sammanvägning 10
Bilagor 12
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 12

1 Medicinskt underlag

1.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella Vårdprogrammet 2018[1].

Varje år drabbas cirka 3800 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av all lungcancer. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Enligt Socialstyrelsen[2] har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) redan vid diagnos och går då i många fall inte att bota. De drabbas ofta av svår smärta, hosta, andnöd och ångest. Ungefär 75 procent av personer med lungcancer i dessa stadier dör inom ett år.

Cirka 2-7 procent av patienterna med NSCLC har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4[3] och ALK[4]). Muterat ALK leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att växa och dela sig på ett okontrollerat sätt. ALK-mutation som orsak till lungcancer är vanligare hos yngre individer, icke-rökare, personer som röker av mindre omfattning och patienter med lungcancer av typen adenokarcinom.

Hjärnmetastaser är vanliga vid ALK-positiv NSCLC och kan förekomma hos cirka 30 procent av patienterna redan vid diagnostillfället. Frekvensen kan öka upp till 70 procent hos patienter som progredierar trots behandling med ALK-hämmare i första linjen.

1.2 Läkemedlet

Alunbrig innehåller den aktiva substansen brigatinib. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa i november 2018 inom ramen för centralt godkännande procedur.

1.2.1 Indikation

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen brigatinib är en tyrosinkinashämmare riktad mot den muterade formen av ALK. När ALK-aktiviteten hämmas kan cancerns tillväxt och spridning minska. Brigatinib uppvisar effekt mot muterade former av ALK-enzymet, inklusive vissa mutationer som är ansvariga för resistens mot krizotinib.

1.2.3 Dosering/administrering

ALK-positiv NSCLC-status ska ha konstaterats innan Alunbrig sätts in.

Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första sju dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras.

---

[1] Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21
[2] http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforlungcancervard/centralarekommendationer/palliativbehandlingochomvardnad
[3] EML4= Echinoderm microtubule-associated proteinlike 4
[4] ALK= anaplastiskt lymfomkinas

Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt på basis av individuell säkerhet och tolerabilitet. Dosjusteringar för Alunbrig sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosminskning av Alunbrig

Dos	Dosminskning		
	Första dosminskningssteg	Andra dosminskningssteg	Tredje dosminskningssteg
90 mg en gång dagligen (de första 7 dagarna)	minska till 60 mg en gång dagligen	sätt ut permanent	ej relevant
180 mg en gång dagligen	minska till 120 mg en gång dagligen	minska till 90 mg en gång dagligen	minska till 60 mg en gång dagligen

Alunbrig ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar dosen 60 mg en gång dagligen.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt de svenska riktlinjerna[5] ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. De tillgängliga ALK-hämmarna på den svenska marknaden är Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib).

Hos patienter med tumörprogression under behandling med krizotinib bör man överväga behandlingsskifte till ceritinib eller alektinib. Hos patienter med behandlingssvikt på ceritinib eller alektinib är behandlingsvalet inte lika givet, här kan övergång till konventionell cytostatikabehandling vara ett alternativ.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att det mest relevanta jämförelsealternativet till Alunbrig är Alecensa eftersom denna produkt har samma indikation som Alunbrig och är det alternativ som senast genomgått en utvärdering av TLV och bedömdes då vara kostnadseffektiv gentemot Zykadia.

TLV:s bedömning: Zykadia (ceritinib), Alecensa (alektinib) och Alunbrig (brigatinib) är godkända alternativ för behandling av patienter som tidigare behandlats med Xalkori. TLV bedömer att relevant alternativet till Alunbrig är att behandla med Alecensa då TLV i tidigare beslut[6] har bedömt att kostnaden för användningen av Alecensa för denna patientgrupp är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen i jämförelse med Zykadia och underlaget i det ärendet antydde att Alecensa har något bättre effekt än Zykadia.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av brigatinib har utvärderats i två öppna och okontrollerade studier, en dosfinnande fas 1/2-studie (studie 101), samt en pivotal fas 2-studie (ALTA) som låg till grund för Alunbrigs marknadsföringsgodkännande.

[5] Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21
[6] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2017-12-04-alecensa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html

Det saknas direkt jämförande studier där brigatinib jämförs mot ceritinib eller alektinib.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Studie-populaion	Utfall
Studie 101	Fas 1/2, öppen, okontrollerad, genomförd endast i USA och Spanien	n=25	ORR 80% DOR 26,1 månader PFS 16,3 månader OS 29,5 månader
ALTA	Fas 2, öppen, okontrollerad, multicenterstudie	n=112*	ORR 56% DOR 13,8 månader PFS 15,6 månader OS 34,1 månader Intrakraniell ORR 67% Intrakraniell DOR 16,6 månader Intrakraniell PFS 18,4 månader

*Totalt 222 patienter inkluderades i studien varav 112 patienter erhöll standarddoseringen av brigatinib

Studie 101[7]

Metod

Studie 101 var en öppen, icke-randomiserad och okontrollerad dosfinnande studie som pågick i USA och Spanien. Totalt inkluderades 71 patienter[8] med ALK-positiv avancerad NSCLC[9] som progredierat på tidigare behandling med krizotinib. Endast 25 patienter erhöll behandling med standarddoseringen av läkemedlet (90 mg en gång dagligen de första sju dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen). Medianåldern var 54 år och totalt 49 procent av patienterna var kvinnor. 98 procent befann sig i ECOG performance status[10] 0-1 och 72 procent hade tidigare behandlats med minst en kemoterapibehandling. Median uppföljningstiden var 17,0 månader.

Primärt effektmått i studiens fas 2-del var objektiv responsfrekvens[11] (ORR). Sekundära effektmått var responsens varaktighet (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

Resultat

Bland patienter som behandlades med den godkända dosen av brigatinib var ORR 80 procent (95% KI 59-93). Kaplan–Meier estimatet för DOR var 26,1 månader, median-PFS var 16,3 månader (95% KI 9,2-28,1) och median-OS var 29,5 månader (95% KI ej rapporterat).

ALTA[12]

Metod

Den pivotala[13] ALTA-studien är en pågående öppen och okontrollerad multicenterstudie. De 222 inkluderade patienterna med lokalt avancerad eller metastaserad ALK-positiv NSCLC har randomiserats till att antingen få behandling med brigatinib 90 mg dagligen (112 patienter) eller brigatinib i standarddoseringen 90 mg en gång dagligen de första sju dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen (110 patienter). Studien saknar statistisk styrka för att jämföra de två undersökta doserna med varandra.

[7] Gettinger S N et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1683–96
[8] Även andra cancerformer ingick i studien.
[9] Patienter för vilka möjlighet till kurativ behandling inte fanns.
[10] Skala från 0 – 5 över individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.
[11] Anger summan av andelen patienter som uppvisar partiell eller fullständig tumörrespons enligt s.k. RECIST 1,1 kriterier
[12] Kim D-W et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498
[13] Huvudstudie som läkemedlets marknadsföringsgodkännande baseras på.

Medianåldern var 54 år, 57 procent var kvinnor och 93 procent befann sig i ECOG performance status 0-1. 60 procent av patienterna hade aldrig rökt och 98 procent befann sig i stadium IV sjukdom (metastaserad sjukdom). De vanligaste lokalisationerna för metastaser utanför bröstkorgen var hjärnan med 69 procent (av vilka 62 procent tidigare fått strålbehandling mot hjärnan), skelettet med 39 procent och levern med 26 procent. Alla de inkluderade patienterna hade tidigare behandlats med krizotinib med fullständig eller partiell respons hos 65 procent. 74 procent hade även behandlats med kemoterapi tidigare.

Median uppföljningstiden vid tidpunkten för grundpublikationen från Kim et al var 8,3 månader. I den senaste dataanalysen från september 2017 var däremot median uppföljningstiden 24,3 månader för patienter behandlade med den godkända doseringen. De nedan angivna resultateten härrör från den senaste dataanalysen och viss diskrepans kan därför förekomma från grundpublikationen.

Primärt effektmått i studien var objektiv responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått var responsens varaktighet (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS), intrakraniell ORR och intrakraniell DOR (grad av respons på hjärnmetastaser).

Resultat

Tabell 2. Effektresultat från ALTA-studien enligt INV[a] och IRC[b]

	INV	**IRC**
ORR, % (95% KI)	56 (45-67)	56 (45-67)
DOR, månader i median (95% KI)	13,8 (10,2-19,3)	15,7 (12,8-21,8)
PFS, månader i median (95% KI)	15,6 (11,1-21,0)	16,7 (11,6-21,4)
OS, månader i median (95% KI)	34,1 (27,7-ej uppskattningar)	
Intrakraniell ORR*, % (95% KI)	67 (41-87)	67 (41-87)
Intrakraniell DOR*, månader i median (95% KI)	-	16,6 (3,7- ej uppskattningar)
Intrakraniell PFS**, månader i median (95% KI)	-	18,4 (12,6-23,9)

a Prövarbedömt b Bedömt av oberoende kommitté * Gäller patienter med mätbara hjärnmetastaser vid baslinjen
** Gäller patienter med både mätbara och icke-mätbara hjärnmetastaser vid baslinjen.

Biverkningar enligt produktresumén och CHMP assessment report[14]

Medianexponeringstiden för Alunbrig i ALTA-studien har hittills varit 17,2 månader. Enligt CHPM påminner biverkningsprofilen för Alunbrig om biverkningsprofilen för övriga ALK-hämmare med undantag för allvarliga pulmonella biverkningar. De flesta av Alunbrigs biverkningar är hanterbara enligt CHMP men biverkningar från mag-tarmkanalen, trötthet och perifer neuropati kan antas påverka livskvaliteten negativt. 11,6 procent av patienterna i ALTA-studien fick avbryta behandlingen på grund av biverkningar.

Biverkan som förefaller vara unik för Alunbrig är ökad risk för allvarliga pulmonella biverkningar som i regel inträffar under de första 7 dagarna efter insatt behandling. I ALTA-studien fick 6,4 procent av patienterna pulmonella biverkningar av någon grad, såsom interstitiell lungsjukdom[15], pneumonit[16], pneumoni[17] och dyspné (andnöd), tidigt under behandlingen.

EMA bedömer att biverkningarna av Alunbrig är hanterbara i klinisk praxis genom ökad uppmärksamhet/försiktighet särskilt under behandlingens initiala period.

[14] CHMP assessment report. Alunbrig. Procedure No. EMEA/H/C/004248/0000
[15] Lunginflammation med talrika små inflammationshärdar i lungornas lösa bindväv
[16] Lunginflammation orsakad av andra faktorer än bakterier/virus. Utlösande faktorer kan t.ex. vara läkemedel, kemiska ämnen eller andra autoimmuna sjukdomar
[17] Lunginflammation orsakad av bakterier/virus

TLV:s bedömning: På samma sätt som Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib) bygger godkännandet av även Alunbrig (brigatinib), som andra linjens behandling vid ALK-positiv NSCLC, på okontrollerade studier. Detta försvårar tolkningen av effektdata på PFS och OS. Fördelaktig effekt på objektiv responsfrekvens samt tumörresponsens varaktighet stödjer dock klinisk relevant effekt av brigatinib. Effekten på hjärnmetastaser är särskilt relevant.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier för brigatinib mot alektinib. Företaget har därför gjort ett antal indirekta jämförelser i syfte att jämföra den relativa effekten av produkterna. De indirekta jämförelserna omfattar naiva jämförelser, matchade och justerade indirekta jämförelser (MAIC) samt nätverksmetaanalys (NMA). Då resultaten av dessa indirekta jämförelser är i stort sätt samstämmiga beskrivs nedan endast resultatet av MAIC.

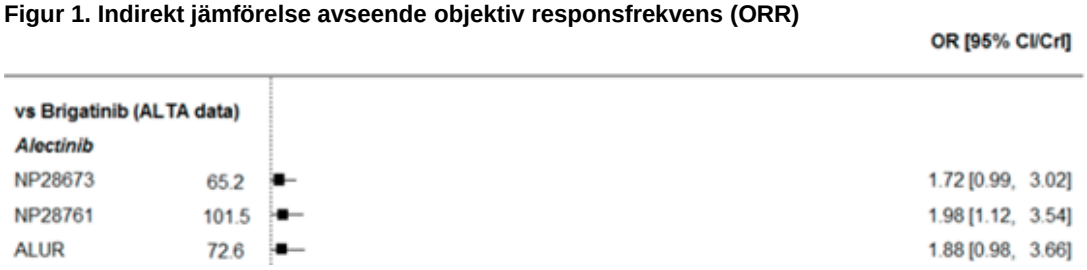
Effekten av alektinib hos patienter med ALK-positiv har dokumenterats dels i två okontrollerade fas 2-studier (NP28673[18] och NP28 761[19]) och dels i en fas 3-studie (ALUR[20]) mot kemoterapi som kontroll. Indirekta jämförelser görs mellan var och en av alektinib-studierna med ALTA-studien enbart samt med hopslagna data från både ALTA-studien och Studie 101. Nedan återges resultatet av endast jämförelserna mot ALTA-studien.

En indirekt jämförelse mellan studierna kräver att materialen justeras avseende olikheter i förekomsten av prognostiska faktorer. Tillsammans med sina kliniska experter har företaget identifierat följande relevanta prognostiska faktorer:

- ECOG performance status
- Rökning
- Krizotinib som sista behandling (före behandling med alektinib respektive brigatinib)
- Ålder
- Kön
- Bästa respons på tidigare behandling med krizotinib
- Tidigare kemoterapi
- Förekomst av hjärnmetastaser
- Antalet tidigare genomgångna cancerbehandlingar

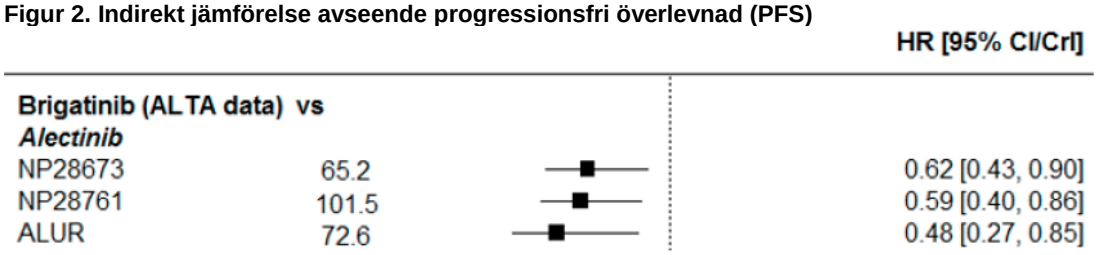
Figurerna 1-3 visar resultaten av de indirekta jämförelserna enligt MAIC på effektmåtten ORR, PFS och OS.

Figur 1. Indirekt jämförelse avseende objektiv responsfrekvens (ORR)

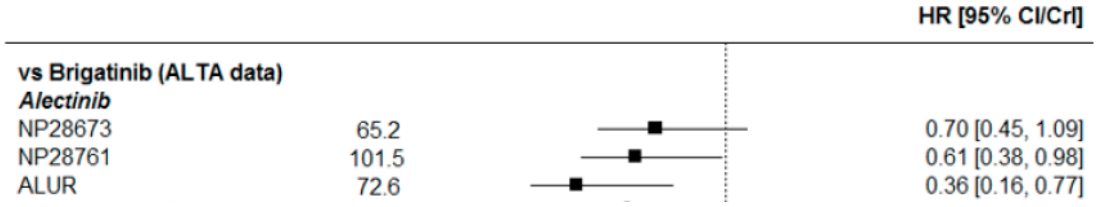


[18] Ou, S.H., et al., Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol, 2016. 34(7): p. 661-8.
[19] Shaw, A.T., et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncology, 2016. 17(2): p. 234-42.
[20] Novello S et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Annals of Oncology 29: 1409–1416, 2018

Figur 2. Indirekt jämförelse avseende progressionsfri överlevnad (PFS)



Figur 3. Indirekt jämförelse avseende total överlevnad (OS)



Företaget presenterar inga indirekta jämförelser avseende effektmåttet DOR. I CHMP assessment report[21] presenteras dock data över indirekt jämförelse mellan ALTA och NP28673-studien avseende DOR. Efter matchning visar den indirekta jämförelsen hasardkvoten 0,95 (95% KI 0,52–1,73), vilket antyder jämförbar effekt mellan alternativen på detta effektmått.

Sammantaget visar de indirekta jämförelserna jämförbar effekt mellan brigatinib och alektinib avseende ORR mot studierna NP28673 och ALUR samt avseende OS mot NP28673-studien. Jämförelserna visar bättre effekt av brigatinib avseende ORR mot NP28761-studien, avseende PFS mot alla alektinibs studier och slutligen avseende OS mot studierna NP28761 och ALUR. Effekten på DOR är jämförbar mellan alternativen.

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med osäkerheter. Justeringarna av patientmaterialen görs på kända prognostiska faktorer. Resultaten kan däremot påverkas av okända prognostiska faktorer om dessa inte skulle vara slumpmässigt fördelade i de olika studiematerialen. Utifrån föreliggande dokumentation bedömer TLV att behandlingseffekterna av brigatinib och alektinib är jämförbara.

[21] CHMP assessment report. Alunbrig. Procedure No. EMEA/H/C/004248/0000

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en prisjämförelse där kostnaden för Alunbrig jämförs med kostnaden för Alecensa.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Alecensa är ett relevant jämförelsealternativ. Effekten av behandling med Alunbrig bedöms vara jämförbar med behandling med Alecensa för patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare har behandlats med Xalkori (krizotinib).

I TLV:s tidigare bedömning uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Alecensa jämfört med Zykadia uppgå till mellan 760 000 – 840 000 kronor.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget har ansökt om fyra olika förpackningsstorlekar med tre olika styrkor. Alunbrig har en initial behandlingsfas på 7 dagar där den dagliga dosen är 90 milligram en gång om dagen. Denna dos titreras efter dessa 7 dagar upp till 180 milligram en gång dagligen. Förpackningsstorlekarna 7 kapslar och 28 kapslar måste därför kombineras fram tills dess att företaget lanserar sin kombinationsförpackning. Företaget har inkluderat en förpackning med lägre styrka (30 milligram) för patienter som behöver göra någon typ av dosjustering.

Den dagliga läkemedelskostnaden för Alunbrig vid ansökt AUP är 1 702 kronor vid rekommenderad standarddos. Vid ansökt AUP är kostnaden per tablett för 7 tabletter (90 milligram) och 28 tabletter (180 milligram) samma.

Tabell 5. Företagets ansökta AUP

Storlek/ tabletter	Styrka/ mg	AIP	AUP	AUP/enhet
56	30	23 314	23 827	425
7	90	11 634	11 913	1 702
28	90	34 994	35 740	1 276
28	180	46 674	47 654	1 702

Företagets jämförelsealternativ Alecensa har en rekommenderad standarddos på 600 milligram två gånger dagligen. Alecensa säljs i styrkan 150 milligram. Fastställt AUP för Alecensa är 47 656 kronor för en förpackning på 224 kapslar. Det finns även en förpackningsstorlek på 240 kapslar med ett fastställt AUP på 51 057 kronor. Enligt FASS tillhandahålls dock inte förpackningen på 240 kapslar vilket gör att TLV enbart fokuserar på förpackningsstorleken på 224 kapslar.

Den dagliga läkemedelskostnaden i rekommenderad standarddos för Alecensa uppgår således till 1 702 kronor, vilket är samma som läkemedelskostnaden för Alunbrig. Månadskostnaden ligger strax under 50 000 kronor.

Scenarioanalys: Dosreducering

I särskilda fall kan det vara nödvändigt att göra en dosreducering. Vid behandling med Alunbrig kan tre dosreduceringar göras (se tabell 1). Vid behandling med Alecensa kan två dosreduceringar göras (900 milligram per dag samt 600 milligram per dag). Läkemedelskostnaden för de olika dosreduceringarna skiljer sig mellan de två behandlingarna.

Tabell 6. Daglig kostnad vid dosreducering

Alunbrig		
	Dos	AUP/dos
Standard	180 mg	1 702
Reducering 1	120 mg	1 702
Reducering 2	90 mg	1 276
Reducering 3	60 mg	851
Alecensa		
	Dos	AUP/dos
Standard	1 200 mg	1 702
Reducering 1	900 mg	1 276
Reducering 2	600 mg	851

Vid en uträkning av genomsnittlig dos finner TLV att läkemedelskostnaden per dag är ungefär 1 600 kronor för båda behandlingarna. Denna beräkning är baserad på en naiv jämförelse, där studierna jämförs utan att justera för skillnader i till exempel patientkaraktäristika, och bör således tolkas med försiktighet. Resultatet antyder dock att kostnadsskillnaderna vid dosreducering inte har någon signifikant inverkan på prisjämförelsen. Det bör även noteras att en dosreducering primärt är en temporär åtgärd tills dess att patienten kan återgå till rekommenderad dos. En kortare dosreducering har således en liten påverkan på läkemedelskostnaden som helhet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets ansökta AUP är rimligt i förhållande till Alecensas fastställda AUP.

2.1.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i prisjämförelsen bedöms vara låg. Det finns viss osäkerhet kring andelen patienter som behöver en dosreducering, vilket kan komma att påverka den genomsnittliga läkemedelskostnaden. På grund av att dosreduceringar generellt sker under kortare perioder är det dock osannolikt att det kommer att påverka läkemedelskostnaden i någon större uträckning över längre tidshorisonter.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget beräknar att cirka [---] - [---] patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare har behandlats med Xalkori kommer att behandlas med Alunbrig. Detta motsvarar enligt företaget en försäljning på cirka [---] kronor årligen.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I en preliminär rapport har National Institute for Health and Care Excellence (NICE) England beslutat att inte rekommendera Alunbrig. NICE:s beslut är baserat på en hälsoekonomisk utvärdering där Zykadia är jämförelsealternativet. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår beräknas uppgå till över £50 000.

3.2 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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Företaget uppger att det i dagsläget inte finns några sådana uppgifter.

4 Regler och praxis

4.1 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.

4.2 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.

4.3 Praxis

Alecensa (dnr 93/2017)
I november 2017 beslutade TLV om begränsad subvention för Alecensa. Enligt begränsningen skulle Alecensa endast subventioneras för monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Subventionen förenades med villkoret att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om begränsningen.

TLV bedömde svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet medförde ett stort fysiskt och psykiskt lidande, är obotligt och leder till förtida död. TLV ansåg att Zykadia var relevant jämförelsealternativ, eftersom Zykadia hade samma indikation som Alecensa. Eftersom det fanns en sidoöverenskommelse med en sekretessbelagt återbäringsnivå, som reducerar kostnaderna för Zykadia, användes det gemensamma jämförelsealternativet kemoterapi för att uppskatta kostnadseffektiviteten mellan Alecensa och Zykadia.

I studien ALUR där Alecensa jämfördes mot kemoterapi påvisades statistisk signifikans för progressionsfri överlevnad till Alecensas fördel. För patienter som behandlades med Alecensa dröjde det cirka 9,6 månader innan cancern förvärrades, jämfört med 1,4 månader för patienter som behandlades med kemoterapi. Däremot kunde inte statistisk signifikans påvisas för total överlevnad (OS), vilket ansågs kunna förklaras av att det var relativt få händelser i analysen av OS samt att patienter i kemoterapigruppen tilläts korsa över till behandling med

Alecensa. TLV bedömde att den stora andelen som korsade över från behandling med kemoterapi till att behandlas med Alecensa, utan att detta justerades för, medför att den relativa effekten på total överlevnad mellan Alecensa och kemoterapi med stor sannolikhet underskattades.

Det kliniska underlaget indikerade även att Alecensa har en tydlig effekt på metastaser i det centrala nervsystemet (CNS-metastaser) jämfört med kemoterapi. TLV ansåg det som rimligt att anta en försämrad livskvalitet som följd av CNS-metastaser, både med avseende på sjukdomstillståndet och sett till den behandling som följer. TLV instämde även med företaget vad gällde resonemanget gällande ökade kostnader vid utveckling av CNS-metastaser, men det var svårt att validera storleken av dessa kostnader.

Antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgick till 0,46 och kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår beräknas i företagets grundscenario till cirka 900 000 kronor, jämfört med kemoterapi. Utifrån TLV:s analyser, samt företagets grundscenario, identifierades en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår inom spannet 280 000 – 900 000 kronor. En stor andel av TLV:s analyser befann sig i den lägre delen av intervallet, men det bedömdes vara svårt att uttala sig om hur långt under 900 000 kronor den faktiska kostnaden var. Osäkerheten i resultaten från den hälsoekonomiska modellen bedömdes vara medelhög. Osäkerheterna berodde främst på företagets jämförelse av total överlevnad, vilket ansågs innebära svårigheter att validera den relativa effektskillnaden mellan Alecensa och kemoterapi. TLV fann företagets grundscenario i sin helhet som konservativt.

I TLV:s beslut för Zykadia (dnr 2250/2015) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zykadia mot kemoterapi till mellan 480 000 och 940 000 kronor.

Det fanns en svårighet att jämföra effekten mellan Alecensa och Zykadia eftersom baslinjekarakteristika i respektive studie skiljde sig åt. Resultaten av en analys mellan Alecensa och Zykadia antydde dock att Alecensa var mer effektivt än Zykadia och kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 och 840 000 kronor. Denna analys omfattas av en högre osäkerhet än jämförelsen gentemot kemoterapi.

TLV bedömde sammantaget kostnaden för Alecensa som rimlig i förhållande till den visade nyttan.

5 Sammanvägning

Varje år drabbas cirka 3800 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av all lungcancer. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Cirka 2-7 procent av patienterna med NSCLC har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4 och ALK). Muterat ALK leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att växa och dela sig på ett okontrollerat sätt. ALK-mutation som orsak till lungcancer är vanligare hos yngre individer, icke-rökare, personer som röker av mindre omfattning och patienter med lungcancer av typen adenokarcinom.

Den aktiva substansen i Alunbrig, brigatinib, är en tyrosinkinashämmare riktad mot den muterade formen av ALK. När ALK-aktiviteten hämmas kan cancerns tillväxt och spridning minska. Brigatinib uppvisar effekt mot muterade former av ALK-enzymet, inklusive vissa mutationer som är ansvariga för resistens mot krizotinib. Alunbrig fick marknadsgodkännande i Europa i november 2018.

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen.

Enligt de svenska riktlinjerna ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. De tillgängliga ALK-hämmarna på den svenska marknaden är Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib). Hos patienter med tumörprogression under behandling med krizotinib bör man överväga behandlingsskifte till ceritinib eller alektinib.

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död.

TLV bedömer att det mest relevanta alternativet till Alunbrig är att behandla med Alecensa hos patienter som tidigare behandlats med Xalkori. TLV har i tidigare beslut bedömt att kostnaden för användningen av Alecensa för denna patientgrupp är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen i jämförelse med Zykadia.

Effekten och säkerheten av brigatinib har undersökts i två okontrollerade fas 2-studier. Effektdata från den större ALTA-studien visar en objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR) på 56 procent respektive 13,8 månader i median. Progressionsfri- samt total överlevnad i median var 15,6 respektive 34,1 månader. Hos patienter med hjärnmetastaser var intrakraniell ORR 67 procent och intrakraniell PFS 18,4 månader i median.

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Alunbrig och Alecensa har företaget kommit in med indirekta jämförelser mellan Alunbrig och Alecensa. Dessa tyder på jämförbar effekt avseende effektmåtten ORR, DOR och OS i en del analyser men bättre effekt av brigatinib avseende effektmåtten ORR, PFS och OS i andra analyser.

Indirekta jämförelser av okontrollerade studier alltid är behäftade med osäkerheter, men TLV bedömer att det finns stöd för att behandlingseffekterna av brigatinib och alektinib hos patienter med ALK-positiv icke-småcellig lungcancer som tidigare har behandlats med krizotinib är jämförbara.

Den dagliga läkemedelskostnaden i rekommenderad standarddos vid ansökt AUP för Alunbrig uppgår till 1 702 kronor. Detta är samma som läkemedelskostnaden för Alecensa.

Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med nuvarande indikation då företaget endast har kommit in med underlag för denna användning samt studier av användning i tidigare behandlingslinje pågår. Godkännande för användning i tidigare behandlingslinje är därmed att vänta.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att Alunbrig uppfyller villkoren 15 § förmånslagen för att ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. Ansökan föreslås därför bifallas med ovan angivna begränsning och villkor.

Bilagor

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

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.