

Datum
2017-06-15Vår beteckning
3686/2016**SÖKANDE**Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10
190 91 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-07-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

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

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling i kombination med en aromatashämmare.

Villkor

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

ANSÖKAN

Företaget har ansökt om att läkemedlet Ibrance, kapsel ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. Enligt uppgift från Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret var det cirka 8 000 nya patienter som diagnosticerades med bröstcancer under 2015.

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 eller i kombination med fulvestrant för kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en GnRH-analog (benämns även LHRH-agonist). Företaget har uppgett att ansökan gäller kombinationsbehandling med en aromatashämmare.

Rekommenderad dos av Ibrance är 125 mg en gång om dagen under 21 dagar i sträck, följt av ett uppehåll på sju dagar för att avsluta en 28-dagars behandlingscykel. Vid samtidig administrering med Ibrance är den rekommenderade dosen av aromatashämmaren letrozol 2,5 mg peroralt en gång dagligen under hela cykeln om 28 dagar.

Enligt aktuellt vårdprogram för bröstcancer från 2014 rekommenderas i första hand behandling med aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) vid återfall av hormonreceptorpositiv bröstcancer för postmenopausala kvinnor.

Studiedata från fas III-studien PALOMA-2 visar att kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) på cirka tio månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. Median-PFS enligt prövarens bedömning för patienterna i armen som fick palbociklib plus letrozol var 24,8 månader och 14,5 månader för patienterna i armen som fick placebo plus letrozol, HR=0,576 (95 % KI: 0,46-0,72). Data över total överlevnad (OS) finns endast i form av omogen data från fas II-studien PALOMA-1.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi.

Företagets hälsoekonomiska modell innehåller tre olika stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. PFS-data kommer från fas III-studien PALOMA-2 och OS-data kommer från fas II-studien PALOMA-1. Dessa effektmått har extrapolerats med parametriska överlevnadskurvor för att sträcka sig över modellens tidshorisont. Modellens tidshorisont är patientens livstid eller som mest [—] år.

Företaget framhåller att tillgänglig OS-data underskattar den förväntade OS-vinsten som följer av behandling med Ibrance i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi. Företaget har därför i sitt grundscenario inkluderat en justering av modellerad OS-data, som innebär att [-----]. Företaget har meddelat TLV att OS-data kommer att finnas tillgängligt för PALOMA-2 år [-----].

Företaget har även extrapolerat kurvor som visar hur patienter behandlas över tid med data från PALOMA-2. Dessa används för att ta fram kostnader för behandling med Ibrance i kombination med letrozol och letrozol i monoterapi. Företaget använder dosintensiteter som uppmättes i PALOMA-2. Detta innebär att lägre doseringar används i kostnadsberäkningarna än de som rekommenderas i SPC. [-----

-----]. Företaget har anfört att behandlingens längden i modellen överskattas om behandlingens längden tillåts följa de extrapolerade kurvorna över hela modellens tidshorisont.

Livskvalitetsvikter för när patienterna är progressionsfria och för efterföljande behandlingslinjer två till fyra inom stadiet progredierad sjukdom hämtas från PALOMA-2. Därefter används livskvalitetsvikter från en tidigare publicerad studie¹.

I företagets grundscenario beräknas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor med indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd som har tillförts ärendet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader

¹ Lloyd et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(6): 683-690.

och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

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

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

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

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomstillståndet som mycket hög. Tillståndet saknar bot och leder till en för tidig död. Målet med behandlingen är att fördröja tiden till progression, öka livskvaliteten och förlänga livet.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med en aromatashämmare är ingen tilläggsbehandling till en aromatashämmare (anastrozol eller letrozol).

Studiedata från fas III-studien PALOMA-2 visar att kombinationsbehandling med palbociklib och aromatashämmaren letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på cirka tio månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. TLV finner detta som en kliniskt relevant skillnad. Data över total överlevnad finns däremot endast i form av omogna data från fas II-studien PALOMA-1. Denna data är förknippad med hög osäkerhet. TLV bedömer även att det finns en osäkerhet kring behandlingens längd.

I TLV:s grundscenario inkluderas inte företagets justering av extrapolerad OS-data. TLV har dessutom justerat de extrapolerade överlevnadskurvorna för total överlevnad så att sannolikheten att avlida blir lika stor i båda behandlingsarmarna efter sex år från behandlingsstart. TLV anser att det, i brist på data, förefaller rimligt att överlevnadseffekten avtar och att sannolikheten att avlida blir densamma i båda armarna i modellen efter ett antal år.

TLV har använt samma livskvalitetsvikter för de båda behandlingsarmarna när patienter är progressionsfria. TLV antar vidare i sitt grundscenario att behandlingens längd är i enlighet med företagets extrapolering av tillgänglig data från PALOMA-2.

Det föreligger stora osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten, vilket främst beror på osäkerheter kring överlevnadsvinst samt behandlingens längd. Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd som tillförts ärendet.

3686/2016

TLV:s analyser utan sidoöverenskommelsen och med hänsyn till rådande osäkerheter visar på en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingskosten minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 890 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Den faktiska behandlingens längd kommer att följas upp i samband med landstingens uppföljning av sidoöverenskommelsen. TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention om förutsättningarna förändras.

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

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Den ingångna sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 juli 2017, varför det nu aktuella beslutet ska börja gälla först den 1 juli 2017. Den sidoöverenskommelse som tecknats av parterna inom ramen för TLV:s utredning av ärendet gäller i tre år.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av den medicinska utredaren Lisa Landerholm och hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomerna Stefan Odeberg och Ida Ahlberg samt juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Staffan Bengtsson

Lisa Landerholm

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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