

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 en aromatashämmare.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Ibrance
Aktiv substans	Palbociklib
ATC-kod	L01XE33
Beredningsform	Kapsel (hård)
Företag	Pfizer Innovations
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2017-06-20
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 en aromatashämmare är ingen tilläggsbehandling till en aromatashämmare (anastrozol eller letrozol).
Antal patienter i Sverige	Cirka 8 000 patienter drabbas av bröstcancer årligen. Varav cirka 77 % är hormonreceptorpositiv HER2-. Cirka 20-25 % av patienterna drabbas av återfall. Företaget uppskattar antalet nya patienter per år till cirka [---] vid fullskalig försäljning.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[---] miljoner kronor (AIP)

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: Lisa Landerholm (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (hälsoekonom), Stefan Odeberg (hälsoekonom), Katarina Zackrisson Persson (jurist) och Ida Ahlberg (hälsoekonom)

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.

Kliniska experter: Zakaria Einbeigi överläkare och Niklas Loman överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3686/2016

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

Förslaget till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsning

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.

- Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor.
- 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. Ansökan avser behandling i kombination med en aromatashämmare.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance i kombination med en aromatashämmare är ingen tilläggsbehandling till en aromatashämmare.
- Studiedata från fas III-studien PALOMA-2 visar att kombinationsbehandling med Ibrance och aromatashämmaren letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på cirka 10 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi.
- Data över total överlevnad finns endast i form av omogen data från fas II-studien PALOMA-1. Denna data är förknippad med hög osäkerhet och tyder på en svag trend till förbättrad överlevnad.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga. Osäkerheterna ligger framförallt i den modellerade överlevnaden samt i behandlingens längd.
- Läkemedelskostnaden för Ibrance är cirka 33 800 kronor (AUP) per månad med ansökt pris.
- För att hantera rådande osäkerheter har landstingen och företaget kommit överens om en sidoöverenskommelse som har tillförts ärendet. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad.
- Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per QALY är cirka 890 000 kronor utan indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.
- Förutsatt riskdelningen i sidoöverenskommelsen som företaget och landstingen avser att ingå bedömer TLV med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen att Ibrance uppfyller villkoren 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmånerna m.m. (förmånslagen) för att ingå i läkemedelsförmånerna med ovan föreslagna begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med ovan angivna begränsning och villkor.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Bröstcancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.2	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Effektmått	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	21
3	Resultat	24
3.1	Företagets grundscenario.....	24
3.2	TLV:s grundscenario	25
3.3	Budgetpåverkan.....	27
3.4	Samlad bedömning av resultaten	28
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	28
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	28
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	28
5	Regler och praxis.....	29
5.1	Den etiska plattformen	29
5.2	Författningstext m.m.	29
5.3	Praxis.....	29
6	Sammanvägning.....	31
	Bilagor	33
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	33

1 Medicinskt underlag

1.1 Bröstcancer

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 8 022 nya patienter som diagnosticerades med bröstcancer under 2015¹. Sjukligheten bland män är låg, 59 fall bland män registrerades. År 2011 fanns det 94 406 kvinnor som tidigare fått diagnosen och som fortfarande var i livet².

Incidensen av bröstcancer ökar, vilket delvis beror på den screening som utförs. Den genomsnittliga årliga ökningstakten för invasiv bröstcancer har varit 1,4 procent under de senaste tjugo åren enligt Socialstyrelsens redovisning av cancerincidens 2011. Om insjuknande över tid studeras uppdelat på olika åldersgrupper så har 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 dessa är 35 procent > 70 år vid diagnos, och 20 procent är > 75 år. Andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder, men den bröstcancerspecifika överlevnaden är lägre hos äldre.

Den relativa 5-års-överlevnaden i bröstcancer utan primär fjärrmetastasering är mycket god i Sverige, 91 procent enligt Årsrapport 2015 från det nationella bröstcancerregistret³. Av de kvinnor som har haft bröstcancer får dock en andel återfall, 20–25 procent enligt Nationella riktlinjer från Socialstyrelsen⁴. 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 år.

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 sjukdom⁵. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmetoder vara en icke-kurabel sjukdom. Dödligheten har dock sedan början av 80-talet minskat från cirka 30 per 100 000 kvinnor och år till cirka 20 per 100 000 år 2012.

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

¹ Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf

² Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostcancer.pdf>

³ Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_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>

⁵ Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostcancer.pdf>

leder till tumörtillväxt. Många av dessa patienter 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 med bäst prognos ER/PgR-positiva och HER2-negativa bröstcancer utgjorde 77 procent av alla nya fall år 2015⁶. Den HER2-positiva cancerformen utgjorde 14 procent och den trippelnegativa typen (ER-/PgR-/HER2-) 9 procent av alla nyupptäckta bröstcancer.

1.2 Läkemedlet

Ibrance innehåller den aktiva substansen palbociklib.

Ibrance godkändes i november 2016 i en central godkännadeprocédur.

1.1.1 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.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).”

LHRH-agonist kallas ofta GnRH-analog (gonadotropinfrisättande hormonanalog) i Sverige och används för att nedreglera äggstocksfunktionen.

1.1.2 Verkningsmekanism

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 Ibrance ner tillväxten av HR-positiva bröstcancer celler.

1.1.3 Dosering/administrering

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. Kapslarna ska ges tillsammans med mat och tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten har nytta av den och biverkningarna tolereras. Om patienten får vissa biverkningar kan behandlingen behöva avbrytas tillfälligt eller stoppas helt, eller dosen sänkas. Dosjustering av Ibrance rekommenderas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. För hantering av vissa biverkningar kan ett tillfälligt behandlingsuppehåll eller uppskjuten dosering krävas, och/eller dosminskning, eller permanent utsättning enligt planerna för dosminskning som redovisas i tabell 1, 2 och 3 i produktresumén.

Vid samtidig administrering med palbociklib är den rekommenderade dosen av aromatashämmaren letrozol 2,5 mg peroralt en gång dagligen under hela cykeln om 28 dagar. Se produktresumé för letrozol. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med palbociklib plus letrozol ska alltid kombineras med en GnRH-agonist.

⁶ Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf

1.2 Behandling och svårighetsgrad

1.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

För kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom utgör endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska behandlingen. De två viktigaste läkemedelsgrupperna är tamoxifen och aromatashämmare. Vilken behandling som väljs beror av flera faktorer, bland annat kvinnans ålder, sjukdomens stadium samt de olika läkemedlens biverkningsprofiler. Tamoxifen påverkar östrogenreceptorernas funktion och kan förenklat ses som en antiöstrogen, men har även vissa östrogenagonistiska effekter (en så kallad selektiv östrogenreceptormodulator, SERM). Aromatashämmare verkar genom att minska produktionen av östrogen hos postmenopausala kvinnor och ger ingen minskning av den östrogenproduktion som äger rum i äggstockarna hos premenopausala kvinnor. Hos postmenopausala kvinnor bildas östrogener huvudsakligen genom att enzymet aromatas omvandlar androgener från binjuren, främst androstendion och testosteron, till östron och östradiol. Östrogensyntesen i perifer vävnad och i tumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

Vid adjuvant behandling⁷ av hormonreceptorpositiv bröstcancer används ofta någon form av sekventiell behandling då patienten behandlas under viss tid med aromatashämmare och viss tid med tamoxifen⁸. Den totala behandlingstiden är vanligtvis 5 år men kan förlängas till upp till 10 år. För pre- och perimenopausala kvinnor rekommenderas tamoxifen.

Vid hormon känsliga återfall ska patienten i första hand erbjudas endokrin behandling. I det nationella vårdprogrammet för bröstcancer från 2014⁹ rekommenderas endokrin behandling vid metastaserad bröstcancer enligt nedan.

⁷ 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.

⁸ Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostdcancer.pdf>

⁹ Bröstcancer Nationellt vårdprogram. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan. 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostdcancer.pdf>

Endokrin behandling ska endast användas till patienter med verifierat endokrinkänsliga, receptorpositiva tumörer.

Första linjens behandling:

- För postmenopausala kvinnor är aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) standardbehandling (A).
- För premenopausala kvinnor är standardbehandlingen ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med tamoxifen (B).

Andra linjens behandling:

- För patienter som fått aromatashämmare som första linjens behandling är tamoxifen numera att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).
- För patienter som fått tamoxifen (toremifen) som första linjens behandling är aromatashämmare att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).

Tredje linjens behandling:

- Megestrolacetat eller fulvestrant bör ses som standardbehandling för patienter som tidigare fått aromatashämmare och tamoxifen (A). Huruvida megestrolacetat är överlägset fulvestrant eller vice versa är inte känt. Nackdelen med fulvestrant är att det måste ges intramuskulärt. Fulvestrant ska ges i 500 mg (A).
- Om första eller andra linjens behandling innehållit en icke-steroidal aromatashämmare kan ex-emestan i kombination med everolimus ses som ytterligare ett alternativ i tredje linjens situation. Denna kombination har dock betydligt mer biverkningar än endokrin behandling enbart, bland annat stomatit och risk för pneumonit (B).

I vårdprogrammet anges också:

- Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en aromatashämmare, på grund av visad bättre effekt jämfört med tamoxifen.
- För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: tamoxifen, aromatashämmare (anastrozol, letrozol och exemestan), fulvestrant och gestagener (megestrolacetat och medroxiprogesteron).
- Postmenopausala kvinnor som har progredierat efter icke-steroidal aromatashämmare kan behandlas med exemestan i kombination med everolimus. Visst stöd finns även för kombinationen tamoxifen plus everolimus.
- För premenopausala kvinnor med recidiverande hormonreceptorpositiv bröstcancer är tamoxifen plus GnRH-analog förstahandsalternativ. Om patienten redan behandlats med tamoxifen kan man ge aromatashämmare i kombination med GnRH-analog.

1.2.2 Jämförelsealternativ

Företaget föreslår en begränsad subvention endast för behandling i kombination med en aromatashämmare. Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten mellan Ibrance i kombination med letrozol jämfört med ingen tilläggshandling, det vill säga letrozol i monoterapi. Motiveringen för val av jämförelsealternativ är att svenska riktlinjer i första hand rekommenderar endokrin behandling vid återfall hos kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer¹⁰, att letrozol är den mest använda endo-

¹⁰ Nationellt vårdprogram bröstcancer Nationellt vårdprogram för bröstcancer. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), Regionala cancercentrum i samverkan; 2014, <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brostcancer.pdf>

krina behandlingen i första linjens behandling i Sverige och att anastrozol och letrozol har jämförbar effekt.

Företaget menar att jämförelsen är relevant även för pre- och perimenopausala kvinnor då aromatashämmare tillsammans med GnRH-analog anges som ett alternativ i vårdprogrammet. De framhåller dock att pre- perimenopausala kvinnor i större utstäckning behandlas med kemoterapi och att de därför i mindre utsträckning är aktuella för behandling med Ibrance.

TLV:s bedömning:

Enligt vårdprogrammet rekommenderas i första hand behandling med aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) vid återfall av hormonreceptorpositiv bröstcancer för postmenopausala kvinnor. TLV bedömer att anastrozol och letrozol kan ses som jämförbara avseende effekt och säkerhet. Aromatashämmare är tabletter och har generisk konkurrens varför priset för dessa läkemedel varierar. Prisskillnaden mellan anastrozol och letrozol är marginell och är obetydlig i detta sammanhang.

TLV bedömer således att de mest relevanta jämförelsealternativen till kombinationsbehandling med Ibrance och en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor är aromatashämmarna anastrozol och letrozol i monoterapi, dvs. ingen tilläggsbehandling till en aromatashämmare. Denna bedömning stöds av TLV:s anlitade kliniska experter.

TLV finner att jämförelsen med ingen tilläggsbehandling till en aromatashämmare relevant även för pre- och perimenopausala kvinnor. Behandlingen ska då kombineras med GnRH-analog/ooforektomi¹¹. I vårdprogrammet anges tamoxifen som förstahandsalternativ för premenopausala kvinnor, men om patienten redan behandlats med tamoxifen anges aromatashämmare i kombination med GnRH-analog vara ett alternativ. Andelen preperimenopausala kvinnor utgör en mindre del av den aktuella patientpopulationen. Både företaget och TLV:s kliniska experter gör bedömningen att kombinationsbehandlingen med Ibrance och en aromatashämmare främst är aktuell för postmenopausala kvinnor.

1.2.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

TLV bedömer svårighetsgraden 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.

¹¹ Nedreglering/borttagande av äggstocksfunktionen för att framkalla prematur menopaus

1.3 Klinisk effekt och säkerhet

1.3.1 Kliniska studier

Tabell 1: Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population
PALOMA-1, Finn et al. 2015 ¹²	Fas II, randomiserad, öppen, uppdelad i två kohorter Cross-over tilläts inte	palbociklib + letrozol vs letrozol kohort 1: n=34 vs n=32 kohort 2: n=50 vs n=49	Postmenopausala kvinnor med ER+/HER2- lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom.
PALOMA-2, Finn et al. 2016 ¹³	Fas III, randomiserad, dubbelblind Cross-over tilläts inte	palbociklib + letrozol vs placebo + letrozol n=444 vs n=222	Postmenopausala kvinnor med ER+/HER2- lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom.
PALOMA-3, Cristofanilli et al. 2016 ¹⁴	Fas III, randomiserad, dubbelblind Cross-over tilläts inte	palbociklib + fulvestrant (med eller utan goserelin (GnRH-analog)) vs placebo + fulvestrant (med eller utan goserelin) n=347 vs n=174	Kvinnor med ER+/HER2- lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer oavsett menopausal status vars sjukdom progredierat vid tidigare endokrin behandling.

PALOMA-2^{15,16}

PALOMA-2 är den studie som primärt ligger till grund för godkännandet för första linjens kombinationsbehandling med en aromatashämmare. Studien syftade till att undersöka effekten av palbociklib i kombination med aromatashämmaren letrozol jämfört placebo och letrozol hos postmenopausala kvinnor¹⁷ med ER-positiv och HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjligt eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom. Tidigare adjuvant behandling¹⁸ med aromatashämmare var tillåtet såvida inte sjukdomsåterfall inträffat medan patienten erhöll behandlingen eller inom 12 månader efter behandling-

¹² Finn et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.

¹³ Finn et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.

¹⁴ 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.

¹⁵ Finn et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.

¹⁶ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

¹⁷ Postmenopausal definierades som bilateral ooforektomi (borttagande av båda äggstockarna) alternativt medicinskt konstaterad postmenopausal status (spontan upphörande av menstruation i åtminstone 12 månader eller FSH- (follikelstimulerande hormon) och östrogen-nivåer i postmenopausala nivåer utan andra patologiska eller fysiologiska orsaker).

¹⁸ 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.

ens avslut. Andra inklusionskriterier var adekvat organfunktion, ECOG performance status¹⁹ 0 till och med 2, mätbar sjukdom enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 alternativt enbart skelettmetastas. Patienter med avancerad symtomatisk, visceral spridning och med risk för livshotande komplikationer på kort sikt exkluderades.

666 postmenopausala kvinnor randomiserades 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) plus letrozol (2,5 mg en gång dagligen) eller till placebo plus letrozol (2,5 mg en gång dagligen). Randomiseringen var stratifierad efter sjukdomslokalisering (visceral (lunga och/eller lever) eller icke-visceral), sjukdomsfritt intervall efter avslutad (neo)adjuvant²⁰ behandling fram till återfall (metastas vid diagnos eller ≤ 12 månader eller > 12 månader) och efter typen av tidigare (neo)adjuvant cancerbehandling (tidigare hormonbehandling eller ingen tidigare hormonbehandling).

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

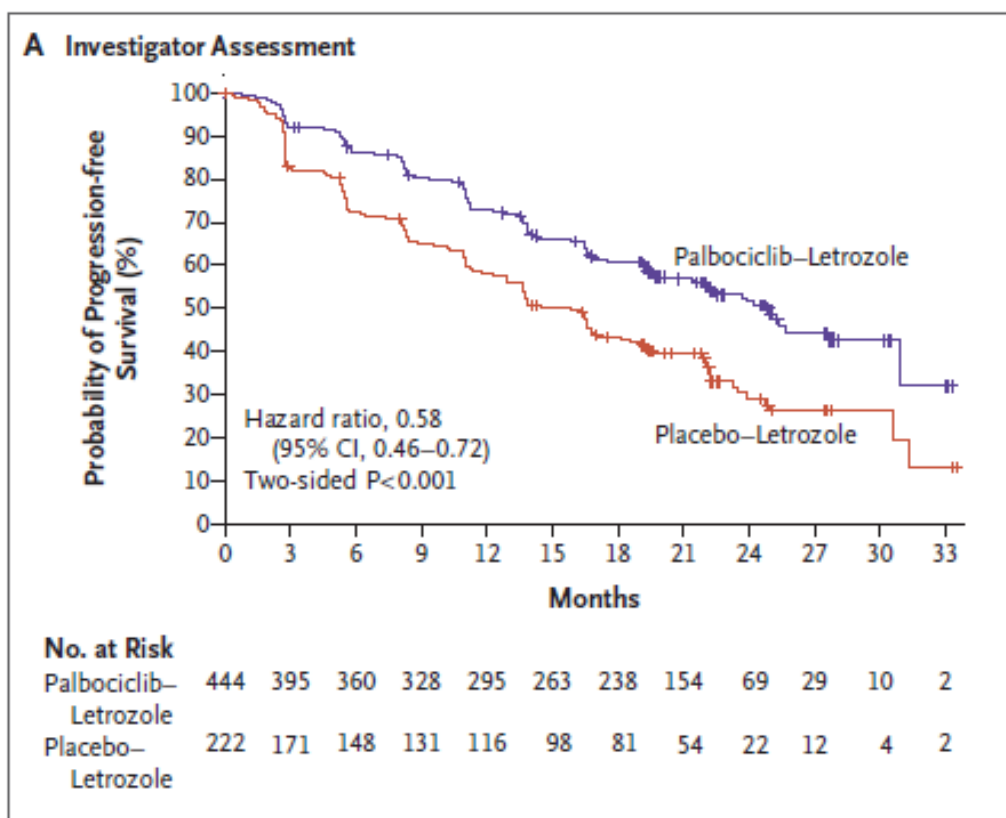
Patienterna var väl matchade avseende demografi och prognos vid baslinjen mellan behandlingsarmarna. Medianåldern hos de rekryterade patienterna var 62 år (mellan 28 och 89 år). Knappt hälften av patienterna hade tidigare behandlats med kemoterapi (neo)adjuvant och ca. 57 procent hade fått (neo)adjuvant hormonbehandling före diagnosen avancerad bröstcancer. Majoriteten av patienterna (ca. 97 %) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen, ca. 23 procent hade enbart skelettmetastas och ca. 49 procent hade visceral sjukdom.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderad efter RECIST v1.1 enligt prövarens bedömning. Sekundära effektmått var bland annat total överlevnad (OS), objektiv respons (ORR, definierat som fullständig eller partiell respons), klinisk nytta (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 (data från 26 februari 2016) hade totalt 331 patienter progredierat eller avlidit, 194 patienter (43,7 % av 444) i gruppen som fick behandling med palbociklib plus letrozol och 137 patienter (61,7 % av 222) i gruppen som fick letrozol plus placebo. Median-PFS (ITT-analys (intention to treat)) enligt prövarens bedömning för patienterna i armen som fick palbociklib plus letrozol var 24,8 månader (95 % KI: 22,1-NE) och 14,5 månader (95 % KI: 12,9-17,1) för patienterna i armen som fick placebo plus letrozol, HR=0,576 (95 % KI: 0,46-0,72, ensidigt p<0,000001). I figuren nedan (figur 1) redovisas Kaplan Meierkurvor för PFS enligt prövarens bedömning (ITT-analys).

¹⁹ 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).

²⁰ 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.



Figur 1: Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) enligt provarens bedömning (ITT-analys), PALOMA-2.

Subgruppsanalyser på fördefinierade subgrupper bland annat enligt stratifieringsfaktorer och andra patientkaraktäristika vid baslinjen visar på robust PFS-data.

Median-PFS bedömt av en blindad central oberoende granskare för patienterna i armen som fick palbociclib plus letrozol var 30,5 månader (95 % KI: 27,4-NE) och 19,3 månader (95 % KI: 16,4-30,6) för patienterna i armen som fick placebo plus letrozol, HR=0,653 (95 % konfidensintervall KI: 0,51-0,84, ensidigt p= 0,0005).

En interimanalys för OS var planerad för tiden för final PFS-analys. Vid denna tidpunkt hade 133 patienter av 666 avlidit (34 % av 390 händelser för final analys av OS, 20 % händelser av total). Ingen slutsats kan dras utifrån den omogna datan. Medianuppföljningstiden var 23 månader (95 % KI: 22,6-23,4) i palbociclib plus letrozolarmen och 22,3 månader (95 % KI: 21,9-22,9) i letrozol plus placeboarmen. Patienterna kommer att fortsätta att följas till tid för final analys av OS.

Resultat för andra sekundära effektmått presenteras i nedanstående tabell (tabell 2).

Tabell 2: Resultat för sekundära effektmått, PALOMA-2

Sekundära effektmått (prövarens bedömning)			
	Palbociklib + letrozol	Placebo + letrozol	Odds ratio (95 % KI) p-värde (ensidigt)
ORR [% (95 % KI)]	42,1 (37,5-46,9)	34,7 (28,4-41,3)	1,40 (0,98-2,01) 0,0310
DOR [månader (95 % KI)]	22,5 (19,8-28,0)	16,8 (14,2-28,5)	NA
CBR [% (95 % KI)]	84,9 (81,2-88,1)	70,3 (63,8-76,2)	2,39 (1,58-3,59) <0,0001
ORR (mätbar sjukdom vid baslinjen) [% (95 % KI)]	55,3 (49,9-60,7)	44,4 (36,9-52,2)	1,55 (1,05-2,28) 0,0132
DOR (mätbar sjukdom vid baslinjen) [månader (95 % KI)]	22,5 (19,8-28,0)	16,8 (15,4-28,5)	NA

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

PALOMA-1^{21,22}

PALOMA-1 var en öppen, randomiserad studie som utvärderade kombinationsbehandlingen av palbociklib plus letrozol jämfört med letrozol. Studien var uppdelad i två faser. Den första fasen omfattade endast tolv patienter och syftade till att bekräfta tolerabiliteten för kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol. Den andra fasen bestod av två kohorter som omfattade 66 respektive 99 patienter och beskrivs mer nedan.

Studien inkluderade postmenopausala kvinnor med ER-positiv och HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin lokalt avancerade/metastaserande sjukdom. Tidigare adjuvant behandling med letrozol var tillåtet såvida inte sjukdomsåterfall inträffat medan patienten erhöll behandlingen eller inom 12 månader efter behandlingens avslut. Andra inklusionskriterier var ECOG performance status 0 eller 1, adekvat organfunktion och ingen tidigare eller befintlig hjärnmetastas. Kohort 2 avsåg även att studera betydelsen av biomarkörer, cyklin D1- genamplifiering och eller avsaknad av p16/CDKN2A var inklusionskriterier.

Patienterna randomiserades 1:1 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) plus letrozol (2,5 mg en gång dagligen) eller till enbart letrozol (2,5 mg en gång dagligen). Randomiseringen var stratifierad efter sjukdomslokalisering (visceral, skelettm metastas enbart eller annan), sjukdomsfritt intervall efter avslutad (neo)adjuvant behandling fram till återfall (ny metastas eller ≤ 12 månader eller > 12 månader). Cross-over tilläts inte.

Majoriteten av patienterna (ca. 98 %) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen. Medianåldern var 63 år. Det var vissa skillnader i baslinjedata mellan behandlingsgrupperna. Det var en lägre andel av patienterna som hade visceral sjukdom i gruppen som behandlades med palbociklib plus letrozol (44,1 %) jämfört med gruppen som behandlades med letrozol (53,1 %). En större andel patienter hade enbart skelettm metastaser i gruppen som behandlades med palbociklib plus letrozol (20,2 %) jämfört med dem som behandlades med enbart letrozol (14,8 %). Det var också en skillnad avseende sjukdomsfritt intervall efter avslutad (neo)adjuvant behandling fram till återfall där det var fler i gruppen som behandlades med palbociklib plus letrozol som hade en kortare tid mellan adjuvant behandling och återfall (≤ 12 månader eller metastas vid diagnos, 70 % vs 63 %). Vidare var det även en skillnad i tidigare behandling där en högre andel patienter i gruppen som behandlades med palbociklib

²¹ Finn et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.

²² EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

plus letrozol jämfört med dem som behandlades med enbart letrozol inte fått någon tidigare systemisk behandling (52 % vs 46 % i fas 2 total och 50 % vs 41 % i kohort 2 i fas 2).

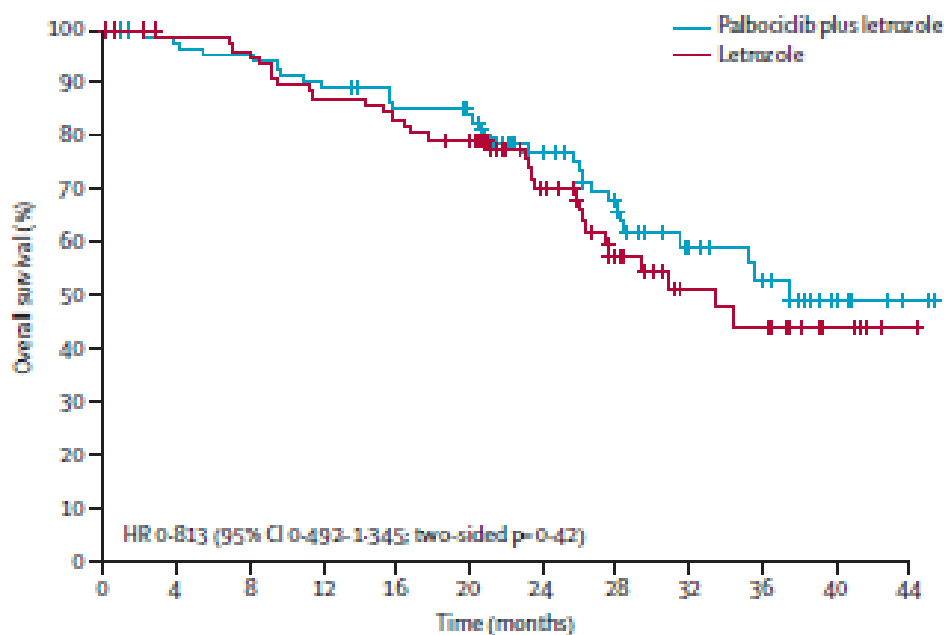
Primärt effektmått i studien var PFS utvärderad efter RECIST v1.1 enligt prövarens bedömning. Sekundära effektmått var OS, tid till progression, objektiv respons, klinisk nytta och responsduration.

Median-PFS (ITT-analys (intention to treat)) enligt prövarens bedömning för patienterna i armen som fick palbociklib plus letrozol var 20,2 månader (95 % KI: 13,8-27,5) och 10,2 månader (95 % KI: 5,7-12,6) för patienterna i armen som fick enbart letrozol, HR=0,49 (95 % KI: 0,32-0,75, ensidigt $p < 0,001$).

I denna studie var det stora skillnader i PFS-resultaten bedömt av prövaren respektive PFS-resultaten bedömt av en blindad central oberoende granskare, särskilt i kohort 1. I public assessment report från EMA (EPAR) framgår att resultaten indikerar att det finns bias som favoriserar gruppen som får kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol. EMA menar därför att enbart data från kohort 2 är relevant för effektutvärdering. I kohort 2 var median PFS enligt prövarens bedömning 18,1 månader (95 % KI: 13,1-27,5) respektive 11,1 månader (95 % KI: 7,1-16,4), HR=0,51 (95 % KI: 0,30-0,85, ensidigt $p = 0,005$). För mer information hänvisas till EPAR²³.

Vid tid för final analys av PFS hade cirka 37 procent av patienterna avlidit (30 patienter i gruppen som behandlades med palbociklib plus letrozol och 31 patienter i gruppen som behandlades med letrozol enbart). Det fanns en svag trend i total överlevnad till fördel för kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol jämfört med enbart letrozol, HR: 0,81, 95 % KI: 0,5-1,3, $p = 0,42$, se figuren nedan (figur 2). Medianöverlevnaden var 37,5 månader (95 % KI: 28,4-NE) jämfört med 33,3 månader (95 % KI: 26,4-NE). För kohort 2 hade knappt 30 % avlidit. Även där fanns en svag trend till förmån för kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol jämfört med enbart letrozol, HR: 0,8, ensidigt $p = 0,3$.

²³ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf



Number at risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
Palbociclib plus letrozole	84	80	78	73	68	65	47	35	22	17	7	2
Letrozole	81	76	74	67	64	59	37	23	14	12	5	1

Figur 2: Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) enligt provarens bedömning (ITT-analys), PALOMA-1.

Extrapoleringar i godkänd indikation av EMA

Den godkända indikationen innebär flera extrapoleringar från de pivotala studierna²⁴.

- 1) från letrozol till aromatashämmare (PALOMA-2)
- 2) från goserelin till GnRH-analog (PALOMA-3)
- 3) från fulvestrant + GnRH-analog hos pre- och perimenopausala kvinnor (PALOMA-3) och från aromatashämmare hos postmenopausala kvinnor (PALOMA-2) till aromatashämmare + GnRH-analog hos pre- och perimenopausala kvinnor

Av EPAR framgår att extrapoleringen från letrozol till aromatashämmare anses acceptabel då den farmakodynamiska effekten av aromatashämmare är den samma, då de används utbytbara mot varandra i klinisk praxis och då det inte föreligger några läkemedelsinteraktioner/farmakokinetisk problematik. På motsvarande grund motiveras extrapoleringen från goserelin till GnRH-analog. Att extrapoleringen till aromatashämmare + GnRH-analog till pre- och perimenopausala kvinnor accepteras motiveras med att effekt har visats för palbociklib i kombination med aromatashämmare hos postmenopausala patienter och för kombinationsbehandling med fulvestrant + GnRH-analog hos pre- och perimenopausala patienter. Dessutom anges att aromatashämmare + GnRH-analog är ett accepterat alternativ (till antiöstrogen/SERM) hos premenopausala kvinnor, även vid första linjens behandling, enligt klinisk praxis i Europa samt internationella guidelines. Det anges också att palbociklib verkar nedströms östrogenreceptorn och att en effektiv hämning av signaleringen erhålls både med aromatashämmare och fulvestrant (+GnRH-analog) eftersom detta är basen för deras tumörhämmande effekt.

Oönskade händelser

I PALOMA-2 rapporterades någon biverkan av nästan alla patienter, 98,9 procent av patienterna som behandlats med palbociklib plus letrozol och av 95,5 procent av patienterna

²⁴ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

som behandlades med letrozol plus placebo²⁵. De vanligaste biverkningarna bland patienterna som fick kombinationsbehandling med palbociklib plus letrozol var neutropeni (66,2 % vs 3,2 %), trötthet, yrsel, ledsmärta, håravfall, diarré, hosta, leukopeni och anemi. De flesta biverkningarna var högst av grad 1 eller 2 enligt NCI-CTCAE²⁶ förutom neutropeni och leukopeni som vanligen var av grad 3. Allvarliga biverkningar rapporterades av 19,6 procent av patienterna som behandlats med palbociklib plus letrozol och av 12,6 procent av patienterna som behandlades med letrozol plus placebo. Febril neutropeni rapporterades av 1,6 procent vs 0 procent.

Dosreduktion på grund av biverkningar var vanligt bland patienterna som fick kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol (36,0 % vs 1,4 %). Även temporär utsättning av palbociklib/placebo på grund av biverkningar var vanligt 74,8 % vs 15,8 %. Studieavbrott på grund av biverkningar var däremot lågt (2,5 % vs 1,8 %). Permanent utsättning av palbociklib/placebo på grund av biverkningar var 9,2 procent vs 5,4 procent och permanent utsättning av letrozol på grund av biverkningar var 6,1 procent vs 5,0 procent. I de flesta fall då palbociklib sattes ut på grund av biverkningar var det på grund av neutropeni (n=5, 1,1 % vs 0). Dödsfall av annan orsak än bröstcancer var 1,6 procent bland patienterna som behandlats med palbociklib plus letrozol och 0,9 procent av patienterna som behandlades med letrozol plus placebo. Säkerhetsdata från PALOMA-1 var i linje med rapporteringen från PALOMA-2.

I EPAR lyfts benmärgssuppression som den huvudsakliga risken associerad med palbociklib. Detta främst i form av neutropeni, som resulterade i dosreduktion och temporär utsättning av palbociklib hos en stor andel av patienterna.

TLV:s bedömning:

Studiedata från fas III-studien PALOMA-2 visar att kombinationsbehandling med palbociklib och letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på cirka 10 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. TLV bedömer detta som en kliniskt relevant skillnad. Data över total överlevnad finns däremot endast i form av omogen data från fas II-studien PALOMA-1. Denna data är förknippad med hög osäkerhet och tyder på en svag trend till förbättrad överlevnad.

Den huvudsakliga biverkningsproblematiken associerad med palbociklib är ökad risk för neutropeni. I studierna föranledde neutropeni att en stor andel patienter behövde sänka dosen och/eller temporärt sätta ut palbociklib. Andelen patienter som permanent avbröt behandlingen med palbociklib på grund av biverkningar var betydligt lägre, vilket tyder på att biverkningarna var hanterbara hos de flesta patienterna.

²⁵ EPAR. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

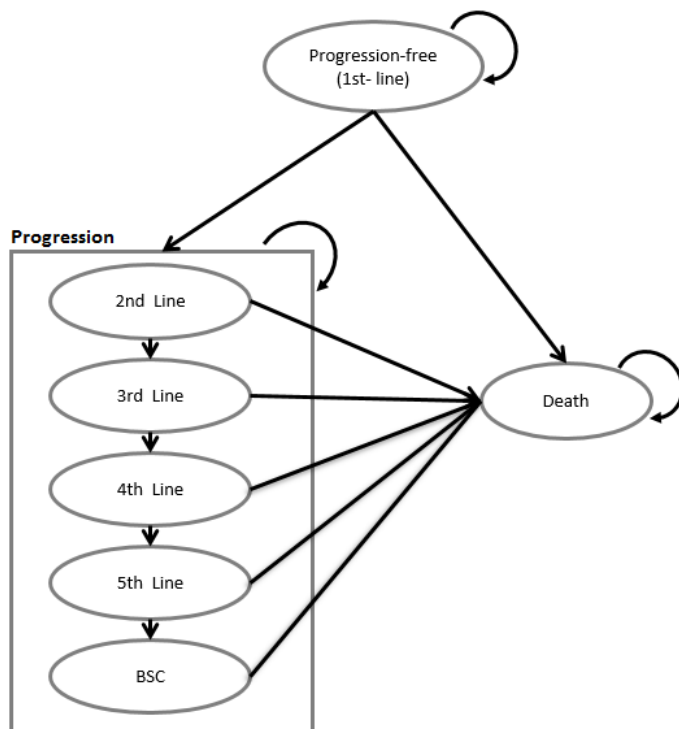
²⁶ NCI-CTCAE=National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. Detta är en 5-gradig skala där 1 är mild biverkan och 5 är död.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en partitioned-survival-modell²⁷ för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi.

I företagets modell finns 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.

Inom stadiet progredierad sjukdom finns fem stycken substadier. De fyra första av dessa är behandlingslinjer och i det sista stadiet ges bästa möjliga omvårdnad (BSC), därefter följer palliativ vård. Patienterna i modellen har en genomsnittlig startålder på 62 år och modellen har en tidshorisont på [---] år.



Figur 3: Företagets modell

Företaget har även inkommit med en enkel kostnadsjämförelse på Ibrance i kombination med letrozol och Afinitor i kombination med exemestan. Denna kostnadsjämförelse kommer inte att beskrivas mer i detta underlag.

2.1 Effektmått

2.1.1 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 (progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död) i modellen. Behandlingseffekt, i form av PFS och OS, bygger på estimerade parametriska överlevnadskurvor som tagits fram med data från de kliniska studierna. PFS-data kommer från fas III-studien PALOMA-2 och OS-data kommer från fas II-studien PALOMA-1.

²⁷ Påminner om en Markovmodell, men använder överlevnadsdata (PFS och OS) direkt i modellen.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Parametriska kurvor har anpassats till Kaplan-Meier-data (KM-data) från den kliniska studien PALOMA-2. Detta har gjorts med en uppsättning sannolikhetsfördelningar som inkluderar: exponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, Gompertz och generell gamma.

För att se vilken av fördelningarna som är bäst lämpad att använda i företagens modell har företaget först undersökt vilken av dem som har bäst passform till KM-data med måtten 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 kliniska studier. Företaget har med stöd av utfallen från AIC och BIC bedömt att Weibull och log-logistisk modellering har bäst passform för patienter i behandlingsarmen Ibrance+letrozol, medan log-normal har bäst passform för jämförelsearmen letrozol i monoterapi.

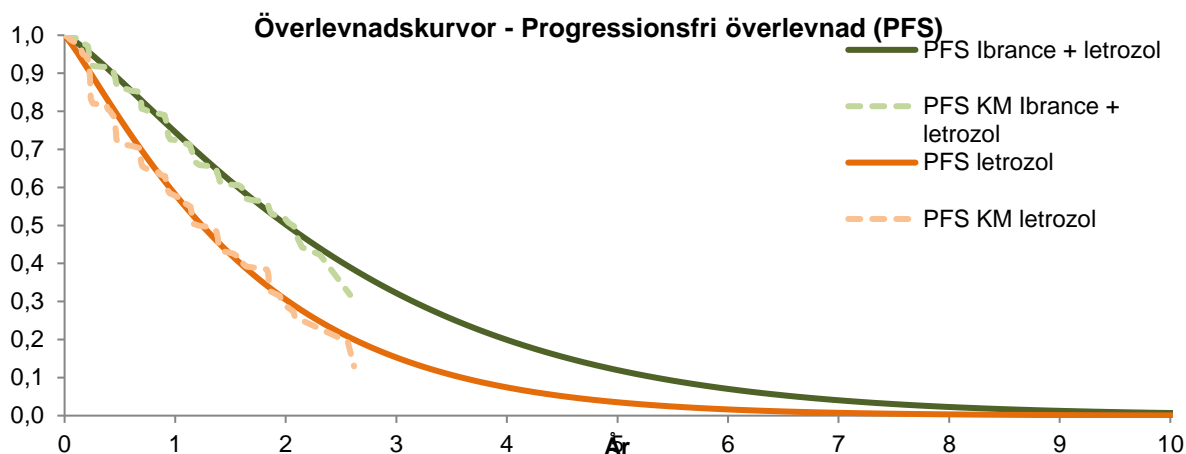
Därutöver har företaget jämfört andelen progressionsfria patienter vid 30 månader med de olika fördelningarna med andelen progressionsfria patienter vid 30 månader i tidigare publicerade studier^{28,29,30} för jämförelsearmen (letrozol i monoterapi). Dessa publikationer studerar patienter med metastaserande bröstcancer som är ER-positiva och inkluderar letrozol. En av dessa publikationer av Johnston et al³¹ specificerar resultat för en subgrupp av patienter som är ER+/HER2- för användning i första linjen, vilket är den patientpopulation som är aktuell för behandling med Ibrance i kombination med aromatashämmare. I de publicerade studierna som företaget presenterar är progressionsfri överlevnad vid 30 månader cirka 20 procent för behandlingsarmen letrozol i monoterapi. Weibull- och Gompertzfördelningar producerar enligt företaget bäst resultat i förhållande till tidigare studier och för dessa är andelen progressionsfria vid 30 månader cirka 21 procent. Mot bakgrund av det som anförts har företaget valt att använda en Weibullfördelning för PFS, vilket görs över hela modellens tidshorisont. Nedan visas företagens överlevnadskurvor för PFS med Weibullfördelning i båda armarna tillsammans med KM-data.

²⁸ Johnston S, Jr JP, Pivot X, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(33): 5538-5546

²⁹ Dickler MN, Barry WT, Cirrincione CT, et al. Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(22): 2602-2609.

³⁰ Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(11): 2101-2109.

³¹ Johnston S, Jr JP, Pivot X, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(33): 5538-5546



Figur 4: Överlevnadskurvor för progressionsfri överlevnad i företagets modell. Baseras på data från PALOMA-2. Streckade kurvor avser Kaplan-Meier data. KM=Kaplan-Meier. PFS=Progressionsfri överlevnad. [_____]

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det förefaller rimligt att använda en Weibullfördelning i modellen. Det är samtidigt svårt att komparera utfallen baserat på de mått på statistisk passform till underliggande data som företaget använder (AIC och BIC). Mot bakgrund av detta kommer TLV i känslighetsanalyserna även presentera resultat med Gompertzfördelning i modellen. Detta eftersom att andelen överlevande i jämförelsearmen vid 30 månader även föreföll rimliga med Gompertzfördelning, utifrån den av företaget presenterade data som ligger till grund för val av sannolikhetsfördelning.

Total överlevnad (OS)

Företaget har använt log-logistisk fördelning för modellering av OS-kurvan. På samma sätt som för PFS har företaget kommit fram till detta med måtten AIC och BIC samt jämförelse av utfall med tidigare studier. Data för OS kommer från den kliniska studien PALOMA-1 (fas II-studie).

Företaget presenterar först en analys av den statistiska passformen för de olika sannolikhetsfördelningarna baserat på AIC och BIC. Dessa pekar enligt företaget på att log-logistisk, log-normal och Weibull har bäst passform för jämförelsearmen letrozol i monoterapi, medan log-logistisk, Gompertz och Weibull har bäst passform för behandlingsarmen Ibrance+letrozol.

Andel överlevande vid 48 respektive 60 månader i tidigare studier som företaget presenterat och med de olika sannolikhetsfördelningarna redovisas nedan i tabell 3. Dessa har använts för validera OS-kurvan för jämförelsearmen (letrozol i monoterapi) och vid val av sannolikhetsfördelning. Två av studierna har data för överlevnad vid 60 månader. Samtliga studier inkluderar OS-data vid behandling med en aromatashämmare och ser till en subgrupp av ER-positiva patienter. Ingen av studierna specificerar data på helt relevant patientpopulation för Ibrance (metastaserande bröstcancer, ER+/HER2-). Företaget framhåller dock att populationen som är ER+/HER2+ är liten i jämförelse med populationen som är ER+/HER2- och att studieresultaten därmed är representativa. Dessutom har företaget påpekat att bestämning av HER2-status inte var lika vanligt på den tiden då dessa studier utfördes. De flesta av studierna som företaget presenterar resultat för pekar på en överlevnad vid 48 månader på mellan 30 till 40 procent.

Företaget har approximerat en femårsöverlevnad för ER+/PgR+ patienter baserat på registerdata från USA på 33 procent för USA (för ER+/PgR+ patienter). Relativ femårsöver-

levnad³² för patienter med metastaserande bröstcancer är omkring 27 procent enligt svensk registerdata³³.

Den dokumentation som presenterats talar enligt företaget för den log-logistiska och den log-normala fördelningen. Företaget har i sitt grundscenario valt att använda den log-logistiska fördelningen.

Tabell 3: Andel överlevande (i %) vid 48 respektive 60 månader i tidigare studier och med Kaplan-Meier data samt företagets skattade parametriska funktioner.

	Studie/parametrisk fördelning	OS vid 48 mån.	OS vid 60 mån	Population
Tidigare studier	Nabholtz et al (2003)*	cirka 40 %	Saknas data	ER+/PgR+
	Mouridsen et al (2003)**	cirka 30 %	Saknas data	ER+/PgR+ eller okänd receptor-status
	Bergh et al (2012)*	cirka 35-40 %	Saknas data	ER+/PgR+
	Mehta et al (2012)*	cirka 40-45 %	cirka 30 %	ER+/PgR+
	Paridaens (2008)***	cirka 35-40 %	cirka 25-30 %	ER+/PgR+
Parametriska fördelningar	Exponential****	46%	38%	ER+/HER2-
	Weibull****	31%	17%	ER+/HER2-
	Log-normal****	39%	30%	ER+/HER2-
	Log-logistisk****	36%	26%	ER+/HER2-
	Gompertz****	26%	8%	ER+/HER2-
	Generalized gamma****	35%	24%	ER+/HER2-

*Avser behandling med anastrozol, **Avser behandling med letrozol, ***Avser exemestan, ****Företagets skattningar baserat på OS-data från PALOMA-1 (avser behandling med Letrozol)

Företagets justering av OS-kurva

Företaget framhåller att OS-data från PALOMA-1 är omogen och att studien inte var designad för skillnader i OS. Företaget understryker att en stor PFS-vinst har visats i både PALOMA-1 och PALOMA-2. [-----

-----]

Företaget anför således att tillgänglig OS-data inte visar den förväntade OS-vinsten och har därför inkluderat en justering av OS-kurvan i sin hälsoekonomiska modell. Företaget stödjer sitt antagande med hänvisningar till studier som visar på en korrelation mellan OS och PFS^{34,35}. En studie av Beauchemin et al (2014) fann ett signifikant samband mellan vinsten i median-OS och median-PFS för patienter med metastaserande bröstcancer³⁶.

Företaget stödjer även sitt antagande med att patienterna i de olika behandlingsarmarna i PALOMA-2 hade liknande livskvalitet och funktionsstatus vid tidpunkt för progression. Funktionsstatus uppmättes med ECOG³⁷ och resultat vid tidpunkt för progredierad sjukdom

³² Relativ överlevnad definieras som kvoten mellan observerad överlevnad för cancerpatienter och den förväntade överlevnaden för en jämförbar grupp i den allmänna populationen. Källa: Styrgruppen för Nationella Bröstcancerregistret. Årsrapport - Rapport från nationella bröstcancerregistret 2014. *Regionala cancercentrum i samverkan*. 2014

³³ Styrgruppen för Nationella Bröstcancerregistret. Årsrapport - Rapport från nationella bröstcancerregistret 2014. *Regionala cancercentrum i samverkan*. 2014.

³⁴ Beauchemin C, Cooper D, Lapiere 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

³⁵ 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*. Springer. 2014; 31:776 (8 p.)

³⁶ Sambandet mellan median-OS och median-PFS från Beauchemin (2014): $\Delta OS = -0,088 + 1,753 * \Delta PFS$ ($R^2=0,86$). Källa: Beauchemin C, Cooper D, Lapiere 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.

redovisas i tabell nedan. Därutöver har företaget anført att fas III-studien PALOMA-3 inte visat att behandling med Ibrance påverkar behandling efter progression negativt. Mediantid till efterföljande behandling var 17,9 månader för patienterna i behandlingsarmen som fick Ibrance i kombination med fulvestrant och 12,8 månader för patienterna i jämförelsearmen som fick fulvestrant i kombination med placebo (HR=0,62; 95% KI:0,48-0,81). Enligt företaget tyder dessa resultat från PALOMA-3 snarare på att behandling med Ibrance har en positiv effekt på efterföljande behandlingar.

Tabell 4: ECOG funktionstatus (performance status) vid progredierad sjukdom

ECOG PS vid progredierad sjukdom	Palbociklib + letrozol (n=444)		Letrozol + placebo (n=222)	
	N	%	N	%
Patienter med progredierad sjukdom	183	-	134	-
PS 0	94	51.4%	64	47.8%
PS 1	79	43.2%	63	47.0%
PS 2	9	4.9%	3	2.2%
PS 3	0	0%	2	1.5%
Saknas	1	<1.0%	2	1.5%

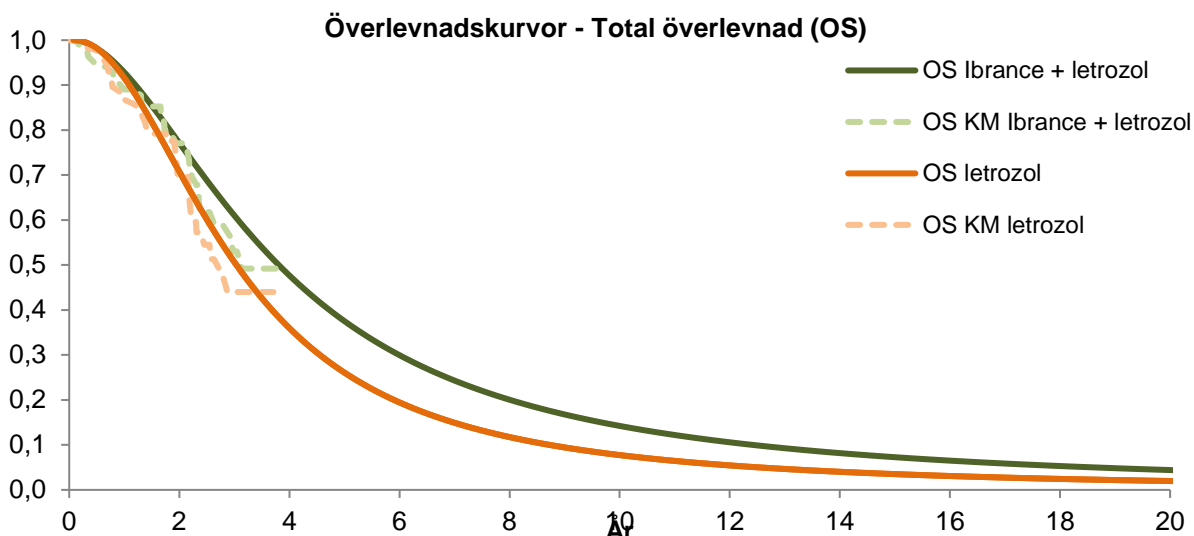
Förkortningar: PS=performance status (funktionsstatus)

Företagets justering görs på Ibrance-armen [-----]. Det underliggande antagandet är att patienterna går in i den progredierade fasen med samma hälsostatus och att behandling med Ibrance inte har någon negativ påverkan på behandlingseffekten i efterföljande behandlingslinjer.

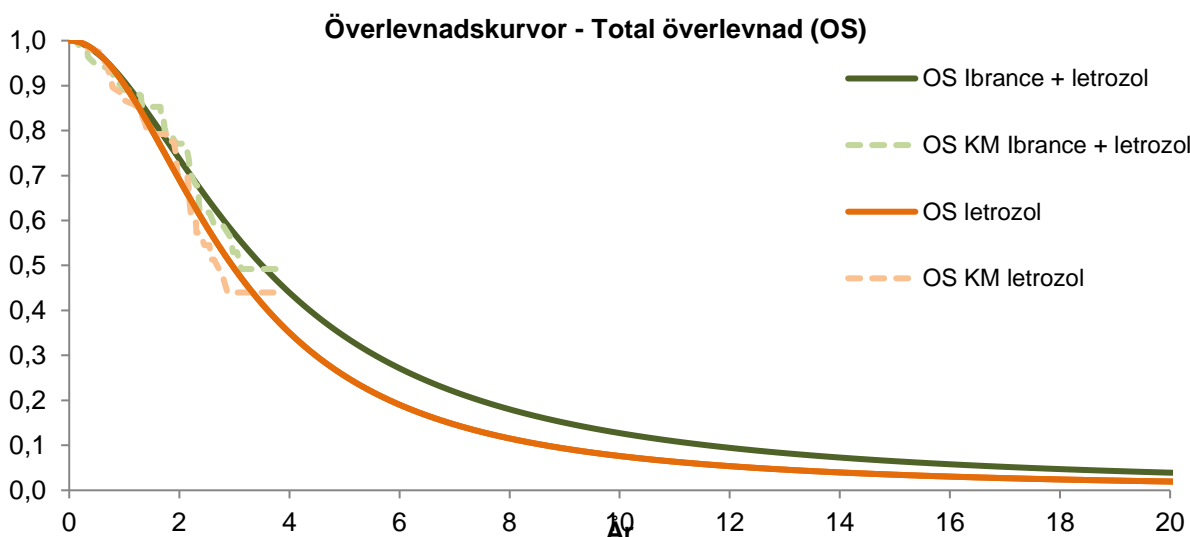
[-----].

Företagets justering påverkar inte OS-kurvans form. OS-kurvan som inkluderar företagets justering visas i figur 5 nedan, följt av OS-kurvan där justeringen inte inkluderas i figur 6. Företaget menar även att den justeringen som används i modellen är konservativ tolkning av resultaten i studien av Beauchemin et al (2014).

³⁷ 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).



Figur 5: Överlevnadskurvor för total överlevnad i företagets modell med justering av OS-kurva. [—]. Streckade kurvor avser Kaplan-Meier data. Baseras på data från PALOMA-1. Förkortningar: KM=Kaplan-Meier. OS=Total överlevnad.



Figur 6: Överlevnadskurvor för total överlevnad i företagets modell utan justering av OS-kurva. [—]. Streckade kurvor avser Kaplan-Meier data. Baseras på data från PALOMA-1. Förkortningar: KM=Kaplan-Meier. OS=Total överlevnad.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets modellerade OS-kurvor har dålig passform till den KM-data som finns tillgänglig. OS-data som företaget presenterar bygger på icke-statistiskt signifikant data från fas II-studien PALOMA-1 som är omogen och därmed associerad med stor osäkerhet. TLV noterar att även det faktum att OS-data och PFS-data i modellen bygger på data från olika populationer eftersom att de baseras på olika kliniska studier, vilket innebär en osäkerhet.

Företaget har meddelat TLV att OS-data kommer att finnas tillgängligt för PALOMA-2 år [—].

TLV bedömer företagets val att använda den log-logistiska fördelningen för total överlevnad som rimlig utifrån det underlag som presenterats. Varken studier eller registerdata som företaget redovisar specificerar resultat för helt rätt patientpopulation (ER+/HER2-), vilket innebär en osäkerhet. Även TLV:s kliniska experter har bedömt andelen överlevande i jämförelsearmen som rimlig och har bland annat hänvisat till en retrospektiv studie baserad för patienter med metastaserande bröstcancer i Sverige³⁸. I den publikationen ligger femårsöverlevnad på 20 procent och tioårsöverlevnad på fem procent (för ER+), vilket förefaller vara i linje med den log-logistiska fördelningen snarare än den log-normala som företaget väger mellan. Tioårsöverlevnad i modellen är cirka åtta procent med log-logistisk fördelning och 9,5 procent med log-normal fördelning i jämförelsearmen.

En annan publikation av Foukakis et al.³⁹ tyder på ett sämre utfall i klinisk praxis än i de studier som företaget presenterar. Foukakis et al. studerar överlevnad vid metastatisk bröstcancer baserat på data från Stockholmsregionen. För patienter med påvisat återfall under perioden 2000 till 2004 var femårsöverlevnaden på 15,2 procent. Femårsöverlevnaden som presenteras avser dock patienter med metastaserande bröstcancer, vilket är en större patientgrupp än den som är relevant för behandling med Ibrance (patienter med ER+/HER2-) som förväntas ha något bättre prognos. Mot bakgrund av resultaten från studien kommer TLV redovisa resultat med en Weibullfördelning för OS i en känslighetsanalys. Likaså kommer en log-normal fördelning för OS att redovisas då andelen överlevande vid 48 månader och 60 månader var i linje med resultat från tidigare kliniska studier (se tabell 3).

TLV bedömer företagets justering av OS-kurvan som osäker. Företagets justering av OS-kurvan baseras på antagande om korrelation mellan medianvinst i OS och medianvinst i PFS. Medianvärden studerar i princip enbart utfallen för en enda individ, till skillnad från medelvärden som tar hänsyn till samtliga patienter. Företaget hänvisar bland annat till en publicerad metaanalys som finner ett signifikant samband för metastaserande bröstcancer baserat på 144 studier inom området⁴⁰. Den stora majoriteten av de inkluderade studierna (86,1 procent) har inte rapporterat HER2-status eller ER/PgR-status. Den omogna OS-data som finns tillgänglig från fas II-studien som ligger till grund för företagets OS-kurva visar inte på någon statistiskt signifikant vinst i OS.

Mot bakgrund av de osäkerheter som föreligger gällande korrelationen mellan vinst i median-PFS och vinst i median-OS kommer TLV i sitt grundscenario använda data från PALOMA-1, det vill säga inte inkludera den justering av OS-kurvan som företaget applicerar i sin modell. Företagets föreslagna justering av OS-kurvan kommer att inkluderas i en av TLV:s känslighetsanalyser.

Även utan företagets justering av OS-kurvan inkluderas en OS-vinst i beräkningarna. Den momentana hasardkvoten (HR) i modellen för OS är mindre än ett under varje cykel under hela modellens tidshorisont (med undantag från de första fem cyklerna i modellen). Hasardkvoten ökar succesivt under varje månad under modellens tidshorisont och är ungefär 0,9 vid slutet av tidshorisonten. Detta kan tolkas som att patienter i behandlingsarmen har en lägre sannolikhet att avlida varje cykel under hela modellens tidshorisont än patienter i jämförelsearmen. TLV bedömer detta underliggande antagande kring en livslång behandlingseffekt som osäkert. I TLV:s grundscenario antas istället att sannolikheten att avlida blir lika stor i behandlingsarmen och i jämförelsearmen ett antal år efter behandlingsavslut. I modellen

³⁸ Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *The breast*. Elsevier Ltd. 2017; 31: 46-50.

³⁹ Foukakis T, Fornander T, Lekberg T, Hellborg H, Adolfsson J, Bergh J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden, *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130: 553-560.

⁴⁰ 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.

finns KM-data för OS för cirka 3,8 år och genomsnittlig behandlingstid är [---] månader i modellen. TLV har i sitt grundscenario justerat OS-kurvorna så att HR sätts till 1 efter 6 år från behandlingsstart. TLV gör bedömningen att det, i brist på data, förefaller rimligt att anta att överlevnadseffekten avtar samt att sannolikheten att avlida är densamma båda armarna efter ett antal år, vilket är i linje med den kliniska expertens bedömning. I känslighetsanalyserna presenteras resultaten när HR sätts till 1 vid andra tidpunkter samt även utan denna justering, vilket innebär att HR utvecklas i enlighet med de parametriska överlevnadskurvorna.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet i modellen för progressionsfri överlevnad samt behandlingslinje 2-4 inom hälsostadiet progredierad sjukdom uppmättes direkt i den kliniska studien PALOMA-2 med EQ-5D som mäter livskvalitet i fem olika dimensioner⁴¹. Livskvalitetsvikter för behandlingslinje 5, bästa möjliga omvårdnad och palliativ vård inom hälsostadiet progredierad sjukdom kommer från publicerad studie av Lloyd et al (2006)⁴². Svaren i EQ-5D har viktats samman med brittiska tariffer från Dolan et al (1997)⁴³. Företaget har även presenterat livskvalitetsvikter baserat på svenska tariffer från Burström et al (2014)⁴⁴.

Tabell 5: Livskvalitetsvikter i företagets modell fördelat på behandlingsarm. Livskvalitetsvikter baserat på tariffer från Dolan och kollegor.

	Ibrancearmen (i kombination med letrozol)	Letrozolarmen (letrozol i monoterapi)
Progressionsfri överlevnad	0,740	0,710
Progredierad sjukdom – behandlingslinje 2 till 4	0,643	0,643
Progredierad sjukdom – behandlingslinje 5	0,454	0,454
BSC	0,454	0,454
Palliativ vård	0,454	0,454

TLV:s bedömning:

Skillnad i livskvalitetsvikt för de olika behandlingsarmarna när patienter är progressionsfria är statistiskt signifikant på en tioprocentig nivå. Mot bakgrund av att skillnaden inte är statistisk signifikant på lägre och mer konventionella nivåer använder TLV poolad nyttovikt för de olika behandlingsarmarna när patienter är progressionsfria i modellen (=0,73 i båda behandlingsarmarna). Företaget har även anfört att patienter i fas 3-studien PALOMA-2, där EQ-5D uppmättes, hade en lägre livskvalitetsvikt före behandling i behandlingsarmen Ibrance+letrozol än i jämförelsearmen letrozol i monoterapi ([---] respektive [---]) och att det även här fanns en statistisk signifikant skillnad på tioprocentig nivå ($p=0,0852$). I känslighetsanalyserna presenteras resultaten när icke-poolade livskvalitetsvikter används.

Företagets nyttovikter för behandlingslinje 2 till 4 har tagits fram med viktade genomsnittliga livskvalitetsvikter vid behandlingsslut från PALOMA-2. Enligt företaget innebär detta att livskvalitetsvikten potentiellt överskattas, speciellt i senare behandlingslinjer när behandling med kemoterapi blir mer vanligt.

⁴¹ EQ-5D är ett formulär som används för att uppmäta livskvalitet. I formuläret mäts livskvalitet på fem nivåer: Hygien, smärtor/besvär, förmåga att utföra huvudsakliga aktiviteter, rörlighet och rädsla/oro.

⁴² Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(6): 683-690

⁴³ Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care* 1997; 35(11): 1095-1108.

⁴⁴ Burström K, Sun S, Gerdtham U-G, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of Life Research* 2014; 23(2): 431-442.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 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 och kostar 31 052 kronor (AUP). Rekommenderad dos är 125 mg dagligen i tre veckor följt av en vecka utan behandling.

Letrozol är ett generiskt läkemedel och rekommenderad dos är 2,5 mg per dag. Företaget har tagit fram ett genomsnittligt läkemedelspris baserat på priser från TLV:s prisdatabas. I företagets modell är den genomsnittliga kostnaden för 28 tabletter cirka 86 kronor, vilket motsvarar läkemedelskostnaden för en behandlingscykel.

2.2.2 Behandlingslängd

Behandling med Ibrance pågår så länge som patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel biverkning inträder enligt produktresumén.

Företaget har tagit fram TTD-kurvor som visar hur patienterna behandlas över tid. TTD-data kommer från fas III-studien PALOMA-2. TTD, eller time to treatment discontinuation, definieras som antalet dagar från randomisering i de kliniska studierna till sista behandlingsdag med antingen Ibrance eller letrozol.

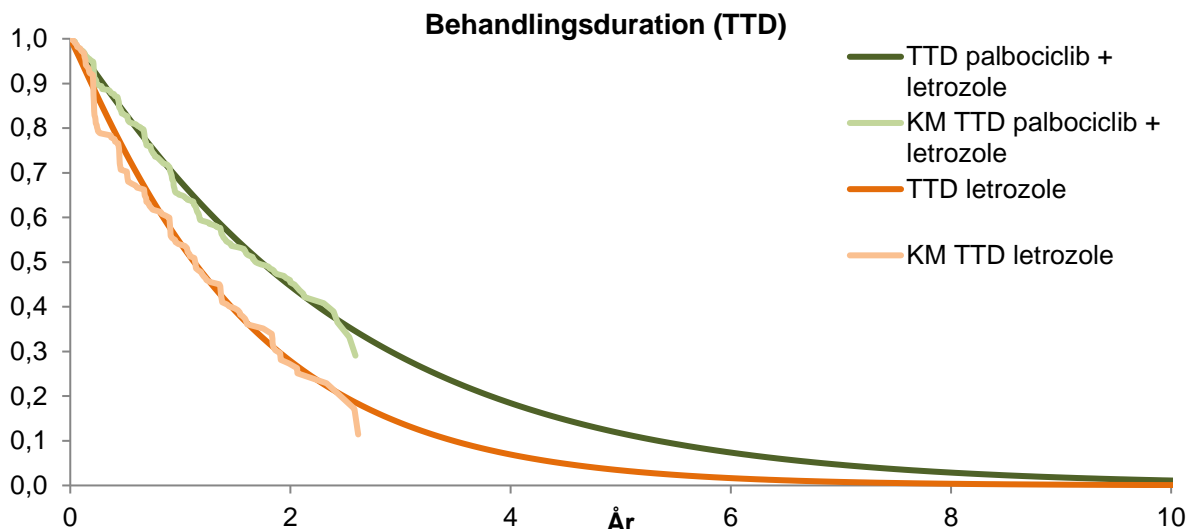
Företaget har i sitt grundscenari använt en Weibullfördelning för att extrapolera TTD-kurvan, vilket också även är den fördelningsmetod som använts för att extrapolera progressionsfri överlevnad. Valet av parametrisk funktion har gjorts genom att studera passform till underliggande data med måtten AIC och BIC.

[-----

-----] Företaget har angett att eftersom att TTD-definieras som tid från randomisering till behandlingsavslut av antingen Ibrance eller letrozol kan det finnas ett tidsglapp mellan randomiseringen och behandlingsstart. Företaget har även angett att det också kan finnas ett tidsglapp mellan avslutad behandling med Ibrance och avslutad behandling med letrozol för kombinationsarmen, på upp till 7 dagar. Detta beror på att Ibrance intas dagligen under 21 dagar följt av 7 dagars uppehåll. [-----

-----]

Företaget har även justerat sina beräkningar med en relativ dosintensitet på [----] procent. Detta baseras på behandlingsavbrott och förseningar i behandlingarna, men inte dosjusteringar.



Figur 6: Behandlingsduration i företagets hälsoekonomiska modell. Förkortningar: TTD=time to treatment discontinuation, KM=Kaplan-Meier.

TLV:s bedömning:

[-----]. Enligt produktresumén behandlas patienter tills sjukdomen progredierar eller tills en oacceptabel biverkning infaller. TLV:s kliniska experter har också betonat detta och att behandling med Ibrance potentiellt kan pågå under flera år under förutsättning att preparatet kan tolereras under en så lång tid. Företaget anför att tillgänglig data från fas 2-studien visar på en kortare behandlingstid än i företagets modell. Dessutom menar företaget att real world data (RWD) [-----] tyder på en kortare behandlingstid i klinisk praxis än vad som genereras i modellen. TLV bedömer att stödet för företagets antagande är svagt och att antagandet är osäkert. Dels för att TTD-data (och PFS-data) kommer från fas III-studien (snarare än fas II-studien), dels för att tillgänglig data tyder på att tid till progression var längre i fas III-studien än i fas II-studien (median-PFS i PALOMA 1 var 20,2 för Ibrance+letrozol och 10,2 för letrozol+placebo, i PALOMA-2 var median-PFS 24,8 månader för Ibrance+letrozol och 14,5 för letrozol+placebo, se avsnitt 1.3.1 Kliniska studier). [-----]. Det förefaller rimligt att i ett grundscenario anta att behandling följer den tillgängliga data som finns från fas 3-studien. Därutöver inkluderas den relativa dosjusteringen även i TLV:s grundscenario.

I känslighetsscenarioer kommer TLV att undersöka utfallet då behandling sker till progression. TLV kommer även att presentera resultat med behandlingarkostnad för maximalt [-----] cykler i känslighetsanalyser. Detta görs mot bakgrund av att tillgänglig RWD-data och data från fas II-studien kan tyda på att modellen överskattar behandlingarkostnader. Rent modelltekniskt innebär justeringen att kostnader för läkemedlet i modellen sätts till noll efter en viss tidpunkt. TLV bedömer detta som ett trubbigt verktyg för att justera för att behandlingarkostnaden överskattas i modellen.

2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inkluderat kostnader för monitorering i modellen. Antalet besök samt tester per cykel och 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. Enhetskostnader som används i modellen har hämtats från en svensk prislista⁴⁵.

Företagets hälsoekonomiska modell inkluderar även kostnader och resursutnyttjande som följer av biverkningar. Biverkningsfrekvenser har företaget hämtat från den kliniska fas III-studien PALOMA-2. Enhetskostnader för hantering av biverkningar har hämtats från svenska prislistor.

Kostnader för behandling i efterföljande behandlingslinjer

I företagets hälsoekonomiska modell inkluderas läkemedelskostnad för fyra behandlingslinjer efter avslutad behandling med Ibrance i kombination med letrozol respektive letrozol i monoterapi. Durationen i behandlingslinje 2-5 har företaget skattat baserat på intervjuer med läkare i Sverige inom området metastaserande bröstcancer. Behandlingsdurationen i efterföljande behandlingar är i modellen något längre för patienter som står på Ibrance i kombination med letrozol jämfört med patienter som står på letrozol i monoterapi.

Behandlingarna som inkluderas i respektive behandlingslinje har uppskattats av företaget baserat på intervjuer med kliniska experter inom området. I beräkningarna inkluderas endokrin terapi, kemoterapi och bästa understödande 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 kostnader för efterföljande behandlingar som appliceras i modellen är hämtade från svenska prislistor.

TLV:s bedömning:

TLV:s kliniska experter har bedömt att kombinationsbehandlingen (Ibrance+letrozol) kräver mer monitorering än behandling med letrozol i monoterapi. TLV bedömer att kostnader för monitorering kan underskattas något i modellen.

TLV bedömer att modellen fångar kostnader för behandlingar efter avslutad behandling med Ibrance respektive letrozol i första linjen. TLV har även frågat företaget om hur resultaten påverkas ifall den genomsnittliga durationen i efterföljande behandlingar är lika lång för båda behandlingsarmarna. Enligt företaget har en sådan förändring en marginell påverkan på resultat i modellen. Mot bakgrund av detta och efter synpunkter från kliniska experter har TLV inte gjort någon egen justering av duration i efterföljande behandlingslinjer i sitt grundscenario.

2.2.4 Indirekta kostnader

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

⁴⁵ Södra regionsvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2016. Daterad: 2015-12-04

TLV:s bedömning:

TLV kommer inte att inkludera indirekta kostnader i sitt grundscenario. TLV bedömer att det föreligger osäkerheter i de beräkningar som ligger till grund för de indirekta kostnaderna i modellen.

3 Resultat

Utredningen innehåller flera osäkerheter, främst kring överlevnadsvinst och behandlingslängd.

TLV har haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheterna som är förknippade med underlaget om ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingslängd som har tillförts ärendet. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per QALY inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med en mycket hög svårighetsgrad.

Parterna har enats om att företaget ersätter landstingen med [-----
-----]
-----] av läkemedelskostnaden för Ibrance.

Företagets grundscenario redovisas utan sidoöverenskommelsen i stycke 3.1.2 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser redovisas med och utan sidoöverenskommelsen i stycke 3.2.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario redovisas nedan:

- Modellering av OS-kurva med en log-logistisk sannolikhetsfördelning och modellering av PFS-kurva med Weibullfördelning.
- Justering av OS-kurvan [-----].
- I företagets valda modellering är den momentana hasardkvoten för både PFS och OS under ett varje cykel under hela modellens tidshorisont.
- Olika livskvalitetsvikter för behandlingsarmarna i det progressionsfria stadiet.
- [-----
-----].
- Inkluderar indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i företagets grundscenario för behandling med Ibrance i jämfört med letrozol i monoterapi hamnar på cirka [-----] kronor med indirekta kostnader för arbetsfrånvaro.

Tabell 6: Resultat i företagets grundscenario

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

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser utförda av företaget redovisas i nedan tabell 7.

Tabell 7: Företagets känslighetsanalyser

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

3.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att den bästa uppskattningen för kostnad per QALY för Ibrance i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi är ungefär 890 000 kronor exklusive indirekta kostnader för arbetsfrånvaro med riskdelningen i sidoöverenskommelsen. Utan sidoöverenskommelsen beräknaskostnaden per QALY i TLV:s grundscenario på cirka [-----] kronor.

I avsnitt 3.2.1 beskrivs de viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario.

Därefter redovisas resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelsen i avsnitt 3.2.2 följt av känslighetsanalyser på detta scenario.

I avsnitt 3.2.3 beskrivs resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelsen. Detta följs av känslighetsanalyser som baseras på detta scenario. Sedan följer scenarioanalyser där flera olika justeringar görs i TLV:s grundscenario.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De viktigaste skillnaderna mellan TLV:s grundscenario och företagets grundscenario redovisas nedan. Förklaringar till varför dessa skiljer sig från antaganden i företagets grundscenario ges i avsnitt 3. Hälsoekonomi.

- TLV använder ojusterad data från fas 2-studien PALOMA-1 för total överlevnad. [-----].
- Poolade livskvalitetsvikter för de olika behandlingsarmarna i det progressionsfria stadiet.
- Hasardkvoten för OS sätts till 1 efter 6 år.
- Ingen stoppregel inkluderas för behandlingstid.
- Indirekta kostnader för arbetsfrånvaro exkluderas.

Övriga antaganden i företagets modell kvarstår även i TLV:s grundscenario.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelsen

Tabell 8 visar resultat i TLV:s grundscenario med riskdelningen i sidoöverenskommelsen. Kostnaden per QALY uppskattas till cirka 890 000 kronor.

Tabell 8: TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelsen

	lbrance+letrozol	letrozol	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad	[]	[]	[]
Övriga sjukvårdskostnader	[]	[]	[]
Kostnader, totalt	[]	[]	[]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[]	[]	[]
Levnadsår (odiskonterat)	[]	[]	[]
Levnadsår	[]	[]	[]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[]	[]	[]
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			885 795 kr

TLV:s känslighetsanalyser *med* sidoöverenskommelsen

Tabell 9 visar känslighetsanalyser där ett antal olika parametrar har ändrats jämfört med TLV:s scenario 2. Diskussion kring de viktigaste känslighetsanalyserna som TLV presenterar framgår även i avsnitt 3. Hälsoekonomi. I den stora majoriteten av känslighetsanalyserna hamnar kostnaden per QALY i TLV:s grundscenario på under en miljon kronor med riskdelningen i sidoöverenskommelsen.

Tabell 9: TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelsen.

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

3.2.3 Resultat i TLV:s grundscenario *utan* sidoöverenskommelsen

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till [-----] kronor utan indirekta kostnader för arbetsfrånvaro och utan sidoöverenskommelsen. Resultat i TLV:s grundscenarier redovisas nedan i tabell 10.

Tabell 6: Resultat i TLV:s grundscenario

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

TLV:s känslighetsanalyser *utan* sidoöverenskommelsen

Resultaten av känslighetsanalyser redovisas i tabell 11 nedan. Diskussion kring de viktigaste känslighetsanalyserna som TLV presenterar framgår även i avsnitt 3. Hälsoekonomi. I en majoritet av känslighetsanalyserna är kostnaden per QALY över [-----].

Tabell 7: TLV:s känslighetsanalyser

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

TLV:s scenarioanalyser *utan* sidoöverenskommelsen

I tabell 12 presenteras scenarioanalyser som innefattar en kombination av flera av de antaganden som inkluderas i TLV:s känslighetsanalyser (se tabell 13 ovan). Mer diskussion kring antagandena i scenarioanalyserna framkommer i avsnitt 3 Hälsoekonomi. Den andra kolumnen ("Antaganden") visar de antaganden som görs i respektive scenario, numreringen följer tabell 11 ovan.

Den översta raden i tabellen nedan avser TLV:s grundscenario. Efter detta följer scenarioanalyser som inkluderar flera olika justeringar i TLV:s grundscenario baserat på de känslighetsanalyser som presenteras i tabell 12.

Tabell 8: TLV:s scenarioanalyser

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

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är hög. Detta beror på flera faktorer, bland annat att data för total överlevnad (OS) saknas från fas III-studien PALOMA-2. Tillgänglig OS-data är omogen och inte statistiskt signifikant. Behandlingslängd är även en osäkerhet och kan vara överskattad i modellen.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget har skattat den fullskalig försäljning (år 2019) till [----] miljoner kronor (AIP) för postmenopausala kvinnor. Beräkningarna bygger på antagande kring [-----]⁴⁶ [-----]. Vid fullskalig försäljning antas [---] procent av marknaden och företaget har även justerat beräkningarna med ett antagande kring följsamhet på [---] procent. Antalet nya patienter per år vid fullskalig försäljning uppgår till [---] stycken i företagens beräkningar.

På fråga om prognos för premenopausala har företaget inkommit med beräkningar baserat på samma antaganden som anges ovan. Enligt dessa beräkningar uppgår total försäljning för premenopausala kvinnor till cirka [-----] kronor (AIP).

TLV:s bedömning:

TLV har noterat att genomsnittlig behandlingslängd (TTD) uppgår till [----] månader i företagens hälsoekonomiska modell, snarare än [---] som företaget antar i sin marknadsprognos. Företaget anför att behandlingslängden i genomsnitt förmodligen kommer att överstiga [-----], men att marknads utveckling och framtida konkurrens gör att försäljningsprognosen är representativ. Företaget har även angett att de antagna marknadsandelarna i prognosen även tar hänsyn till uppkomst av nya konkurrenter. Företagets beräkningar inkluderar även antaganden kring överlevnad och följsamhet som innebär en ytterligare osäkerhet.

Antalet patienter som drabbades av bröstcancer år 2015 i Sverige motsvarar 8 022 patienter. Av dessa de som drabbas av bröstcancer får ungefär 20-25 procent återfall (se avsnitt 2.1 Bröstcancer). 25 procent av 8 022 patienter motsvarar ungefär 2 000 patienter. En andel av dessa är lämpade för Ibrance (framförallt postmenopausala kvinnor med ER+/HER2-). En grov uppskattning är att antalet potentiella nya patienter per skulle kunna uppgå till ungefär 1 000. Detta antal avser dock enbart nya patienter per år, utöver detta tillkommer patienter som sedan tidigare står på Ibrance. Skattningen är dock mycket osäker. Både företag och en av TLV:s kliniska experter gör bedömningen att antalet potentiella patienter är färre än så. TLV bedömer att försäljningen kan komma att överstiga den som företaget estimerat i sin marknadsprognos.

⁴⁶ [-----]
-----]

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget bedömer kostnaden per vunnet QALY för kombinationen Ibrance plus letrozol till cirka [-----] kronor med indirekta kostnader. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Osäkerheterna ligger framför allt i den modellerade överlevnaden samt i behandlingslängd. OS-data är omogen och kommer från fas II-studien PALOMA-1 där ingen signifikant OS-vinst uppmättes. Data från klinisk praxis ([-----]) och data från fas II-studien kan tyda på att behandlingslängd överskattas i modellen.

Inom ramen för förmånslagets 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 behandlingslängd som tillförts ärendet.

Sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingskostnaden minskar. Däremed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per QALY 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.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ibrance i kombinationsbehandling med aromatashämmaren letrozol har utvärderats av CADTH i Kanada. Resultatet var att subvention rekommenderades ifall det gick att enas om ett kostnadseffektivt pris⁴⁷. Till det ansökta priset bedömde CADTH att behandling med Ibrance inte är kostnadseffektivt. CADTH noterar bland annat en klinisk relevant vinst i PFS och att avsaknad av signifikant OS-vinst samt avsaknad av OS-data från fas III-studien PALOMA-2 innebär en osäkerhet.

Brittiska NICE har publicerat en preliminär bedömning av kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med en aromatashämmare⁴⁸.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

⁴⁷ Pan-Canadian Oncology Drug Review (pERC), pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) - Final Recommendation, CADTH, T: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf

⁴⁸ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Breast cancer (hormone-receptor positive, HER2-negative) - palbociclib [ID915], Tillgänglig: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10068/documents>

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).
--

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller mycket hög om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

Tidigare beslut grundat på riskdelning mellan företag och landsting rörande behandlingslängd, andelen patienter som förväntas få behandling och läkemedlets effekt.

Mekinist (dnr 3948/2015)

I juni 2016 beslutade TLV om begränsad subvention för Mekinist. I samband med TLV:s handläggning av ärendet kom landstingen och företaget överens om att dela riskerna beträffande andelen patienter som förväntas komma att behandlas under en längre tid. För att skapa tydlighet i uppföljningen enades Parterna om att dela risken genom ett administrativt mått. Företaget kommer att ersätta Landstingen med en viss del av läkemedelskostnaden för Mekinist.

Mekinist är indicerat för behandling som monoterapi eller i kombinationen med BRAF-hämmare dabrafenib (Tafinlar) av vuxna patienter med malignt melanom. TLV bedömde att osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten utan sidoöverenskommelse som mycket hög. Det bedömdes även osäkert hur länge patienter som får Mekinist i kombination med dabrafenib kommer att behandlas i klinisk praxis.

Företaget och landstingen enades om en riskdelning på behandlingslängd. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen säkerställs att kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med denna svårighetsgrad.

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingskosten minskar. Riskdelningen ledde till att kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår reducerades till 700 000–960 000 kronor utan indirekta

kostnader. Den överenskommelse som tecknades mellan landstingen och företaget var en förutsättning för gällande subvention.

Zytiga (dnr 4774/2014)

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

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

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

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

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

Zykadia (dnr 2250/2015)

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

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

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

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

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

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

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

6 Sammanvägning

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 8 022 nya patienter som diagnosticerades med bröstcancer under 2015⁴⁹.

Ibrance innehåller den aktiva substansen palbociklib som är en proteinkinashämmare. 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. Ansökan gäller kombinationsbehandling med en aromatashämmare.

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen 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 Ibrance och aromatashämmaren letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på cirka tio månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. Data över total överlevnad finns endast i form av omogen data från fas II-studien PALOMA-1. Denna data är förknippad med hög osäkerhet och tyder på en svag trend till förbättrad överlevnad.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Ibrance i kombination med letrozol jämfört med ingen tilläggsbehandling, det vill säga letrozol i monoterapi.

Det föreligger stora osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten, vilket främst beror på osäkerheter kring överlevnads-vinst samt behandlingslängd. Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverlägg-

⁴⁹ Årsrapport 2015 från nationella bröstcancerregistret. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. 2016, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf

ningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingstid som tillförts ärendet.

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

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingstiden 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. Osäkerheterna kring behandlingstid kommer att följas upp i samband med landstingens uppföljning av sidoöverenskommelsen.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen att Ibrance uppfyller villkoren 15 § förmånslagen för att ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till behandling i kombination med en aromatashämmare. 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.