

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Vargatef (nintedanib)

Utvärderad indikation


Vargatef är avsett att användas i kombination med kemoterapi vid viss typ av lungcancer.

Skrivning enligt produktresumé: Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom, efter första linjens kemoterapi.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt ansökan

| <i>Produkten</i> | |
|--|---|
| Varumärke | Vargatef |
| Aktiv substans | nintedanib |
| ATC-kod | L01XE31 |
| Beredningsform | Kapsel |
| Företag | Boehringer Ingelheim |
| Typ av ansökan | Nyansökan |
| Sista beslutsdag | 2015-07-15 (juninämnden) |
| <i>Beskrivning av sjukdomen</i> | |
| Sjukdom och användningsområde | Avancerad, metastaserad eller lokalt recidiverande icke –småcellig lungcancer (NSCLC) |
| Sjukdomens svårighetsgrad | Hög |
| Relevant jämförelsealternativ | Docetaxel, erlotinib och pemetrexed, |
| Antal patienter i Sverige | Cirka 150 |
| <i>Beskrivning av marknaden</i> | |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) |  |

Ansökta förpackningar

| Produkt | Styrka | Förp.strl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-----------------------|--------|--------------------|-----------|-----------|
| Vargatef, mjuk kapsel | 150 mg | 60 kapsel/kapslar | 19662,00 | 19829,00 |
| Vargatef, mjuk kapsel | 100 mg | 120 kapsel/kapslar | 19662,00 | 19829,00 |
| Vargatef, mjuk kapsel | 100 mg | 60 kapsel/kapslar | 9831,00 | 9998,00 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (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.

Diarienummer: 98/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall

- Icke småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligaste förekommande formen av lungcancer och utgör ungefär 80 % av all lungcancer. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. En av de vanligaste subgrupperna är adenokarcinom.
- Vargatef (nintedanib) är avsett att användas i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom, efter första linjens kemoterapi.
- TLV bedömer svårighetsgraden som hög då tillståndet är obotligt och leder till döden. Behandling med andra linjens kemoterapi är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.
- TLV bedömer att pemetrexed, erlotinib respektive docetaxel i monoterapi utgör relevanta jämförelsealternativ till kombinationen nintedanib och docetaxel.
- Nintedanib i kombination med docetaxel har visat på en förlängd PFS och total överlevnad gentemot docetaxel i monoterapi. Däremot kunde ingen skillnad i livskvalitet påvisas på gruppnivå i studien.
- För jämförelserna gentemot erlotinib respektive pemetrexed saknas direkt jämförande studier. En indirekt jämförelse indikerar en fördel för kombinationen nintedanib plus docetaxel gentemot erlotinib i monoterapi. Resultatet för nintedanib plus pemetrexed gentemot pemetrexed plus placebo visade en signifikant skillnad i PFS i en direkt jämförande studie som felaktigt avbröts i förtid.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten är andelen patienter som får progressionsfri överlevnad, nyttovärdet för patienter i progredierat-stadie (PD) som behandlats med Vargatef i kombination med docetaxel, tidshorisonten, nyttovärdet för patienter i PD stadiet som fick docetaxel samt diskonteringsränta för hälsan
- Priset för Vargatef som används i den hälsoekonomiska modellen är 19 829 kronor per förpackning (120 kapslar 100 mg).
- Osäkerheten i resultaten anses som låg till medelhög
- Kostnaden per vunnet QALY för Vargatef i kombination med docetaxel bedöms vara ca 550 000 kronor jämfört med docetaxel i monoterapi

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Medicinskt underlag | 1 |
| 1.1 | Icke småcellig lungcancer | 1 |
| 1.2 | Läkemedlet | 1 |
| 1.3 | Behandling och svårighetsgrad..... | 1 |
| 1.4 | Klinisk effekt och säkerhet | 4 |
| 2 | Hälsoekonomi | 8 |
| 2.1 | Effektmått | 9 |
| 2.2 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 10 |
| | Resultat | 11 |
| 2.3 | Företagets grundscenario | 11 |
| 2.4 | TLV:s grundscenario..... | 14 |
| 2.5 | Förväntad försäljning | 14 |
| 2.6 | Samlad bedömning av resultaten..... | 14 |
| 3 | Subvention och prisnivåer i andra länder | 14 |
| 3.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder | 14 |
| 3.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder | 14 |
| 4 | Regler och praxis | 16 |
| 4.1 | Den etiska plattformen | 16 |
| 4.2 | Författningstext m.m. | 16 |
| 4.3 | Praxis | 16 |
| 5 | Sammanvägning | 16 |
| 6 | Referenser | 18 |
| 7 | Bilagor | 18 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 18 |
| | Bilaga 2 – Praxis..... | 19 |

1 Medicinskt underlag

1.1 Icke småcellig lungcancer

Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 % av all lungcancer. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligast formerna är skivepitelcellscancer och adenokarcinom där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.[1]

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

1.2 Läkemedlet

Vargatef fick marknadsgodkännande i EU den 21 november 2014.

1.2.1 Indikation

Vargatef innehåller den aktiva substansen nintedanib och är avsett att användas i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom, efter första linjens kemoterapi.

1.2.2 Verkningsmekanism

Vargatef (nintedanib) blockerar aktiviteten hos en grupp enzymer, så kallade tyrosinkinaser. Tyrosinkinaser finns på ytan¹ av cancercellerna och omgivande blodkärl. Tyrosinkinaser är inblandade i flera intracellulära signalsystem som påverkar bland annat celledelning och tillväxt av nya blodkärl. Genom att blockera tyrosinkinaser minskas blodtillförseln till cancercellerna vilket leder till att tillväxten och spridningen avtar.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Vargatef (nintedanib) är 200 mg två gånger dagligen dag 2 till 21 i en vanlig 21-dagars behandlingscykel med docetaxel. Vargatef får inte tas samma dag som docetaxel administreras (= dag 1).

Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 400 mg.

Patienterna kan fortsätta behandlingen med nintedanib efter att docetaxel har satts ut, så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabla toxiska effekter uppkommer.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I sina nationella riktlinjer från 2011 rekommenderar Socialstyrelsen följande palliativa behandling vid NSCLC stadium IIIb/IV (illustreras även i Figur 1 **Fel! Hittar inte referenskälla.**):

- Hälso- och sjukvården bör erbjuda EGFR-test inför beslut om andra eller tredje linjens behandling (prioritet 7). Man anger att EGFR-test kan vara vägledande för val av

¹ VEGF, FGF och PDGF-receptorer

behandling med tyrosinkinashämmare vid avancerad NSCLC samtidigt som det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma värdet av EGFR-test för att förutsäga positiv effekt av tyrosinkinashämmare på livskvalitet vid avancerad NSCLC.

- Utöver palliativ strålbehandling som *bör* erbjudas personer med obotlig lungcancer och symptom från bröstorganen anges följande behandlingsalternativ:
 - Behandling med cytostatika. Ofta kombineras flera olika läkemedel, vid lungcancer är platinapreparat så som karboplatin och cisplatin vanliga. Även vinorelbin och gemcitabin används. Vid försämring är det oftast bäst att ge en behandling som personen inte fått tidigare. Enligt rekommendationerna är ett nytt koncept att inleda med två läkemedel för att sedan direkt övergå till så kallad underhållsbehandling istället för att avvakta med ytterligare behandling tills symptomen försämras.
 - Vid funktionsstatus 0-2 och positivt EGFR-test *kan* gefinitnib som första linjens behandling användas. (prioritet 6)
 - Vid funktionsstatus 0-3 *kan* erlotinib erbjudas vid återfall efter tidigare kemoterapi (prioritet 6).
 - Vid funktionsstatus 0-1 och stabil sjukdom *kan* erlotinib erbjudas som underhållsbehandling efter första linjens behandling med ett platinapreparat (prioritet 6).

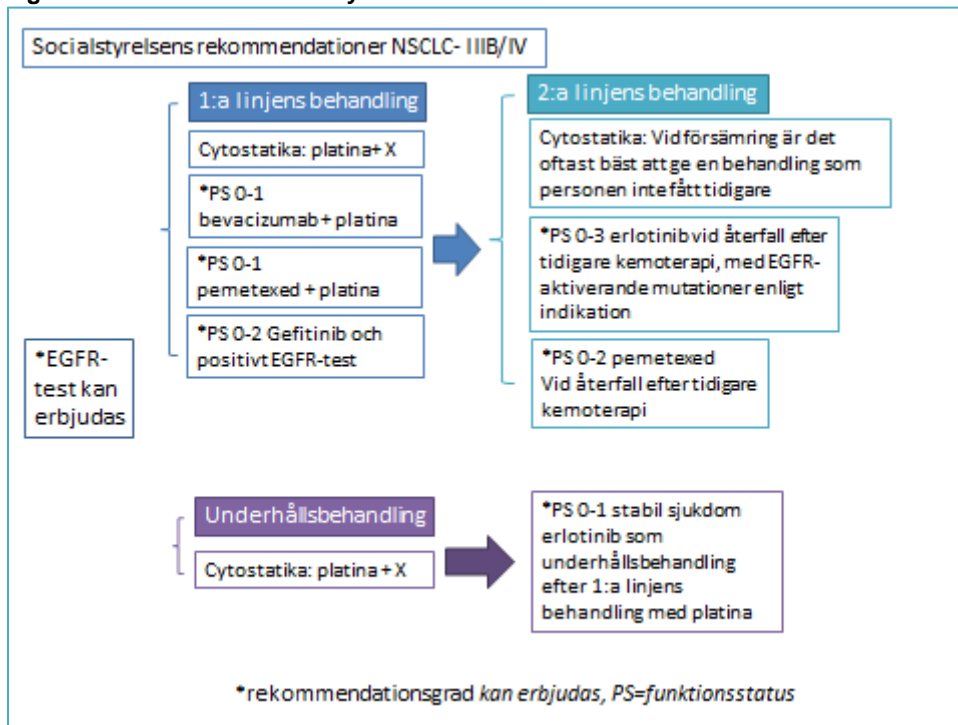
Enligt rekommendationerna ökar erlotinib medianöverlevnaden med cirka 2 månader jämfört med sedvanlig behandling i andra eller tredje linjen.

Följande rekommendationer gäller inte för personer med skivepitelcancer:

- Vid funktionsstatus 0-1 *kan* bevacizumab ges som tillägg till platinabaserad kemoterapi (prioritet 7).
- Vid funktionsstatus 0-1 *kan* pemetrexed i kombination med cisplatin ges som första linjens behandling (prioritet 6).
- Vid funktionsstatus 0-2 *kan* pemetrexed ges vid återfall efter tidigare kemoterapi (prioritet 7).
- Vid funktionsstatus 0-1 utan tecken på progression *kan* pemetrexed ges som underhållsbehandling, efter första linjens behandling med ett platinapreparat (utan pemetrexed) (prioritet 7).

Pemetrexed och bevacizumab ökar medianöverlevnaden med 1-2 månader jämfört med tidigare rutinbehandlingar. Det vetenskapliga underlaget för hur livskvaliteten påverkas är enligt rekommendationerna otillräcklig för pemetrexed och bevacizumab.

Figur 1 Illustration av Socialstyrelsens rekommendationer.



I behandlingsrekommendationerna från Reginalt Cancer Centrum som publicerades i mars 2015 [3] finns snarlika rekommendationer som från Socialstyrelsen för både första och andra linjens behandling.

Vid andra linjens behandling rekommenderas

- docetaxel eller pemetrexed vid funktionsstatus 0-2.
- Erlotinib kan användas vid funktionsstatus 0-3 utan specificerad EGFR-status

Personer med progression efter andra linjens cytostatikabehandling kan erbjudas behandling med erlotinib. Cytostatikabehandling i tredje eller senare linjer kan övervägas i selekterade fall

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att pemetrexed och erlotinib utgör relevant jämförelsealternativ till kombinationen nintedanib och docetaxel.

TLV:s bedömning: TLV gör samma bedömning som företaget gällande jämförelsealternativ. Man anser även att jämförelsen nintedanib plus docetaxel gentemot docetaxel i monoterapi utgör ett relevant jämförelsealternativ.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som hög då tillståndet är obotligt och leder till döden. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|--|---|--|---|--|
| Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase, double-blind, randomised controlled trial. <i>M Reck et al 2014</i> [4] | Randomiserad/dubbelbind/placebo-kontrollerad/multicenter-studie Andra linjens behandling | Nintedanib plus docetaxel jämfört med docetaxel plus placebo | Patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller recidiverande NSCLC efter en tidigare linje med kemoterapi. Nintedanib + docetaxel (n=655) och placebo + docetaxel (n=659) | Signifikant förlängd PFS och OS för patienter med adenokarcinom i gruppen med nintedanib plus docetaxel jämfört med docetaxel plus placebo |
| LUME-Lung-2 | Randomiserad/dubbelbind/multicenter-studie Andra linjens behandling | Nintedanib plus pemetrexed jämfört med pemetrexed plus placebo | NSCLC icke epitelcellscancer (non-squamous histologies) efter tidigare linje med kemoterapi | Studien avbröts i förtid då man trodde att PFS inte skulle kunna uppnås |

LUME-Lung-1

Metod

Den kliniska effekten och säkerheten av nintedanib utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, fas-3, multicenterstudie. Totalt 1314 patienter med lokalt avancerad², metastaserande (stadie IIIB/IV) eller recidiverande NSCLC av olika vävnadstyper som fått tidigare behandlingslinje med kemoterapi randomiserades i förhållande 1:1 enligt nedan:

- Kapslar nintedanib, 200mg (2 st à 100mg), två gånger dagligen (dag 2-21) + infusion docetaxel, 75mg/m² var 21 dag (dag 1, n=655)
- Kapslar placebo, två gånger dagligen (dag 2-21) + infusion docetaxel, 75mg/m² var 21 dag (dag 1, n=659).

Dossänkningar var tillåtna vid oönskade händelser eller sjukdomsprogression. Dosen av nintedanib kunde sänkas i två steg först till 150mg x2 och sedan till 100mg x2. Alla patienter behandlades med orala kortikosteroider i tre dagar innan respektive docetaxelinfusion. Patienter som var tvungna att avbryta behandlingen med docetaxel tilläts fortsätta med nintedanib respektive placebo i de fall man fullföljt minst 4 docetaxelcykler. Patienter som inte tolererade behandling med nintedanib fick fortsätta med docetaxelbehandling i monoterapi.

² Definierad som lokalt återuppträdande av tumören utan metastaser vid studiestart.

Randomiseringen stratifierades utifrån funktionsstatus (ECOG³ 0-1), förekomst av hjärnmetastaser, behandling med bevacizumab (Avastin) i första linjens behandling och tumörhistologi (vävnadstyp).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté.

Sekundära effektmått inkluderade bland annat total överlevnad (OS), PFS enligt behandlande läkare, förändring av tumörstorlek och hälsorelaterad livskvalitet.

Patientkaraktäristika (Tabell 2) var jämförbar mellan behandlingsarmarna både i den totala studiepopulationen respektive subgrupperna baserat på vävnadstyp. Omkring hälften av patienterna i studien hade adenokarcinom (49,2%, n=322 i nintedanibgruppen respektive 51 %, n=336 i placebogruppen).

Tabell 2 Patientkaraktäristika

| | Nintedanib + docetaxel Alla | Placebo+ docetaxel Alla | Nintedanib+ docetaxel Adenokarcinom | Placebo+ docetaxel Adenokarcinom |
|------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|---|
| Medianålder, år | 60 (53-67) | 60 (54-66) | | |
| Andel män % | 72,7 (n=476) | 72,7 (n=479) | 63 (n=203) | 61,9 (n=208) |
| ECOG % | 0=28,5 (n=187) 1=71,3 (n=467) | 0=28,7 (n=189) 1=71,3 (n=470) | 0=29,8 (n=96) 1=70,2 (n=226) | 0=29,5 (n=99) 1=70,5 (n=237) |
| Tidigare bevacizumab % | 4,1% (n=27) | 3,5% (23) | 7,5 (n=24) | 6,3 (n=21) |
| Adenokarcinom % | 49,2% (n=322) | 51% (n=336) | | |

Resultat

Behandlingstiden (median) med nintedanib var 3,4 månader (IQR⁴ 1,4–6,2) jämfört med 2,8 månader (IQR 1,4–5,4) i placebogruppen. Mean dose intensity⁵ var 92,09% (SD 15,41) för nintedanib respektive 94,91% (SD 11,50) för placebo. I median fick alla patienter 4 docetaxelcykler (IQR 2-6) och mean dose intensity var 98,33% (SD 4,22) för docetaxel i nintedanibgruppen respektive 98,74 (SD 3,71) i placebogruppen.

Studien visade på en signifikant förbättring av PFS i nintedanibgruppen (3,4 månader, 95% KI 2,9–3,9) gentemot placebogruppen (2,7 månader, 95% KI 2,6–2,8) för hela studiepopulationen (HR 0,79, 95% KI 0,68–0,92) liksom för subgruppen med adenokarcinom. Vid en uppföljningsanalys⁶ var PFS 4,2 månader i nintedanibgruppen gentemot 2,8 månader i placebogruppen (HR 0,84, 95% KI 0,71–1,00) i denna subgrupp.

Till skillnad mot patienter med adenokarcinom uppnåddes ingen signifikant skillnad i total överlevnad hos den totala studiepopulationen. I gruppen med adenokarcinom var medianöverlevnaden 12,6 månader i nintedanibgruppen och 10,3 månader i placebogruppen (HR 0,83, 95% KI 0,70–0,99), det vill säga en förbättring på 2,3 månader. Skillnaden var ännu lite större (3 månader) för undergruppen patienter med adenokarcinom som rekryterats till studien <9 månader efter att deras sjukdom progredierat (fortskridit) i samband med påbörjad första linjens behandling. I en post-hoc analys på patienter som rekryterats till

³ 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)

⁴ IQR = Q₃ – Q₁. Kvartilavståndet av en observationsvariabel är skillnaden mellan dess övre och undre kvartiler.

⁵ Dosintensiteten (DI) är ett mått på den mängd läkemedel som ges per tidsenhet, vanligen uttryckt som mg/ m²/vecka. Här uttrycks det som procent av den tänkta dosen.

⁶ När 1121 dödsfall inträffat i den totala intention to treat ITT populationen (535 händelser i adenokarcinomgruppen)

studien ≥ 9 månader efter att deras sjukdom progredierat vid första linjens behandling uppnådde skillnaden inte statistisk signifikans.

Mer än 80% av alla patienter besvarade livskvalitetsinstrumenten EORTC QLQ-C30⁷ och QLQ-LC13⁸ under de tio första cyklerna. Mätningarna gjordes vid studiestart och dag ett i varje ny 21-dags cykel. Ingen skillnad i livskvaliteten kunde påvisas mellan grupperna gällande hosta, andnöd och smärta. Ingen skillnad mellan grupperna noterades heller i den sammanvägda hälsorelaterade livskvaliteten.

EMA har villkorat godkännandet av nintedanib med att företaget ska undersöka möjligheten att identifiera biomarkörer för att bättre anpassa behandlingen med nintedanib till rätt patientgrupp. Företaget ska årligen uppdatera EMA med information och lämna en slutresultat av en okontrollerad (single-arm) studie under kvartal 3, 2021.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Minst en dosreduktion gjordes hos 18,6% (n=121 av 650) av patienterna som fick nintedanib jämfört med 6,3% (n=41 av 650) i placebogrupper. Dosminskningar av docetaxel gjordes hos 15,6% (n=102 av 652) av nintedanibgruppen och 11,9% (n=78 av 655) i placebogrupper. Andelen personer som permanent avslutade sin behandling på grund av oönskade händelser var lika i de båda grupperna (22-23%).

Hematologiska biverkningar var den vanligaste orsaken till dossänkningar av docetaxel medan oönskade händelser i mag-tarmkanalen respektive förhöjda leverenzymmer var de vanligaste orsakerna till dossänkningar av nintedanib.

Patienter i nintedanibgruppen var mer benägna att utveckla biverkningar av grad 3-5. De vanligaste biverkningarna förutom förhöjda levervärden i gruppen var minskat antal vita blodkroppar och neutrofiler, neutropeni, diarré, illamående och kräkningar.

Dödsfall orsakade av oönskade händelser troligen utan en koppling till sjukdomsprogression rapporterades hos 5,4% (n=35 av 652) i nintedanibgruppen och 3,8% (n=25 av 655) i placebogrupper. Dödsfall av oönskade händelser med en trolig koppling till sjukdomsprogression inträffade hos 11% (n=72 av 652) i nintedanibgruppen respektive 7,9% (n=52 av 655) i placebogrupper. Enligt företaget är detta slumpmässiga, numeriskt små och icke-signifikanta skillnader vilka inte är ovanliga i studier innehållande patienter med motsvarande sjukdomstillstånd.

Biverkningar enligt produktresumén

Biverkningarna i produktresumén bygger på företagets registreringsstudie, LUME-Lung-1. Utöver de biverkningar som beskrivits ovan anges perifer neuropati, blödningar, mukosit⁹ och stomatit¹⁰ samt hudutslag som mycket vanliga biverkningar.

Perifer neuropati är en känd biverkning av docetaxelbehandling. Incidensen av perifer neuropati i nintedanibgruppen var 19,1% gentemot 16,5% i placebogrupper.

Utifrån nintedanibs verkningsmekanism är blödningar en förväntad biverkning. För adenokarcinompatienterna var incidensen liknande i de båda grupperna, 10,9% respektive 11,1% för nintedanib och placebo.

⁷ QLQ-C30=Core Quality of Life Questionnaire, ett 30 dimensioners livskvalitetsverktyg.

⁸ QLQ-LC13= ett 13 dimensioners lungcancer specifikt livskvalitetsmått, tillägg till QLQ-C30

⁹ Mukositis = inflammation i slemhinnan någonstans i kroppen

¹⁰ Stomatit = inflammation i munslemhinnan

LUME-Lung-2

LUME-Lung-2 var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie som skulle utvärdera effekt och säkerhet av nintedanib plus pemetrexed gentemot pemetrexed plus placebo i andra linjens behandling hos patienter med NSCLC. Studien avbröts i förtid av en oberoende monitoreringskommitté när de fick indikation om att PFS, bedömt av behandlande läkare, inte skulle nås. Monitoreringskommittén har i efterhand medgivit att studien stoppades baserat på felaktiga beräkningar. Enligt monitoreringskommittén visade data vid studiestoppet en signifikant fördel för nintedanib plus pemetrexed i PFS (4,4 månader gentemot 3,6 månader (HR 0,83,95% KI 0,70-0,99, p=0,0435). De studiedata som fanns att tillgå fram till att studien stoppades har använts som stödjande underlag till företagets ansökan till EMA.

TLV:s bedömning: Nintedanib i kombination med docetaxel har visat på en förlängd PFS och total överlevnad gentemot docetaxel i monoterapi. Däremot kunde ingen skillnad i livskvaliteten påvisas på gruppnivå i studien.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det finns inga direkt jämförande studier av kombinationen nintedanib plus docetaxel gentemot erlotinib eller pemetrexed vid andra linjens behandling. Det finns däremot en indirekt jämförelse mellan behandling med nintedanib plus docetaxel respektive erlotinib eller pemetrexed vid NSCLC [5].

Totalt identifierades nio studier men endast fyra uppfyllde kraven för inklusion i grundscenariot.

Nintedanib plus docetaxel visade en signifikant fördel för OS jämfört med docetaxel respektive erlotinib, båda i monoterapi. Den totala överlevnaden var även till fördel för nintedanib plus docetaxel jämfört med pemetrexed, men uppnådde inte statistisk signifikans.

Sannolikheten för att kombinationen nintedanib plus docetaxel utgör det bästa behandlingsalternativet med avseende på OS var 70,4% jämfört med 16,4% för pemetrexed, 9,8% för docetaxel i monoterapi och 3,3% för erlotinib.

Nintedanib plus docetaxel visade en statistiskt signifikant fördel i förlängd PFS jämfört med docetaxel eller erlotinib, båda i monoterapi.

Kombinationen nintedanib/pemetrexed visade en signifikant bättre PFS jämfört med pemetrexed i de data från LUME-lung-2 som felaktigt avbröts. Den uppskattade sannolikheten av nintedanib plus docetaxel är den bästa behandlingen med avseende på PFS var 69,7% jämfört med 18,5% för pemetrexed, 6,8% för erlotinib och 5,0% för docetaxel.

TLV:s bedömning:

Den indirekta jämförelsen indikerar en fördel för kombinationen nintedanib plus docetaxel gentemot erlotinib i monoterapi. Resultatet gentemot nintedanib plus pemetrexed visade en signifikant skillnad i den direkt jämförande studien som avbröts i förtid och en trend till bättre PFS för nintedanib plus docetaxel.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på om de inkluderade. I detta fall bygger resultatet på studier med bland annat olika patientkaraktäristika, skillnader i tidigare behandlingsterapier och antal patienter med adenokarcinom vilket tillför en osäkerhet i resultaten.

2 Hälsoekonomi

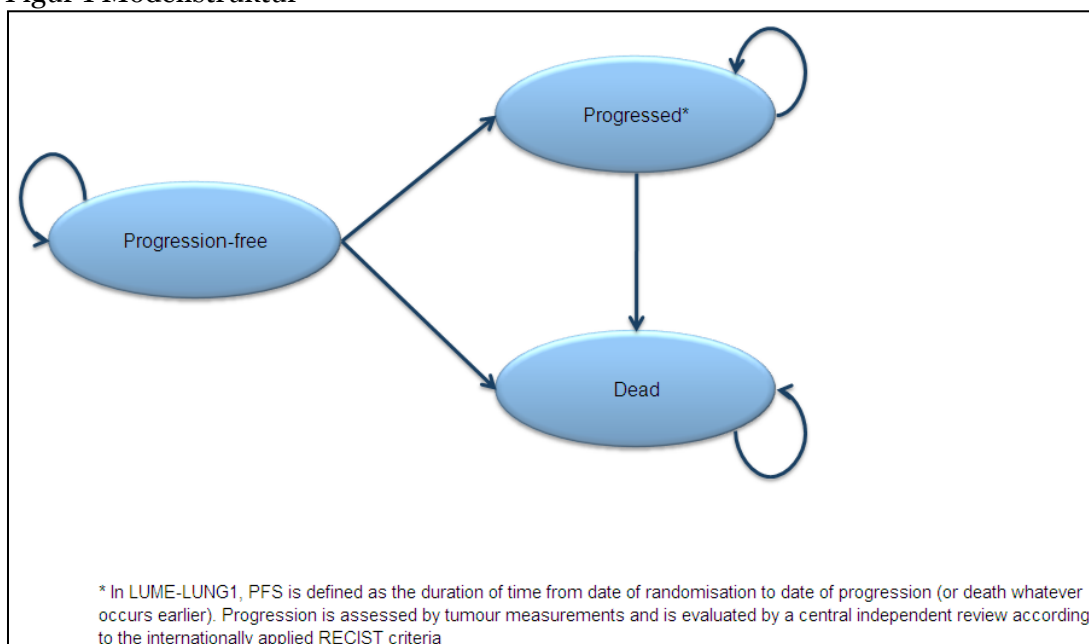
Företaget har gjort en kostnadsnyttoanalys där utfallet beräknar fram progressionsfria levnadsår (PfLYs), levnadsår(LYs) och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Modellen är en Markov modell där varje cykel är tre veckor (21 dagar) med ett livstidsperspektiv (15 år). I modellen är det ett grundscenariot där företaget jämför Vargatef i kombination med docetaxel mot docetaxel. De har också gjort två analyser med andra jämförelsealternativ, i det ena jämförs Vargatef i kombination med docetaxel mot erlotinib och i det andra scenariot jämförs Vargatef i kombination med docetaxel mot pemetrexed. Data till modellen är hämtat från LUME-Lung 1, i annan publicerad litteratur och expert utlåtande.

Patient populationen är hämtad från företagets kliniska studie LUME-Lung 1, där patienten inkluderades i studien om de hade lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom, efter första linjens kemoterapi. Modellen har ett svenskt hälso-sjukvårdsperspektiv eftersom relevant patientgrupp förväntas vara pensionerad eller sjukskrivna och därför inte aktuella för förvärvsbete. En diskonteringsränta på 3% har använts på både kostnad och effekt.

Modellstruktur

Patienten kan befinna sig i tre olika hälsostadier, progressionsfri, progredierad (fortskriden sjukdom) eller död.

Figur 1 Modellstruktur



Andelen patienter som befinner sig i de olika hälsostadierna är uppskattad och baserad på parametriska och empiriska överlevnads funktioner för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). I grundanalysen används data från LUME-Lung 1 och från en nätverks-metaanalys (NMA) för erlotinib och pemetrexed. Andelen patienter i stadiet PFS är beräknad utifrån arean under PFS-kurvan. Patienter som befinner sig i stadiet fortskriden sjukdom (PD) är fram tagen från differensen mellan OS och PFS kurvorna vid specifika tidpunkter.

Kostnad, nytta och effekt skiljer sig i de olika hälsostadierna och räknas om efter varje cykel.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Effektmåtten är hämtat från relevant subgrupp i LUME-Lung 1 studien. Det primära effektmåttet som används i den hälsoekonomiska analysen är progressionsfri överlevnad för patienter som behandlas med nintedanib plus docetaxel i jämförelse med docetaxel plus placebo. Resultatet visar på signifikant förbättring för progressionsfri överlevnad där medianen var 4,2 månader för patienter som får nintedanib jämfört med 2,8 månader för de patienter som har kombinationen med placebo. Det sekundära effektmåttet var total överlevnad och skillnaden mellan grupperna var signifikant och medianen var 12,6 månader respektive 10,3 månader.

Data som inkluderas i modellen är PFS vilket definieras som tiden från första dagen för randomisering till dagen för den första dokumentationen av objektiv tumörprogression eller dödsfall på grund av någon orsak. Livskvaliten för patienterna har tagits fram med hjälp av EQ-5D formulär som patienterna fyllt i. Säkerhetsdata är också en viktigt parameter som är med i analysen.

I den analys där nintedanib plus docetaxel jämförs med erlotinib eller pemetrexed finns det ingen direkt jämförbar studie. PFS och OS härleds i denna analys genom riskkvot (hazard ratio, HR) från Popat et al [5]. Resultatet från NMA ska tolkas med försiktighet på grund av skillnader mellan de använda studierna så som patientkaraktäristika, tidigare behandlingar, och antalet patienter med adenokarcinom.

Modellerings effekter

Kaplan-Meier överlevnadskurvor för OS och PFS för docetaxel plus nintedanib och docetaxel kurvor visar andelen patienter i de tre hälsotillstånd (ingen progression, progression, död) vid olika utvalda tidpunkter. Dessa data infogades i kostnadseffektivitet modellen med hjälp av en parametrisk extrapolering av rådata. Överlevnadsdata från LUME-Lung 1 var relativt likvärdiga med vad Kaplan Meier kurvor visade. I grundanalysen, användes separata modeller för PFS och OS, log – normalfördelning för PFS och log-logistisk fördelning för OS. Påverkan på resultatet av att använda andra alternativa överlevnads modeller redovisas i känslighetsanalysen

Oönskade händelser

Oönskade händelser som används i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 och 4. Undantag är diarré, som graderades som grad 2 men ändå ingår. Baserat på ett yttrande från kliniska experter, kan grad 2 diarré ha betydande inverkan på resursanvändning, och därmed har det beaktats i analysen. Svåra oönskade händelser inkluderades om de förekom hos mer än 5% av fallen eller om de rekommenderades av kliniska experter

Hälsorelaterad livskvalitet modellerades som en minskning av livskvaliteten i samband med varje typ av oönskad händelse och antas ha en påverkan under en hel cykel (d.v.s. tre veckor). Detta antagande byggde på kliniska experters uttalande och kommer sannolikt att vara konservativt. Experter har konstaterat att patienter som får en symptomatisk oönskad händelse behandlas för det och i de flesta fall borde biverkningar avtagit inom loppet av några dagar, med undantag för trötthet och potentiellt, mild men pågående diarré.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitets data samlades in i LUME-Lung 1 studien med hjälp av EQ-5D instrumentet. Analysen uppskattade nyttovärden över tid för PFS patienter från vecka 0-30 under tre veckors intervall. Nyttovikternas extrapolering för PFS stadiet efter en aktiv andrahandsbehandling i vecka 30 antas en linjär trend som är anpassad till insamlad livskvalitetsdata (ekvationen för linjen är $-0,0057 * \text{tid (i cykler)} + 0,7227$). Denna linjära trend som används

för beräkning av livskvalitet efter vecka 30, tills den blir i likhet med post-progression hälsotillståndet. Analysen använder också nyttoviktsvärden från en publicerad studie av Chouaid et al [6]. (2013), som testades i en känslighetsanalys.

I analysen tas också hänsyn till effekterna av biverkningarna på hälsorelaterad livskvaliten, där livskvalitets minskning sker samband med varje oönskad händelse som uppstod under en period av en cykel. Därför var risken för varje typ av oönskade händelser för en enskild cykel beräknad med tiden på behandling (dvs. 5,53 månader för docetaxel i kombination med nintedanib, 3,52 månader för docetaxel, 4,10 månader för erlotinib och 3,04 för pemetrexed).

Det finns en risk att vissa patienter kan uppleva flera biverkningar samtidigt (t.ex. trötthet tillsammans med anemi). Vilket kan riskera en dubbelräkning av minskningen av nyttovikten, och därför är konservativ antagande i grundanalysen. Känslighetsanalyser på minskning av nyttovikterna har utförts.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att livskvaliteten utvärderats på ett relevant sätt

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för Vargatef 100 mg är 19 829 kronor per förpackning med 120 stycken kapslar. Dosering för Vargatef i andra linjens behandling beräknas på 200 mg två gånger dagligen. Det ger en kostnad per cykel (21 dagar) på cirka 12 500 kronor. Docetaxel tas en gång var tredjevecka och ger en kostnad på cirka 1 000 kronor per cykel. Den totala läkemedelkostnaden blir då cirka 13 500 kronor per cykel. Erlotinib har en cykelkostnad på cirka 12 750 kronor och pemetrexed på cirka 27 400 kronor.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vargatef anses inte ha några extra administreringskostnader då patienten tar läkemedlet själv oralt. Detsamma gäller för erlotinib. Däremot har en administrationskostnad på 1 878 kronor beräknats för docetaxel och pemetrexed då dessa läkemedel ges intravenöst på klinik.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget har även räknat med uppföljningskostnader för patienterna vilket baseras på vilket stadie i sjukdomsprocessen som patienten befinner sig i. Kostnad för behandling av biverkningar är också med i modellen. Kostnaderna är hämtade från Södra och Västra sjukvårdsregionernas prislistor.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte räknat med några indirekta kostnader då relevant patientgrupp antas vara pensionerade eller för sjuka för att vara arbetsföra.

Resultat

2.3 Företagets grundscenario

I företagets kostnadsnyttoanalys beräknas kostnaden per QALY för docetaxel plus Vargatef jämfört med docetaxel i monoterapi i grundanalysen till cirka 550 000 kronor.

2.3.1 Antaganden i företagets grundscenario

Antaganden beträffande effekt och behandlingstid

- Effekt data från LUME-Lung 1 studien antogs vara applicerbar på relevant patientpopulation i Sverige
- Patienterna med adenokarcinom från LUME-Lung 1 studien anges som grundscenario, vilket är i linje med indikationen för nintedanib.
- För de primära effektmåten, PFS, OS, och avbrytande av behandling observerades i behandlingsgrupperna över uppföljningsperioden av LUME-Lung 1 studien, vilket har extrapolerats till modellens tidshorisont.
- Avbruten behandling hade samma sannolikhet över hela tidshorisonten.
- Baserat på vad som observerades i LUME-Lung 1, så kunde de patienter som slutat sin behandling med docetaxel fortfarande stå kvar på nintedanib. Men patienter som avbröt behandling med nintedanib också avbröt sin behandling med docetaxel.

Antaganden om kostnader

- Kostnad för läkemedel som används innan och under tiden som docetaxel och docetaxel plus nintedanib är likvärdiga och därför inte medräknade i modellen.
- Monitoreringskostnaderna antogs vara samma för alla aktiva behandlingar, både i andra och tredje linjens behandling.
- Sammansättningen av tredje linjens-behandling antogs vara densamma oavsett vilket andralinjens-behandling har varit.

Antaganden om oönskade händelser

- Oönskade händelser antogs endast för andralinjens behandlingsalternativ.
- Kostnaden och den minskade nyttan som kopplas till enskilda oönskade händelser är inte kopplad till de hälsotillstånd patienten befinner sig i och inte heller vilken typ av behandling som patienten har.
- Andelen oönskade händelser antogs vara konstant över tidshorisonten.
- I analyserna för de andra jämförelsealternativen erlotinib och pemetrexed antas samma oönskade händelser som i jämförelsen med docetaxel men antalet förekomster är hämtad från litteraturen.

Antaganden om livskvaliten

- Livskvaliten påverkas om patienten upplever en oönskad händelse (minskning av livskvaliten).
- Livskvalitets minskning för de specifika oönskade händelserna antogs inte skilja sig åt mellan olika typer av cancer.

2.3.2 Resultatet i företagets grundscenario

Den genomsnittliga totalkostnaden per patient var 120 887 kronor högre med docetaxel plus Vargatef jämfört med docetaxel monoterapi (324 175 kronor respektive 203 289 kronor, respektive), vilket främst förklaras av den ökade läkemedelskostnaden som tillkommer med nintedanib (vilket står för ungefär 74% av skillnaderna i kostnader).

Kostnaden i alla kategorier var högre för kombinationen med docetaxel plus nintedanib med undantag för den totala kostnaden vid tidpunkten för progression, totala kostnader vid livets slut samt läkemedel och administrationskostnader i det utvecklade hälsotillståndet.

Behandling med docetaxel plus nintedanib tillför 0,22 fler QALYs än docetaxel ensamt (1,09 mot 0,87, respektive). Eftersom båda behandlingarna var associerade med samma nyttovinster kan en QALY fördel för docetaxel plus nintedanib delvis förklaras genom skillnader i PFS och OS mellan behandlingarna från LUME-Lung 1 studien. I termer av levnadsår (LY) ökade den med 0,34 då patienten fick docetaxel plus nintedanib än de som behandlades med enbart docetaxel.

Den beräknade kostnaden per QALY för docetaxel plus nintedanib jämfört med docetaxel monoterapi grundanalysen uppskattas till cirka 550 000 kronor.

Tabell 3 Resultat i företagets grundscenario

| | docetaxel plus nintedanib | docetaxel (jmfralet) | Ökning/ minskning |
|---|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Läkemedelskostnad | 102 695 kr | 13 243 kr | 89 452 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 197 240 kr | 173 376 kr | 23 864 kr |
| Övriga direkta kostnader | 17 185 kr | 11 140 kr | 6 045 kr |
| Biverkningskostnader | 7 069 kr | 5 539 kr | 1 530 kr |
| Kostnader, totalt | 324 189 kr | 203 298 kr | 120 891 kr |
| Levnadsår (LY) | 1,68 | 1,34 | 0,34 |
| QALYs | 1,09 | 0,87 | 0,22 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för docetaxel plus nintedanib | | | 355 56kr |
| Kostnad per vunnet QALY för docetaxel plus nintedanib | | | 549 505 kr |

2.3.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har gjort ett antal känslighetsanalyser för att se vilka parametrar som är känsliga vid förändring.

Följande ingångsvärden påverkade kostnaden per QALY i störst utsträckning:

- Nyttovärdet för patienter i PD stadiet som behandlats med docetaxel i kombination med nintedanib
- Tidshorisonten
- Nyttovärdet för patienter i PD stadiet som fick docetaxel
- Diskonteringsränta för hälsan

Nyttovärden för patienter i PD stadiet som blir behandlade med docetaxel i kombination med nintedanib eller docetaxel påverkar resultatet mer än de flesta andra förändringar. Utifrån grundanalysens resultat, var detta förväntad eftersom som modelleringen utgår från att patienter tillbringar mer tid och få betydligt fler QALY:s i PD stadiet. Modellens tidshorisont och diskonteringsräntor påverkade också resultatet relativt mycket än förändring av andra parametrar, men det är viktigt att notera att dessa mått varierades i högre grad än andra. Övriga parametrar hade endast en begränsad inverkan på resultatet, dock ingår inte någon analys där förändring av läkemedelskostnaden och administrationskostnader är gjorda. När företaget gjorde en känslighetsanalys med den svenska tariffen (Burström 2013) för EQ-5D beräkningen minskade kostnaden per QALY till 423 880 kronor

Tabell 4 Företagets känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|------------------------|----------------------|---------------|-----------|--------------|
| Tidshorisont | 5 år | | | 736 000 kr |
| | 10 år | | | 586 321 kr |
| Livskvalitet i PD | docetaxel + Vargatef | | -0,025 | 638 699 kr |
| Livskvalitet i PD | docetaxel | | +0,025 | 611 539 kr |
| Burströms EQ-5D vikter | | | | 423 880kr |
| Diskontering av hälsa | 0 % | | | 474 669 kr |
| | 5 % | | | 590 723 kr |

Jämförelse med docetaxel plus Vargatef mot erlotinib respektive pemetrexed

Dessa analyser är indirekta jämförelser med docetaxel plus nintedanib mot erlotinib och pemetrexed. I analyserna används Weibulls fördelning i både OS och PFS beräkningarna. Riskkvoterna (HR) för erlotinib och pemetrexed erhålls från nätverksmetaanalysen. Den beräknade kostnaden per QALY för docetaxel plus nintedanib jämfört med erlotinib och pemetrexed uppskattades till cirka kronor 253 000 kronor och respektive 70 000 kronor per QALY. Pemetrexed hade högre QALY värde jämfört med erlotinib, men på grund av dess höga kostnader, gav det en lägre ICER

För att testa hur robust analysensresultaten är i de indirekta jämförelserna, har olika riskkvoter (HR) nivåer på PFS och OS för docetaxel plus nintedanib kontra erlotinib och pemetrexed testats. HR för PFS med docetaxel plus nintedanib kontra erlotinib varierades värdet från 0,70 till 0,68, vilket resulterar till en kostnad per QALY på cirka 254 000 kronor. I OS ändrades HR värdena från 0,64 till 0,74 vilket resulterade i en kostnad per QALY på cirka 300 000 kronor. För jämförelsen av docetaxel plus nintedanib kontra pemetrexed för PFS ändrades HR från 0,84 till 0,77, vilket resulterade i en kostnad på cirka 56 000 kronor per QALY. En förändring av HR från 0,82 till 0,83 för OS gav en kostnad per QALY på 66 000 kronor.

Används HR med Bucher-metod [7] i en indirekt jämförelse av docetaxel plus nintedanib jämfört med erlotinib förändrades av HR från 0,70 till 0,58 för PFS och från 0,64 till 0,56,

för OS, vilket leder till en kostnad per QALY på cirka 260 000 kronor och cirka 230 000 kronor. När kombinationen jämfördes med pemetrexed, var HR:s ändrad från 0,84 till 0,93 och 0,82 till 0,90, respektive för PFS och OS, vilket resulterar i en kostnad per QALY av cirka 90 000 kronor och 20 000 kronor.

2.4 TLV:s grundscenario

TLV:s bedömning: TLV har inga direkta synpunkter på antaganden eller resultat i företagets hälsoekonomiska analys och godtar att analysen ligger till grund för beslut. Scenarion, antaganden, effektdata och kostnader anses vara rimliga.

2.4.1 Osäkerhet i resultaten

Det finns en viss osäkerhet i resultatet från den indirekta jämförelsen mellan docetaxel plus nintedanib mot erlotinib och pemetrexed. I en sammanvägd bedömning av de olika analyserna anser TLV att osäkerheten i analysen är låg.

2.5 Förväntad försäljning

Tabell 5 Förväntad försäljning

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16. | | | |
| | | | |

2.6 Samlad bedömning av resultaten

Den sammanvägda bedömningen av nintedanib i kombination med docetaxel mot docetaxel visar att läkemedelskostnaderna är högre för kombinationen än för en behandling med enbart docetaxel. Skillnaden av totalkostnaden på dessa två behandlingar är 120 000 kronor per år men visar på en förbättring i livskvalitet med 0,22 QALY:s. Resultatet från den hälsoekonomiska analysen visar en kostnad per QALY på cirka 550 000 kronor vilket är en medelhög kostnad för patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

SMC i Skottland beslutade om subvention för Vargatef i april 2015. Beslutet vilar på en lösning med Patient Access Scheme (PAS) som förbättrar kostnadseffektiviteten för Vargatef och garanterar fortsatt tillgång av Vargatef i Skottland. Inom ramen för PAS som även inkluderar en hemlig rabatt blev den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) £33,412 jämfört med docetaxel. I jämförelsen med erlotinib respektive pemetrexed blev ICER:s £31,732 och £19,575.

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutsriterium 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 bakgrunds-

analysen 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.

I tabell 6 presenteras de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 6 Internationella priser

| Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16. | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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

4.2 Författningstext m.m.

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

4.3 Praxis

TLV har tidigare beslutat om subvention för läkemedel avsedda för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad och med en beräknad en kostnad per QALY på cirka 1 miljon kronor. Det vill säga långt över den kostnad per QALY som uppskattas för Vargatef. En sammanfattning av tidigare fattade beslut presenteras i bilaga 2.

5 Sammanvägning

Icke småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligaste förekommande formen av lungcancer och utgör ungefär 80 % av all lungcancer. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. En av de vanligaste subgrupperna är adenokarcinom.

Vargatef (nintedanib) är avsett att användas i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom, efter första linjens kemoterapi.

Vargatef har i kombination med docetaxel visat på en förlängd överlevnad utan att sjukdomen fortskrider (progressionsfri överlevnad, PFS) och total överlevnad gentemot docetaxel i monoterapi. Däremot kunde ingen skillnad i livskvaliteten påvisas på gruppnivå i den aktuella studien.

TLV bedömer att Tarceva (erlotinib), Alimta (pemetrexed), respektive docetaxel i monoterapi utgör relevanta jämförelsealternativ till kombinationen Vargatef (nintedanib) och docetaxel. För jämförelserna gentemot erlotinib respektive pemetrexed saknas direkt jämförande studier. En indirekt jämförelse mellan kombinationen Vargatef plus docetaxel gentemot erlotinib i monoterapi indikerar en fördel för Vargatef plus docetaxel. Resultatet gentemot pemetrexed visade inte på någon signifikant skillnad i den indirekta jämförelsen men en direkt jämförande studie som felaktigt avbröts i förtid visade på en signifikant bättre PFS för Vargatef plus pemetrexed gentemot pemetrexed plus placebo.

TLV bedömer svårighetsgraden som hög då tillståndet är obotligt och leder till döden. Behandling med andra linjens kemoterapi är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att kostnad per QALY på cirka 550 000 kronor är en medelhög kostnad för patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen - att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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.). TLV bedömer svårighetsgraden för Vargatefs indikation som hög. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

Osäkerheten i den direkt jämförande studien bedöms som låg medan den indirekta jämförelsen tillför en osäkerhet. Med hänsyn tagen till bland annat sjukdomens svårighetsgrad och det medicinska behovet bedömer TLV att det begärda priset för Vargatef som rimligt i förhållande till den hälsovinst som erhålls.

Sammantaget, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Vargatef ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför beviljas.

6 Referenser

- [1] Internetmedicin.se. (2014-03-11, 2015-03). *Lungcancer*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=618>
- [2] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer - Bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Stöd för styrning och ledning," 2014.
- [3] Regionalt cancercentrum i samverkan, "Lungcancer Nationellt vårdprogram," 2015.
- [4] M. Reck, R. Kaiser, A. Mellempgaard, J. Y. Douillard, S. Orlov, M. Krzakowski, *et al.*, "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial," *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 143-55, Feb 2014.
- [5] S. Popat, A. Mellempgaard, K. Fahrbach, A. Martin, M. Rizzo, R. Kaiser, *et al.*, "Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis," *Future Oncol*, vol. 11, pp. 409-20, 2015.
- [6] C. Chouaid, J. Agulnik, E. Goker, G. J. Herder, J. F. Lester, J. Vansteenkiste, *et al.*, "Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting," *J Thorac Oncol*, vol. 8, pp. 997-1003, Aug 2013.
- [7] H. C. Bucher, G. H. Guyatt, L. E. Griffith, and S. D. Walter, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, pp. 683-91, Jun 1997.

7 Bilagor

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

8 § 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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 – Praxis

Nämnden har tidigare fattat flera beslut rörande läkemedel som används för behandling av sjukdomar med hög svårighetsgrad med en beräknad en kostnad per QALY på cirka 1 miljon kronor. Det vill säga långt över den kostnad per QALY som uppskattas för Vargatef. Nedan är ett urval av sådana beslut från cancerområdet.

1376/2014 - Cometriq

Under 2014 beslutade TLV om begränsad subvention för särläkemedlet Cometriq. Cometriq används för att behandla medullär sköldkörtelcancer. Hos patienter med progressiv sjukdom visades behandlingen ge en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad på 11,2 månader i median mot 4,0 månader för placebogrupperna.

Företagets hälsoekonomiska analys resulterade i en kostnad per QALY på cirka 650 000 kronor, men i TLV:s analys uppgick kostnaden per QALY till 975 000 kronor. I sin analys gjorde TLV ett konservativt antagande om att ingen dosreducering förekom. Osäkerheten i analysen var hög, men eftersom TLV:s analys vilade på konservativa antaganden ifråga om både läkemedelskostnader och dosjustering antogs kostnaden per QALY åtminstone inte var underskattad. För att motverka risken för indikationsglidning begränsades subventionen till gällande indikation.

3583/2013 –Xalkori

Under 2014 beviljades Xalkori begränsad subvention med uppföljningsvillkor. Xalkori är ett läkemedel i tablettform för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC). Företaget skattade den genomsnittliga skillnaden i total överlevnad till 2,4 månader. TLV:s bedömning var att behandling med Xalkori innebar en kostnad per QALY på cirka 900 000 kronor. Sjukdomens svårighetsgrad i förhållande till andra sjukdomar bedömdes emellertid vara mycket hög och med hänsyn till det ansågs även en så hög kostnad per QALY kunna vara rimlig.

419/2006 - Nexavar

Nexavar är ett särläkemedel mot avancerad njurcellscancer, där endast palliativ vård återstår. LFN konstaterade i beslutet att vid en förlängd överlevnad om i genomsnitt 5 månader, vilket tillgängliga data tydde på, så skulle kostnaden per vunnen QALY bli uppemot en miljon kronor. Generell subvention beviljades trots en stor osäkerhet kring framför allt överlevnads-vinsten i kombination med en hög till mycket hög kostnad. Orsaken till osäkerheten hängde främst samman med att den jämförande överlevnadsstudien med Nexavar och placebo avslutades i förtid p.g.a. etiska skäl och patienterna i placeboarmen erbjöds då aktiv behandling. Nämnden tog hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad, den låga livskvaliteten för patienterna samt till patienternas förlust av ett stort antal levnadsår till följd av sin mycket korta överlevnad.

969/2006 – Sutent

Under 2006 beslutade LFN om generell subvention för särläkemedlet Sutent som används för behandling av malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) eller framskriden och/eller metastaserad njurcellscancer (MRCC). Företagets beräkningar visade på en förlängd överlevnad på 6 månader till en kostnad per QALY om 550 000 kr vid MRCC-indikationen och 4-5 månader till en kostnad per QALY runt en miljon kronor vid GIST. Resultaten bedömdes emellertid vara mycket osäkra.

LFN bedömde att kostnaden per vunnen QALY sannolikt var mycket hög och kanske högre än vad nämnden i liknande fall normalt hade accepterat. Nämnden beaktade emellertid sjukdomarnas svårighetsgrad, att livskvaliteten för patienterna var låg och att de som drabbades förlorade ett stort antal levnadsår till följd av en mycket kort överlevnad. Tre ledamöter var skiljaktiga och ansåg att dokumentationen i underlaget var för svag.