

## SÖKANDE

Boehringer Ingelheim AB  
Box 47608  
117 94 Stockholm

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-04-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	20 mg	Blisters, 28 x1 tabletter (endos)	174935	17 361,15	17 528,00
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	30 mg	Blisters, 28 x1 tabletter (endos)	122471	17 361,15	17 528,00
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	40 mg	Blisters, 28 x 1 tabletter (endos)	571285	17 361,15	17 528,00
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 28 x 1 tabletter (endos)	073682	17 361,15	17 528,00

### Villkor

Företaget ska senast den 1 juli 2016 för TLV redovisa resultat från studien LUX-Lung 7, samt ange hur resultatet påverkar läkemedlets kostnadseffektivitet.

## ANSÖKAN

Boehringer Ingelheim AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	20 mg	Blister, 28 x1 tabletter (endos)	174935	17 361,15
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 28 x1 tabletter (endos)	122471	17 361,15
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	40 mg	Blister, 28 x 1 tabletter (endos)	571285	17 361,15
GIOTRIF	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 28 x 1 tabletter (endos)	073682	17 361,15

## UTREDNING I ÄRENDET

Lungcancer är den fjärde vanligaste cancerformen i Sverige och också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken. Lungcancer tenderar att spridas snabbt till andra organ vilket gör att sjukdomen blir obotlig. Lungcancer delas in i två huvudgrupper, småcellig- (SCLC) och icke-småcellig (NSCLC) lungcancer. NSCLC utgör ungefär 75 procent av alla lungcancerfall. Behandling av NSCLC beror på i vilket tillstånd patienten befinner sig vid diagnos och kan innebära kirurgi, stålbehandling och/eller kemoterapi. Ungefär tio procent av alla patienter med NSCLC har mutationer i genen för epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Det är dessa patienter som kan bli aktuella för behandling med Giotrif.

Giotrif har utvärderats i två kliniska studier på behandlingsnaiva patienter med NSCLC och bekräftad mutation i EGFR. Patienterna var till störst del av asiatisk härkomst. I ena studien utvärderades Giotrif mot en kombinerad kemoterapi bestående av cisplatin/pemetrexed. Resultatet visade att Giotrif förlänger den progressionsfria överlevnaden (PFS) med 4,2 månader.<sup>1</sup> I den andra studien utvärderades Giotrif mot en kombinerad kemoterapi bestående av cisplatin/gemcitabin. Resultatet visade att Giotrif förlängde den progressionsfria överlevnaden med 5,4 månader.<sup>2</sup> Eftersom överlevnadsdata fortfarande var omogen vid den primära analysen var en uppskattning av den totala överlevnaden inte möjlig.

Två preparat, Tarceva och Iressa, ingår i förmånerna för behandling av patienter med NSCLC och bekräftad EGFR-mutation. Kostnaden för rekommenderad dygnsdos är lägre än för både Tarceva och Iressa.

<sup>1</sup> Sequist L V, Yang J C-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai C-M, Boyer M, Su W-C, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee K H, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M, Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations, J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

<sup>2</sup> Wu Y L, Zhou C, Hu C P, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Hua Shi J, Young Lee K, Xu C R, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater S L, Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial, Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22.

I dagsläget finns inga direkt jämförande studier mellan preparaten. Företaget har genom en nätverksmetaanalys antagit att effekten av Giotrif, avseende PFS och totalöverlevnad, är minst lika bra som Tarceva och Iressa. Företaget har även kompletterat ansökan med indirekta jämförelser mellan Giotrif och Tarceva respektive Giotrif och Iressa. Företaget grundar den indirekta jämförelserna på registreringsstudierna för respektive produkt. Genom att sedan jämföra den ökning av PFS som behandling med respektive preparat medförde antar företaget att Giotrif i alla fall inte är sämre än Tarceva och Iressa.

Företaget har en pågående direkt jämförande studie, LUX-Lung 7, där effekten av Giotrif utvärderas mot Iressa. Studien är färdigrekryterad och resultat väntas till mitten av 2016.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel 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.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV:s beslut förenas med särskilda villkor.

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.

TLV gör följande bedömning.

Giotrif som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaterad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI. Giotrif ska användas av en patientgrupp som har en mycket allvarlig sjukdom med relativt snabbt förlopp och utan möjlighet till tillfrisknande.

Både Tarceva och Iressa anses vara relevanta jämförelsealternativ till Giotrif.

Giotrif erbjuder ett ytterligare behandlingsalternativ till en lägre kostnad per rekommenderad dygnsdos än med befintliga alternativ.

Giotrif förlänger den progressionsfria överlevnaden för behandlingsnaiva patienter med bekräftad EGFR-mutation både i jämförelse med en kombination av cisplatin och pemetrexed och en kombination av cisplatin och gemcitabin.

Det åligger företaget att visa att läkemedlet har en medicinsk nytta som står i relation till risken/biverkningarna av behandlingen, även om kostnaden är densamma eller lägre. Ofta saknas dock direkt jämförande studier vid godkännandet och bedömningen kan behöva göras genom indirekta jämförelser. Indirekta jämförelser har ofta ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier.

Direkt jämförande studier mellan Giotrif och jämförelsealternativen saknas. Företaget har gjort en nätverksmetaanalys mellan Giotrif och jämförelsealternativen samt indirekta jämförelser mellan Giotrif och respektive jämförelsealternativ. Utifrån den indirekta jämförelsen är den rimligaste bedömningen att Giotrif åtminstone inte är sämre än Tarceva och Iressa. Osäkerheterna är dock mycket stora. TLV finner att företaget har visat att Giotrif är kostnadseffektiv givet dessa förutsättningar, men osäkerheten är stor. Denna osäkerhet kan dock accepteras om beslutet förenas med ett villkor om att företaget ska inkomma med kompletterande uppgifter så fort dessa finns att tillgå. Det pågår för tillfället en direkt jämförande studie mellan Giotrif och Iressa. Resultaten från denna kommer att vara en viktig komponent för att svara på hur effektförhållandena egentligen ser ut.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Ansökan om subvention ska därför bifallas. Med anledning av de stora osäkerheter om kostnadseffektiviteten som råder bör beslutet förenas med ett villkor om att företaget, när den direkt jämförande studien är avslutad, med större säkerhet visar att Giotrif är kostnadseffektivt i förhållande till jämförelsealternativen.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Landenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Lampa. I handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Alicia Ahlberg deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa