

Datum

2016-09-23

Vår beteckning

1088/2016

**SÖKANDE**Servier Sverige AB  
Box 725  
169 27 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-09-24 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lonsurf, tablett	Tablett	15mg/6,14mg	20	57979	5435,00	5589,95
Lonsurf, tablett	Tablett	15mg/6,14mg	60	158698	16305,00	16677,35
Lonsurf, tablett	Tablett	20mg/8,19mg	20	516182	7246,67	7437,85
Lonsurf, tablett	Tablett	20mg/8,19mg	60	389330	21740,00	22221,05

## ANSÖKAN

Servier Sverige AB har ansökt om att läkemedlet Lonsurf, tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs, i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Lonsurf innehåller de aktiva substanserna trifluridin och tipiracilhydroklorid. Trifluridin är en tymidinbaserad nukleosidanalogue och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforylas-hämmare.

Lonsurf är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m<sup>2</sup>/dos (max 80 mg/dos) administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel, så länge nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen hos män och kvinnor i Sverige. Ungefär 6000 personer per år diagnostiseras med kolorektal cancer. 20-25 procent har metastaserande sjukdom vid diagnos och ungefär lika många får metastaser senare i förloppet. Överlevnaden är starkt beroende av tumörstadiet vid diagnos.

Behandling av metastaserande kolorektal cancer är oftast palliativ och syftar till att minska eller förebygga uppkomst av tumörrelaterade symptom, förlänga tid till progression samt att öka totalöverlevnaden. Principiellt tre olika typer av cytostatika samt antikroppar mot VEGF och EGFR används i dagsläget i olika kombinationer. Många patienter får två eller tre linjers behandling där kombinationen byts ut vid svikt på tidigare behandling. Ett nytillkommet alternativ är tyrosinkinashämmaren Stivarga (regorafenib) som i praktiken har indikation mot samma patientgrupp som kommer att behandlas med Lonsurf. Lonsurf omnämns inte i Socialstyrelsens riktlinjer, nationella vårdprogrammet eller i riktlinjerna från Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF). Läkemedlet omnämns dock i de senaste riktlinjerna från European Society for Medical Oncology (ESMO) som ett nytillkommet alternativ för behandling av metastaserande kolorektal cancer i sista behandlingslinjen där också Stivarga ingår. De kommenterar också att toxiciteten för Lonsurf är begränsad. ESMO har även graderat den kliniska nyttan av Lonsurf till 2 på sin ESMO-MCBS<sup>1</sup> skala.

Företaget har valt att jämföra mot bästa understödjande behandling, vilket de anger är det som återstår då alla andra möjliga behandlingar provats i enlighet med indikationen för Lonsurf.

Trifluridin/tipiracilhydroklorid (Lonsurf) har i en stor randomiserad placebokontrollerad studie (RECOURSE, fas III) visat på statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo vad gäller total överlevnad, progressionsfri överlevnad samt sjukdomskontroll efter 6 veckors behandling. Den totala medianöverlevnaden ökade med 1,8 månader (HR=0,68, 95 % KI

<sup>1</sup> Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. "A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)." *Ann Oncol.*, 8, 1547-73, Aug. 26, 2015.

0,58-0,81) för de som behandlades med trifluridin/tipiracilhydroklorid i jämförelse med placebobehandlade<sup>2</sup>. En mindre studie, JapicCTI-090880, har också genomförts i en japansk population.

EMA bedömer att ökningen av OS vid trifluridin/tipiracilhydrokloridbehandling tycks vara kliniskt relevant, speciellt i ljuset av att efterföljande behandlingsalternativ saknas och patienterna har en dålig prognos. GOF anger att det inte finns några allmänt accepterade och använda tröskelvärden för när behandlingseffektens storlek anses tillräcklig. Dock uppges att tidigare nordiska konsensusuttalanden anger att vid överlevnadsförlängande behandling vid spridd sjukdom bör den absoluta behandlingsvinsten visa en ökad medianöverlevnad om minst 3 månader eller en förbättring om minst 20 procent av medianöverlevnaden. Då behandlingsmått vid median inte alltid är rättvisande för skillnaderna under hela förloppen anser GOF att även hasardkvoter bör beaktas. Vid detta mått har en kvot på cirka 0,80 i allmänhet bedömts vara kliniskt relevant.

EMA påpekar att det inte har identifierats någon prediktiv markör eller specifik subgrupp där svaret på behandling är bättre eller alternativt uteblir.

De allvarligaste observerade biverkningarna hos patienter som behandlats med Lonsurf listas i produktresumén i FASS och är benmärgssuppression och gastrointestinal toxicitet. De mest frekventa biverkningarna ( $\geq 30\%$ ) hos patienter som behandlats med Lonsurf är neutropeni, illamående, trötthet, anemi och leukopeni.

EMA beskriver biverkningarna som typiska för myelosuppressiva läkemedel och beroende av verkningsmekanismen. De kommenteras som förutsägbara, hanterbara och tolereras väl av patienterna.

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modell som jämför Lonsurf med ingen ytterligare behandling.

Analysen bygger på en partition-survival-modell. Vid varje tidsperiod avläser modellen hur stor andel av patienterna som är progressionsfria, har progredierat eller avlidit. Det är modellens tre tillstånd.

Tidsperspektivet i modellen är patientens livstid eller som mest 10 år.

I företagets grundscenario används i modellen poolade data från fas-2 och fas-3 studien.

Både PFS och OS estimeras med en log-logistisk funktion. Separata överlevnadskurvor skattas för de olika behandlingsarmarna.

Ingen data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i de kliniska studierna. Företaget använder sig av livskvalitetsdata från den kliniska studien för Stivarga (CORRECT) och uppgifter från Merck Serono från tillfället när NICE utvärderade Erbitux. De läkemedlen har liknande användningsområde som Lonsurf. Nyttovikten vid progression kommer från Stivargastudien. Nyttovikten efter progression är ett genomsnitt av nyttovikten efter progression i Stivargastudien och nyttovikten för tredje linjens behandling i NICE:s utvärdering av cetuximab.

---

<sup>2</sup> Robert J. Mayer, Eric Van Cutsem, Alfredo Falcone, Takayuki Yoshino, Rocio Garcia-Carbonero, Nobuyuki Mizunuma, *et al.*, "Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal", *N Engl J Med*, 372, 1909-1919, May 14, 2015.

Kostnaden för Lonsurf vid rekommenderad dos är 22 640 kronor per 28-dagars period. I RECOURSE förekom dosreduktioner, vilket tas hänsyn till i modellen.

Företagets antaganden om övrig vårdresursåtgång i modellen är enligt TLV:s anlitate expert inte orimliga.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i företagets grundscenario är 700 000 kronor.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena 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.).

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.

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

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande och leder till kraftigt försämrad livskvalitet och förtida död. Behandlingen är för de allra flesta av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att ingen behandling är ett relevant jämförelsealternativ då indikationen är patienter som behandlats med eller inte är lämpliga för tillgängliga behandlingar, bortsett från Stivarga som TLV inte har beviljat förmånsstatus.

1088/2016

Med stöd av EMA:s och GOF:s uttalanden om OS anser TLV att effekten på OS vid behandling med trifluridin/tipiracilhydroklorid utifrån RECOURSE-studien kan bedömas vara kliniskt relevant då OS förlängs med mer än 20 procent och hasardkvoten är lägre än 0,80.

TLV anser att det är en brist att inga patientrapporterade livskvalitetsinstrument användes i RECOURSE-studien.

TLV delar EMA:s uppfattning att biverkningarna är beroende av verkningsmekanismen för Lonsurf och uppvisar en typisk bild för myelosuppressiva läkemedel. De är förutsägbara, hanterbara och tolereras väl av patienterna.

TLV bedömer att patientpopulationen i RECOURSE bättre speglar svenska patienter och förhållanden och därför ska ligga till grund för antaganden om effekt i den hälsoekonomiska analysen. Nyttovikterna enligt ansökan från Merck Serono till NICE avser en tidigare behandlingslinje. TLV bedömer därför att det är lämpligare att enbart utgå från CORRECT vad gäller nyttovikter. Om TLV tar hänsyn till dessa två faktorer och i en konservativ analys inte extrapolerar effektdata så ger resultaten en kostnad per QALY på 870 000 kronor.

Många patienter i den kliniska studien hade uppnått det primära effektmåttet. Det reducerar osäkerheten. I förhållande till andra läkemedelsärenden bedömer TLV att osäkerheten är medelhög.

Kostnaden per QALY är hög för behandling med Lonsurf vid metastaserande kolorektal cancer. TLV bedömer dock att kostnaden är acceptabel med tanke på sjukdomens mycket höga svårighetsgrad.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lonsurf ska ingå i läkemedelsförmånerna. Företagets ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

1088/2016

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, före detta läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Charlotte Anderberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Martin Söderstam deltagit.

Stefan Lundgren

Charlotte Anderberg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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