

Datum  
2016-06-16Vår beteckning  
347/2016**SÖKANDE**Pfizer AB  
Att: Pricing & Reimbursement,  
Vetenskapsvägen 10  
191 90 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och 2016-06-17 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xalkori	Kapsel, hård	200 mg	Blisters, 60 kapslar	073313	34 814,42	35 556,96
Xalkori	Kapsel, hård	250 mg	Blisters, 60 kapslar	081305	43 518,02	44 434,63

## ANSÖKAN

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Xalkori godkändes i den centrala proceduren av European Medicines Agency (EMA) år 2012 för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC). I oktober 2015 utökades Xalkoris indikation till att även omfatta första linjens behandling. Företaget erhöll i februari 2014 subvention för behandling med Xalkori i andra linjen, med följande begränsning och villkor:

### *Begränsningar*

Subventioneras endast för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).

### *Villkor*

Företaget ska senast den 1 april 2016 komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för Xalkori. Analysen ska baseras på hur patienter väljs ut för behandling och användningsmönstret för Xalkori i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

Företaget ansöker nu om generell subvention, för att även omfatta behandling i första linjen.

Den rekommenderade dosen för Xalkori är 250 mg två gånger dagligen (500 mg dagligen), som tas kontinuerligt.

Behandling med Xalkori har jämförts mot kemoterapi, det vill säga pemetrexed + cisplatin och pemetrexed + karboplatin i en randomiserad, öppen fas-III-studie, benämnd PROFILE 1014. Hos tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer av icke skivepiteltyp gav Xalkori en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad (PFS) på 3,9 månader (10,9 versus 7,0 månader) och en 29,4 procentenheter bättre ORR (74,4 procent versus 45,0 procent). Xalkori visade ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad jämfört med kemoterapi. Xalkorigruppen visade dock ett bättre numeriskt resultat i total överlevnad än kemoterapigruppen.

Tolkning av överlevnadsdata försvåras av att hälften av patienterna inte hade avlidit i studien och att 70,2 procent av patienterna i kemoterapigruppen övergick till aktiv behandling med Xalkori efter progression.

Efter förfrågan från CHMP<sup>1</sup> har företaget justerat för crossover från kemoterapigruppen till Xalkorigruppen genom flera statistiska metoder<sup>2</sup>. Resultaten visade en statistiskt signifikant fördel för Xalkori versus kemoterapi med HR-kvoter mellan 0,610-0,649 med ensidiga p-värden på 0,0123-0,0242 i en Log-normalmodell.

Behandlingsdurationen var betydligt längre i crizotinibgruppen; 47,4 veckor till skillnad från 18 veckor i kemoterapigruppen. En justering för denna skillnad i exponering har gjorts för

<sup>1</sup> CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use. Kommittén är en del av EMA.

<sup>2</sup> Exempelvis IPE och en tvåstegsmodell som enligt EMA var likvärdig en RPFST-modell

347/2016

biverkningarna av särskilt intresse. Resultatet av justeringen visar att andelen patienter med bradykardi, diarré, förändrad smakupplevelse, ödem och synrubbningar var statistiskt signifikant högre i Xalkorigruppen och förstoppning, dyspné, hypokalemi, leukopeni, illamående, neuropati, neutropeni, lungembolism och kräkning var statistiskt signifikant högre i kemoterapigruppen.

En högre andel i kemoterapigruppen fick avsluta behandlingen på grund av behandlingsrelaterade biverkningar i kemoterapigruppen (8,3 versus 4,7 procent).

Biverkningarna är i linje med tidigare studier. Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad har setts vid behandling med Xalkori i första linjen eller i andra linjen.

För att fånga relevanta kostnader och effekter för Xalkori har företaget presenterat en hälsoekonomisk analys i form av en Markov-modell. I den hälsoekonomiska modellen jämförs Xalkori med kemoterapi.

Företaget har i sin analys viktat effekten från en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin samt pemetrexed och karboplatin. Dock har endast kostnaden för pemetrexed och cisplatin använts i den hälsoekonomiska analysen.

Eftersom 70,2 procent av patienterna i kemoterapigruppen vid progression bytte till Xalkori betraktades dessa i studien som att de fortfarande tillhör kemoterapigruppen. Företaget anser att dessa data därför präglas av bias och inte är representativa för den faktiska skillnaden i överlevnad mellan behandlingsgrupperna. I den hälsoekonomiska analysen har företaget därför justerat för effekterna av crossover från kemoterapigruppen till Xalkorigruppen.

Nyttovikter vid behandling i första linjen inhämtas från PROFILE 1014 innan progression. Företaget utvärderade livskvaliten genom EQ-5D.

## **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.).

347/2016

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.

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

### **TLV gör följande bedömning**

Lungcancer är den största orsaken till cancerrelaterad död världen över. De flesta lungcancerfallen, 85 procent, är av typen icke småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer NSCLC). Dessa fall är av typen inoperabel lokalt avancerad (Stadium IIIB) eller metastaserande sjukdom (stadium IV) utan befintlig bot. 5-årsöverlevnaden hos patienter med stadium IIIB och IV har visat sig vara 5 procent respektive under 1 procent. Svårighetsgraden bedöms därmed vara mycket hög.

Pemetrexed + cisplatin eller pemetrexed + karboplatin är två relevanta jämförelsealternativ eftersom de stämmer överrens med Vårdprogrammets rekommendationer och är de vanligaste alternativen enligt TLV:s expert för den här gruppen av patienter.

Det finns ett behov av ytterligare ett behandlingsalternativ för patienterna med sjukdomen anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) eftersom det saknas ett målinriktat behandlingsalternativ i första linjen för den här gruppen. Xalkori har i första linjens behandling visat en statistiskt signifikant förbättring i PFS på 3,9 månaders utvärderad av oberoende prövare jämfört med kemoterapi, och en positiv trend i OS. Detta är en fördel som av EMA anses överväga riskerna i behandlingen för en patientgrupp där det idag inte finns något annat målinriktat behandlingsalternativ. Biverkningarna skiljer sig inte från tidigare studier i andra linjen där Xalkori har subvention.

TLV bedömer att utifrån nuvarande tillgängliga dokumentation är den bästa uppskattningen för kostnaden per QALY vid första linjens behandling med Xalkori jämfört med kemoterapi ungefär 900 000 kr. Detta får anses vara en hög kostnad. Med hänsyn tagen till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad kan dock en så hög kostnad per QALY anses vara rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att Xalkori uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen. Därför föreslås att ansökan om subvention för Xalkori ska bifallas.

Eftersom Xalkori i och med detta beslut subventioneras i första linjen bedömer TLV att det tidigare uppföljningsvillkoret i andra linjen inte längre nödvändigt.

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 Xalkori ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Se nedan hur man överklagar.

347/2016

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, docenten Ellen Vinge och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anna Strömgren och hälsoekonomen Madeleine Jacobi.

Stefan Lundgren

Anna Strömgren

## **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.