

**SÖKANDE**

Novartis Sverige AB  
Kemistvägen 1B  
189 79 Täby

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-12-15 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zykadia	Kapsel, hård	150 mg	Bliester 150 kapslar	487105	50 011,47	50 178,50

**Villkor**

Företaget ska senast den 31 december 2018 inkomma med en ny hälsoekonomisk analys baserad på data från den jämförande fas 3-studien mellan ceritinib och docetaxel.

## ANSÖKAN

Novartis Sverige AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zykadia	Kapsel, hård	150 mg	Blister, 150 kapslar	487105	50 011,47

## UTREDNING I ÄRENDET

Zykadia (kapslar) är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib). Detta innebär att Zykadia i dagsläget ska användas som tredje linjens behandling.

Varje år får cirka 3800 personer lungcancer. Det finns två huvudtyper av lungcancer, småcellig och icke-småcellig lungcancer. Icke-småcellig lungcancer är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av all lungcancer och den kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligaste formerna är skivepitelcancer<sup>1</sup> och adenokarcinom<sup>2</sup>, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen. Cirka 2-7 procent av patienterna med adenokarcinom har en specifik genmutation, EML-ALK.

Enligt Socialstyrelsen har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden 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.

Zykadia doseras med 750 mg en gång per dag (5 kapslar á 150 mg) och behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta kan observeras. En förpackning innebär vid normal dosering cirka en månads behandling. Företaget har ansökt om ett pris på 50 178,50 kronor per förpackning.

Zykadia fick marknadsgodkännande i Europa i maj 2015. Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval), vilket innebär att det är baserat på data som ännu inte är heltäckande, men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker. Vid ett villkorat godkännande sätts särskilda krav på företaget att till exempel genomföra nya/fullfölja pågående studier. Godkännandet förnyas årligen fram till att alla åtaganden/villkor är uppfyllda och då övergår godkännandet i ett vanligt godkännande. Ett villkorat godkännande kan endast beviljas för läkemedel som riktar sig till patientgrupper där det finns ett medicinskt behov som inte är tillgodosett, det vill säga att det i dagsläget saknas behandlingsalternativ.

<sup>1</sup> En elaktad typ av tumör som utgår från de luftrör som går från luftstrupen till lungorna

<sup>2</sup> En elaktad typ av tumör som uppträder i körtelvävnad

4852/2014

Enligt det villkorade godkännandet ska företaget redovisa data till EMA (European Medicines Agency) för Zykadia. Villkoret innebär att företaget ska redovisa effekten hos patienter tidigare behandlade med Xalkori (krizotinib) från en pågående fas 2-studie under andra kvartalet 2016 och en fas 3-studie där Zykadia (ceritinib) jämförs mot kemoterapi under tredje kvartalet 2018.

Företaget anser att Alimta (pemetrexed) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Företaget har även kommit in med jämförelser mot docetaxel som man anser är det andra kemoterapialternativet. Bästa tillgängliga terapi (BAT) har företaget bedömt utgöras av 70 procent Alimta (pemetrexed) respektive 30 procent docetaxel.

De patienter som kommer att behandlas med Zykadia behandlas idag huvudsakligen med docetaxel eller pemetrexed. Det alternativ som används i första linjen används normalt inte i tredje linjen. Det nationella vårdprogrammet anger att pemetrexed på grund av sin lindrigare biverkningsprofil ska användas i första hand i första linjen, varför docetaxel utgör huvudalternativet i tredje linjens behandling för ALK-positiv NSCLC.

Företaget har till grund för ansökan lämnat in underlag från två studier där användning av Zykadia (ceritinib) för behandling av ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med en ALK-hämmare har undersökts. Studierna (ASCEND-1 och ASCEND-2) med totalt 303 patienter är två öppna studier utan kontrollarm. Företaget har på grund av det tidiga godkännandet ännu inga jämförande effektdata från randomiserade kliniska studier. Resultaten visas i tabellen nedan.

		ASCEND-1 (fas 1)	ASCEND-2 (fas 2) Uppföljning 1	ASCEND-2 (fas 2) Uppföljning 2
<b>Uppföljningstid</b> mån, median (spann)		10,2 (0,1-24,1)	7,4 (0,1-14,0)	
<b>ORR</b> Overall Response Rate (PR+CR) (95%KI)	Behandlande läkare Oberoende kommitté	56,4% (48,2-64,2) 46,0% (38,2-54,0)	37,1% (29,1-45,7) 34,3% (26,5-42,8)	38,6% (30,5-47,2) 35,7% (27,8-44,2)
<b>Responsduration</b> mån, median (95%KI)	Behandlande läkare Oberoende kommitté	8,3 (6,8-9,7) 8,8 (6,0-13,1)	9,2 (5,6-NE) 9,2 (5,5-NE)	9,7 (7,1-11,1) 9,7 (5,6-12,9)
<b>Progressionsfri överlevnad, PFS</b> mån, median (95%KI)	Behandlande läkare Oberoende kommitté	6,9 (5,6-8,7) 7,0 (5,7-8,6)	5,7 (5,3-7,4) 6,1 (5,4-7,4)	5,7 (5,4-7,6) 7,2 (5,4-9,0)
<b>Total överlevnad, OS</b> mån, median (95%KI)		16,7 (14,8-NE)	14,0 (13,0-14,0)	

Företaget har presenterat en hälsoekonomisk modell för indikationen ALK-positiv avancerad NSCLC som ställer kostnaderna för behandling med Zykadia mot hälsovinsten. Modellen har patienternas livstid som tidshorisont. Därför extrapoleras effekten på progressionsfri överlevnad och total överlevnad från de två kliniska studierna.

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen antagit att behandling med Zykadia (ceritinib) genererar en överlevnadsvinst efter progression. I dagsläget finns det ingen evidens som skulle indikera att en patient som behandlas med Zykadia (ceritinib) lever längre efter progression gentemot en patient som progredierat på jämförelsealternativen.

Inom ramen för förmänslagens möjlighet till överläggning har TLV fört en dialog med landstingen och företaget kring de stora osäkerheterna. Landstingen och företaget har kommit överens om en sidoöverenskommelse med riskdelning för att hantera de osäkerheter som finns vad gäller den ökade överlevnaden efter progression.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:16) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris på öppenvårdsapotek 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 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Lag (2009:373).

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Enligt 9 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med TLV innan myndigheten meddelar beslut i frågor som avses i 7 § samma lag.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att värden 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.

Zykadia innehåller den aktiva substansen ceritinib och är avsett för behandling av en viss typ av icke-småcellig lungcancer som tidigare fått behandling med Xalkori (krizotinib).

TLV bedömer svårighetsgraden av tillståndet på gruppnivå som mycket hög då det är obotligt och leder till kort förväntad överlevnad samt kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet. Förekomsten av ALK-mutationer utgör en negativ prognostisk faktor.

De patienter som kommer att behandlas med Zykadia behandlas idag huvudsakligen med docetaxel eller pemetrexed. Det alternativ som används i första linjen används normalt inte i tredje linjen. Baserat på de nationella riktlinjerna är TLV:s bedömning att pemetrexed med sin lindrigare biverkningsprofil används i större utsträckning i första linjen, varför docetaxel utgör huvudalternativet i tredje linjens behandling för ALK-positiv NSCLC. Mot denna bakgrund gör TLV bedömningen att det mest relevanta jämförelsealternativet till Zykadia är behandling med docetaxel.

För att visa på Zykadias effekt jämfört med jämförelsealternativen har företaget kommit in med flera olika indirekta jämförelser i form av rekonstruerade överlevnadskurvor och en nätverksanalys som visar på en fördelaktig effekt för Zykadia. Osäkerheten i materialet bedöms emellertid som mycket hög.

Priset för Zykadia som används i företagens hälsoekonomiska modell är 50 178,50 kronor för en förpackning med 150 tabletter á 150 mg. Vid en normaldosering innebär detta cirka en månads behandling.

TLV kan konstatera att det är svårt att dra konkreta slutsatser av det kliniska underlaget, eftersom det endast finns studier utan kontrollgrupp att tillgå. Detta betyder att en traditionell nätverksmetaanalys inte kan göras, eftersom det saknas ett gemensamt jämförelsealternativ. Detta innebär i sin tur svårigheter att validera den behandlingstvinst Zykadia har gentemot jämförelsealternativet.

TLV bedömer att den hälsoekonomiska bedömningen för Zykadia är förknippad med mycket stor osäkerhet. Utöver en förskjuten progression har företaget i den hälsoekonomiska modellen antagit att behandling med Zykadia (ceritinib) genererar ytterligare en överlevnadstvinst efter progression, en faktor som har stor betydelse för om kostnaden för läkemedlet är rimlig i förhållande till dess effekter. I dagsläget finns det ingen evidens som skulle indikera att det finns en överlevnadstvinst, varför TLV inte har räknat med någon sådan.

Hur stor behandlingstvinsten är går inte att kvantifiera på ett tillfredställande sätt utifrån tillgänglig dokumentation och därför är det svårt att uppskatta en specifik kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Subventionsbeslut med den här typen av mycket stora osäkerheter fattas därför på känslighetsanalyser där olika osäkra faktorer varieras för att kunna säkerställa att kostnaderna för läkemedlet är rimliga i förhållande till behandlingstvinsten.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Överläggningarna har rört osäkerheter vad gäller läkemedlets effekt gentemot

jämförelsealternativen samt de konsekvenser dessa osäkerheter får för beräkningarna av de kostnader som finns i förhållande till behandlingsvinst. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning, som företaget och landstingen avser att teckna. Riskdelningen innebär att den förväntade genomsnittliga behandlingskostnaden minskar och risken att kostnaden för Zykadia i förhållande till dess behandlingsvinst är för hög minskar betydligt. En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reduceras till ett spann mellan 440 000 – 930 000 kronor. Sidoöverenskommelsen säkerställer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i alla känslighetsanalyser ligger inom den nivå som TLV normalt accepterar.

En högre grad av osäkerhet i underlaget kan oftast accepteras med en stigande svårighetsgrad och stort behov av behandlingsalternativ. Zykadia har ett villkorat godkännande, vilket medför att data ännu inte är heltäckande och därmed osäkra. Företaget får dock anses ha kommit in med den för närvarande bästa tillgängliga data som EMA har gett marknadsgodkännande för. Det finns ett behov av ytterligare behandlingsalternativ för dessa patienter. TLV bedömer mot denna bakgrund att kostnaderna för behandling med Zykadia kan bedömas vara rimliga för den begränsade patientpopulation som kan bli aktuell för behandling, under förutsättning att det finns en befintlig sidoöverenskommelse med riskdelning som hanterar osäkerheterna.

Mot bakgrund av rådande osäkerheter ska beslutet förenas med ett villkor om uppföljning. Företaget ska senast den 31 december 2018 inkomma med en ny hälsoekonomisk analys baserad på data från den jämförande fas 3-studien mellan ceritinib och docetaxel.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Zykadia, med stöd av 11 § lagen (2002:160) med ovan angivna villkor ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas med ovan angivna villkor.

Den överenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget är en förutsättning för gällande subvention. TLV erinrar om myndighetens möjlighet att ompröva frågan om subvention om förutsättningarna förändras.

Med anledning av att överenskommelsen börjar gälla den 15 december 2015 träder detta beslut i kraft först det datumet.

För framtida uppföljning är det angeläget att vården registrerar relevanta kliniska data vid förskrivning av Zykadia i ALK-portalerna i lungcancerregistret.

## 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 Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Johansson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Olof Lindgren, juristerna Marianne Aufrecht-Gustafsson, Lena Telerud och Anna Mård samt medicinska utredaren Laila Straubergs.

Stefan Lundgren

Maria Johansson