

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Zykadia (ceritinib)

(kapslar)

### **Utvärderad indikation**

Zykadia är avsett för behandling av vuxna med en viss form av lungcancer som tidigare fått behandling med Xalkori (krizotinib).

*Skrivning enligt produktresumén:* Zykadia är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

### **Förslag till beslut**

Bifall med villkor

#### *Uppföljningsvillkor*

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.

## Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Zykadia
Aktiv substans	Ceritinib
ATC-kod	L01XE28
Beredningsform	Hårda kapslar
Företag	Novartis
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2016-01-06
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	ALK-positiv, icke-småcellig lungcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Cytostatika (docetaxel eller pemetrexed) samt bästa möjliga omvårdnad
Antal patienter i Sverige	[-----]
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zykadia	150mg	3 förpackningar å 5x10 kapslar	50 011,47	50 178,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs och Maria Johansson (medicinska utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom) och Lena Telerud och Anna Mård (jurister)

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: 2250/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### **Förslag till beslut:** Bifall med villkor

Företaget åläggs att senast den 31 december 2018 inkomma med en ny häløkonomisk analys baserad på data från fas III-studien där Zykadia jämförs med docetaxel.

Den sidoöverenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget är en förutsättning för gällande subvention.

- 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.
- Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval) vilket innebär att EMA:s rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är docetaxel.
- Det är svårt att dra några konkreta slutsatser av det kliniska underlaget då det endast finns studier utan kontrollarm. Företaget har dock gjort flera försök att göra indirekta jämförelser för att visa Zykadias effekt gentemot relevanta jämförelsealternativ.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
  - Priset på Zykadia.
  - Marginalnytta vad gäller progressionsfri överlevnad och total överlevnad för Zykadia jämfört med jämförelsealternativet.
  - Val av jämförelsealternativ.
- Priset för Zykadia är 50 178,50 kronor per förpackning med 150 kapslar á 150 mg, vilket vid en normaldosering innebär cirka 1 månads behandling.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i att det saknas en kontrollgrupp i studierna. Detta innebär svårigheter att validera den marginella effekt Zykadia har gentemot jämförelsealternativen.
- Inom ramen för förmånslagets 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 kostnadseffektiviteten. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna. Överenskommelsen innebär en riskdelning kring behandlingsresultat som medför att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger en nivå som TLV i tidigare ärenden bedömt som rimlig.
- Ett punkttestimat bedöms vara olämpligt att presentera i det här fallet. Kostnaden per QALY med en riskdelning bedöms ligga inom spannet 480 000 – 940 000 kronor.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>8</b>
2.1	Effektmått .....	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>17</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	17
3.2	Budgetpåverkan.....	19
3.3	Samlad bedömning av resultaten .....	19
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>21</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	21
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	21
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>22</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	22
5.2	Författningstext m.m. ....	22
5.3	Praxis.....	22
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>27</b>
	<b>Referenser</b> .....	<b>29</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>30</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	30

# 1 Medicinskt underlag

---

*Delar av texten i det medicinska underlaget är hämtade oredigerade från referenserna samt företagets produktresumé.*

## 1.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Varje år får cirka 3800 personer lungcancer. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av all lungcancer. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligaste formerna är skivepitelcellscancer och adenokarcinom, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.[1]

Cirka 2-7 procent av patienterna med adenokarcinom har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4<sup>1</sup> och ALK<sup>2</sup>). Denna och andra ALK-mutationer är vanligare hos icke-rökare, personer som röker lite ("light smokers") och patienter med adenokarcinom.[2]

Enligt Socialstyrelsen har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) 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. [3]

## 1.2 Läkemedlet

Zykadia innehåller den aktiva substansen ceritinib. Läkemedlet är avsett för behandling av vuxna patienter med en viss typ av icke-småcellig lungcancer som tidigare fått behandling med Xalkori (krizotinib). Zykadia fick marknadsgodkännande i Europa i maj 2015. Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval) vilket innebär att EMA:s rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande 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, 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, varför en tidig tillgång av läkemedlet är av stor medicinsk betydelse.

### 1.2.1 Indikation

Zykadia är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib<sup>3</sup>.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Zykadia (ceritinib) är en starkt selektiv och potent ALK-hämmare. ALK är en gen som vid ALK-positiv NSCLC har muterat vilket leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att dela sig och växa på ett okontrollerat sätt. När ALK-aktiviteten hämmas av Zykadia kan cancers tillväxt och spridning minska.

---

<sup>1</sup> EML4= Echinoderm microtubule-associated proteinlike 4

<sup>2</sup> ALK= anaplastiskt lymfomkinas

<sup>3</sup> Krizotinib=Xalkori

### 1.2.3 Dosering/administrering

Ett ALK-test ska utföras före behandlingsstart.

Zykadia doseras med 750 mg en gång per dag (5 kapslar á 150 mg) och behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta kan observeras.

Dosjusteringar på grund av biverkningar såsom vissa hjärtbiverkningar, förhöjda levervärden eller förhöjda blodsockervärden kan göras med 150 mg dagligen. Behandlingen ska sättas ut hos patienter som inte tolererar minst 300 mg per dag.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns nationella riktlinjer för lungcancervård utgivna av Socialstyrelsen från 2011. Då behandlingen inom cancerområdet snabbt förändras och det finns ett nyttgivet nationellt vårdprogram för lungcancer (mars 2015) från Regionalt cancercentrum (RCC) presenteras här endast de aktuella rekommendationerna från RCC.

Då Zykadia ska användas efter Xalkori (krizotinib) som enligt indikation endast är godkänd för behandling först i andra linjen<sup>4</sup> presenteras här endast behandlingsrekommendationer för andra och tredje linjens behandling.

#### *Andra linjens behandling*

- Vid recidiv eller progression efter tidigare kemoterapi i 1:a linjen och en funktionsstatus på 0-2 rekommenderas behandling med docetaxel eller Alimta (pemetrexed) (pemetrexed ges dock ej vid skivepitelcancer).
- Patienter med tumörprogression efter 1:a linjens cytostatikabehandling bör erbjudas 2:a linjens behandling med cytostatika, en EGFR TKI<sup>5</sup> eller en ALK-hämmare.
- Hos patienter med EGFR-negativ tumör, i första hand adenokarcinom, som är aktuella för andra linjens behandling skall ALK-test utföras. Patienter med EML4-ALK-positiv NSCLC skall erbjudas behandling med Xalkori (krizotinib).

#### *Tredje linjens behandling*

- Patienter med tumörprogression efter 2:a linjens cytostatikabehandling och en funktionsstatus på 0-3 kan erbjudas behandling med Tarceva (erlotinib, en EGFR TKI).
- Cytostatikabehandling i 3:e eller senare linjer kan övervägas i selekterade fall med kemo-sensitiva tumörer och god tolerans för tidigare behandling, men är inte standard.

---

<sup>4</sup> Xalkoris indikation anger att patienterna tidigare ska vara behandlade för sin sjukdom, TLV tolkar detta som andra linjens behandling. *XALKORI är indicerat för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).*

<sup>5</sup> EGFR TKI= epidermal growth factor receptor tyrosinkinashämmare (inhibitor)

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

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

**TLV:s bedömning:** TLV gör bedömningen att det mest relevanta jämförelsealternativet är docetaxel.

Patienter som kommer 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 bedömningen att pemetrexed med sin lindrigare biverkningsprofil används i större utsträckning i första linjen varför docetaxel är huvudalternativet i tredje linjens behandling för ALK-positiv NSCLC.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet. Förekomsten av ALK-mutationer utgör en negativ prognostisk faktor.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Användning av Zykadia (ceritinib) för behandling av ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med en ALK-hämmare har undersökts i två globala, multicenter, öppna studier utan kontrollarm (ASCEND-1 och ASCEND-2), se tabell 1. Det finns ännu inga jämförande effektdata från randomiserade kliniska studier. EMA har villkorat godkännandet och företaget ska komma in med data för att visa effekten hos patienter tidigare behandlade med Xalkori (krizotinib) från en pågående fas 2-studie under kvartal 2 2016 och en fas 3-studie där Zykadia (ceritinib) jämförs mot kemoterapi under kvartal 3 2018.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ASCEND-1 Shaw et al[4]	Fas 1, ej randomiserad, multicenter, doseskaleringsstudie	Ingen kontrollarm, endast ceritinib utvärderades	n=246 varav 163 tidigare behandlats med en ALK-hämmare	OS median 16,7 månader PFS* 7,0 månader
ASCEND-2 Poster, Mok et al	Fas 2, ej randomiserad, multicenterstudie	Ingen kontrollarm, endast ceritinib utvärderades	n=140	OS median 14,0 månader PFS* 6,1 månader

OS= total överlevnad PFS= progressionsfri överlevnad \*enligt oberoende bedömningskommitté

### Metod

#### ASCEND-1

ASCEND-1 var en fas 1-, multicenter, doseskaleringsstudie utan kontrollarm. Efter doseskaleringen övergick studien i en förlängningsfas där den nu godkända dosen 750 mg per dag användes till alla patienter.

Studien inkluderade vuxna patienter med ALK-positiv<sup>6</sup> NSCLC och lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom som hade progredierat trots standardbehandling. Övriga inklusionskriterier var  $\geq 18$  år, en funktionsstatus enligt ECOG<sup>7</sup> på 0-2 och adekvat "end-organ"<sup>8</sup> funktion.

Primärt effektmått var total responsfrekvens, ORR<sup>9</sup>. Övriga effektmått var tid till respons, duration av respons, progressionsfri överlevnad, PFS (bedömd både av behandlande läkare och av en blindad bedömningskommitté (BIRC)), samt total överlevnad, OS.

Totalt inkluderades 246 patienter med ALK-positiv NSCLC att behandlas med Zykadia (ceritinib) 750 mg en gång per dag. Av dessa hade 163 tidigare behandlats med ALK-hämmare.

Medianåldern för de 163 patienterna som tidigare fått behandling med en ALK-hämmare var 52 år (intervall 24-80 år) och 86,5 procent av patienterna var yngre än 65 år. Totalt 54 procent av patienterna var kvinnor. Nästan alla patienter hade adenokarcinom (93,3 procent) och hade antingen aldrig varit eller var före detta rökare (96,9 procent). Samtliga patienter hade tidigare fått minst en behandling före inkludering i studien. 16,0 procent hade fått en behandling tidigare och 84 procent hade fått två eller flera tidigare behandlingsregimer. 60,1 procent av patienterna hade hjärnmetastaser. Medianuppföljningstiden var 10,2 månader.

#### ASCEND-2

ASCEND-2 var en fas 2-, multicenterstudie utan kontrollarm som utvärderade effekt och säkerhet av ceritinib vid lokalt avancerat eller metastaserad ALK-positiv NSCLC.

Studien inkluderade vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserad ALK<sup>6</sup>-positiv NSCLC (stadium IIIb och IV), som tidigare behandlats med cytostatika i 1-3 behandlingslinjer<sup>10</sup> följt av behandling med krizotinib (Xalkori) och som sedan progredierat under eller inom 30 dagar efter avslutad behandling med krizotinib. Övriga inklusionskriterier var en funktionsstatus enligt ECOG på 0-2 och en förväntad överlevnad på 12 veckor eller mer. Eventuella biverkningar av grad 2 eller högre (utom diarré, illamående och kräkningar) från tidigare behandling skulle ha läkt ut.

Patienter med symptomatiska hjärnmetastaser<sup>11</sup> eller vissa interstitiella<sup>12</sup> lungsjukdomar exkluderades.

Primärt effektmått var total responsfrekvens, ORR<sup>13</sup>. Övriga effektmått var tid till respons, duration av respons, progressionsfri överlevnad, PFS (bedömd både av behandlande läkare och av en blindad bedömningskommitté (BIRC)) samt total överlevnad, OS.

I ASCEND-2 fick patienterna (n=140) 750 mg Zykadia (ceritinib) per dag. Medianåldern var 51 år (intervall 29-80 år) och 87,1 procent av patienterna var yngre än 65 år. Hälften av patienterna var kvinnor och majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (92,1 procent).

<sup>6</sup> Definierad som ALK-mutationer i minst 15 procent av alla tumörceller enligt FISH-test

<sup>7</sup> 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).

<sup>8</sup> End-organ= vanligen avses hjärta, njurar, hjärna och ögon som kan få skador av t ex långvarigt högt blodtryck

<sup>9</sup> ORR definierades som andelen patienter vars bästa respons var komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) bekräftad vid upprepade bedömningar utförda minst 4 veckor efter att responskriteriet först uppfyllts

<sup>10</sup> En av linjerna skulle ha inkluderat en kombination med ett platinabaserat cytostatika

<sup>11</sup> I behov av steroidbehandling mindre än 2 veckor innan studiestart

<sup>12</sup> Interstitiell = som finns i mellanrum; i vätska/vävnadsvätska mellan celler

<sup>13</sup> ORR definierades som andelen patienter vars bästa respons var komplett respons (CR) eller partiell respons (PR)



## Resultat

I Tabell 2 presenteras resultaten från ASCEND-1 och -2. Data för total överlevnad, OS, var inte fullgångna vid tidpunkten för analysen.

Tabell 2 Resultat från ASCEND-1 och -2

		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>Tid till respons<sup>1</sup></b> (spann)		6,1 veckor (4,6-24,1)	1,8 månader <sup>2</sup> (1,6-5,6)	
<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)	

<sup>1</sup>Endast patienter med komplett eller partiell respons inkluderade

<sup>2</sup>Enligt behandlande läkare

I ASCEND-1 och ASCEND-2 hade 60,1 procent respektive 71,4 procent av patienterna hjärnmetastaser. Resultaten för ORR, responsduration, DOR, och PFS för patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen var i linje med de som rapporterats för den totala populationen av dessa studier.

### EMA:s synpunkter och kommentarer

Enligt EMA:s utredningsprotokoll har totalt 515 patienter med ALK-positiv NSCLC behandlats med Zykadia (ceritinib, 750 mg/dag).

De patienter som tidigare behandlats med en ALK-hämmare hade alla tidigare genomgått flera tunga behandlingar för sin NSCLC. Mer än hälften av patienterna hade fått minst 3 tidigare behandlingsregimer, inklusive Xalkori (krizotinib). Den totala responsfrekvensen, ORR (56,4 % i ASCEND-1 och 37,1 % i ASCEND-2), hos dessa patienter översteg den förväntade effekten av kemoterapi och visade att patienter som tidigare progredierat på en ALK-hämmare har en hög sannolikhet att svara på Zykadia (ceritinib).

Effekten av Zykadia (ceritinib) för behandling av ALK-positiv NSCLC baseras på resultaten från tre okontrollerade öppna kliniska prövningar, en fas 1- (ASCEND-1), 2 fas 2-studier (ASCEND-2 och en tilläggsstudie). Avsaknaden av direkt jämförande data mot andra läkemedel är en viktig begränsning.

Patienter för vilka sjukdomen fortskrider med eller strax efter behandling med en ALK-hämmare har idag begränsade behandlingsalternativ, varför det finns ett stort medicinskt behov. Tillgängliga data för behandling av patienter som tidigare fått en ALK-hämmare är dock osäkra då de bygger på öppna studier utan kontrollarm, men EMA gör bedömningen att de data som idag finns indikerar en effekt. EMA konkluderar dock att en överskattning av effekten kan ha skett i ASCEND-1 på grund av dess studiedesign (en första administreringsstudie på människa.) Studien var en öppen, okontrollerad studie och inkluderade en svårt sjuk patientpopulation som har begränsat med behandlingsalternativ. För denna patientgrupp verkar Zykadia (ceritinib) vara ett effektivare behandlingsalternativ än dagens tillgängliga terapier.

För patienter som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare är den idag tillgängliga effektdatan mer begränsad eftersom merparten av denna data fortfarande är omogen vilket ger en mycket stor osäkerhet vid bedömning av den kliniska nyttan. Då det idag finns behandlingsalternativ för dessa patienter är det enligt EMA inte motiverat att dra slutsatser om nytta/risk baserat på omogna data från två okontrollerade, "enarmade" studier. Effekten av Zykadia (ceritinib) före Xalkori (krizotinib) har heller inte utvärderats varför effekten av Zykadia hos tidigare ALK-naiva patienter inte kan anses ha visats.

Användningen av Zykadia (ceritinib) förknippas med kliniskt relevant toxicitet och toleransen för behandlingen bör vägas in i bedömningen hos personer som inte har en god funktionsstatus. EMA konkluderar att även om biverkningar verkar vara kliniskt hanterbara så är inte Zykadia (ceritinib) väl tolererad. De vanligaste biverkningarna verkar ha en ihållande och återkommande karaktär.

#### **Oönskade händelser i de kliniska studierna**

Enligt EMA:s utredningsprotokoll var de vanligaste biverkningarna från mag-tarmkanalen (illamående, diarré, kräkningar och förstoppning), De mest frekvent rapporterade biverkningarna av grad 3-4 var förhöjda levervärden (ALAT och ASAT), diarré, förhöjda lipasvärden samt hyperglykemi.

Zykadia (ceritinib) har förknippats med läkemedelsrelaterad pneumonit/interstitiell<sup>14</sup> lungsjukdom, en känd klasseffekt för många läkemedel som påverkar tyrosinkinaser. Av de totalt 525 patienterna noterades totalt 17 fall, inklusive ett fall av pneumonit, med dödlig utgång.

Förhöjda levervärden var vanligt förekommande och ledde till dosjusteringar och tillfälliga behandlingsavbrott. Två fall av läkemedelsutlöst levertoxicitet har rapporterats.

Olika typer av hjärtpåverkan inklusive bradykardi och andra EKG-förändringar har dokumenterats under de genomförda studierna.

Säkerhetsprofilen för Zykadia (ceritinib) liknar till viss del den för Xalkori (krizotinib).

De mest frekventa biverkningarna verkar totalt sett vara kliniskt hanterbara. Men det finns osäkerheter då det bland annat saknas långsiktiga data. Mediantiden för exponering i det poolade patientunderlaget för biverkningar var 33 veckor. Det finns också osäkerheter vad gäller vissa läkemedelsinteraktioner samt användning hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Detta kommer bevakas kontinuerligt efter godkännande.

---

<sup>14</sup>Interstitiell = som finns i mellanrum; i vätska/vävnadsvätska mellan celler

### **Biverkningar enligt produktresumén**

Biverkningsdata som beskrivs i produktresumén bygger på data för 525 patienter med tumörer som hade bekräftade genetiska avvikelser i ALK (515 ALK-positiva NSCLC-patienter och 10 icke-NSCLC patienter) och som behandlats med dosen 750 mg i fyra öppna, kliniska singelarmsstudier. Medianexponeringstiden för Zykadia var 33,0 veckor (mellan 0,3 och 106,1 veckor).

Biverkningar som förekom hos fler än 10 procent av patienterna var diarré, illamående, kräkningar, trötthet, avvikande leverfunktionsvärden, buksmärter, nedsatt aptit, förstoppning, hudutslag, förhöjt blodkreatinin, besvär från matstrupen och anemi.

Biverkningar av grad 3-4 som förekom hos  $\geq 5$  procent var avvikande leverfunktionsvärden, trötthet, diarré, illamående och hyperglykemi.

**TLV:s bedömning:** Det är svårt att dra konkreta slutsatser av det kliniska underlaget då det endast finns studier utan kontrollgrupp. Tidigare studier av kemoterapi vid första och andra linjens behandling av avancerad NSCLC har visat på en median total överlevnad på omkring 8 månader för både pemetrexed och för docetaxel. [5, 6] Båda studierna inkluderade friskare patienter (tidigare behandlingslinjer) och ingen inkluderade specifikt patienter med ALK-mutation, varför det är rimligt att anta att överlevnaden för de patienter som är aktuella för behandling med Zykadia i tredje linjen troligen är kortare.

Företaget har även gjort flera försök att göra indirekta jämförelser för att visa Zykadias effekt gentemot relevanta jämförelsealternativ (se 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser och 2.1.1 Klinisk effekt och data).

#### **1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

Det saknas inte bara direkt jämförande studier mellan Zykadia (ceritinib) och önskade jämförelsealternativ utan de studier på Zykadia som det idag finns data från var studier utan kontrollarm. Det betyder att man inte kan göra en traditionell nätverksanalys eftersom det saknas ett gemensamt jämförelsealternativ.

Företaget har gjort flera försök att illustrera Zykadias effekt mot relevanta jämförelsealternativ. Man har dels rekonstruerat överlevnadskurvor, dels gjort en nätverksanalys (se 2.1.1 Klinisk effekt data).

## 2 Hälsoekonomi

---

Då ett läkemedel introduceras på marknaden finns det oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Zykadia (ceritinib). Då godkännandet för Zykadia är ett villkorat godkännande (conditional approval) innebär det att EMA:s rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker. Detta innebär att osäkerheten i detta fall är ännu större.

För att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Zykadia (ceritinib) som monoterapi vid ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib), har företaget inkommit med en "partitioned-survival-model"<sup>15</sup> som anpassats till svenska förhållanden.

Företaget presenterar fyra jämförelsealternativ, Alimta (pemetrexed), docetaxel, bästa tillgängliga terapi (BAT<sup>16</sup>) och bästa möjliga omvårdnad (BSC<sup>17</sup>). Jämförelsealternativen Alimta (pemetrexed), docetaxel och BSC är baserade på indirekta jämförelser via ett konstruerat ankare eftersom studierna på Zykadia saknar kontrollarm. Jämförelsealternativet BAT är en direkt jämförelse mellan Zykadia och de patienter som inte svarade på behandling med Zykadia (ceritinib) i företagens kliniska studier, vilket antas vara BAT.

Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 2). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsostadiet. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad och total överlevnad från studierna ASCEND-1 och ASCEND-2. För de indirekta jämförelsealternativen, Alimta (pemetrexed) och docetaxel, är effektmåten hämtade från en studie som utvärderade Xalkori (krizotinib) jämfört med kemoterapi vid ALK-positiv lungcancer[7] och genom en studie som mätte mervärdet av fortsatt användning av Xalkori (krizotinib) efter progression[8]. För bästa möjliga omvårdnad med kemoterapi har effektmåten hämtats från ASCEND-1 och ASCEND-2 där behandling med kemoterapi antas ha en likvärdig effekt med de patienter som inte svarade på behandling med Zykadia (ceritinib). För bästa möjliga omvårdnad utan kemoterapi har effektmåten hämtats från en fas 3-studie på Tarceva (erlotinib), där data från placeboarmen används för bästa möjliga omvårdnad [9], samt studien som mätte mervärdet av fortsatt behandling med Xalkori (krizotinib) efter progression[8].

Data och patientkaraktäristika är i modellen främst hämtade från de kliniska studierna ASCEND-1 och ASCEND-2. Vid inträde i modellen är patienternas medianålder 53 år och patienter har en median kroppsytta på 1,79 m<sup>2</sup>. En cykel i modellen är en månad lång och modellen är halv-cykelkorrigerad. Modellens tidshorisont är 10 år vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientgruppen. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

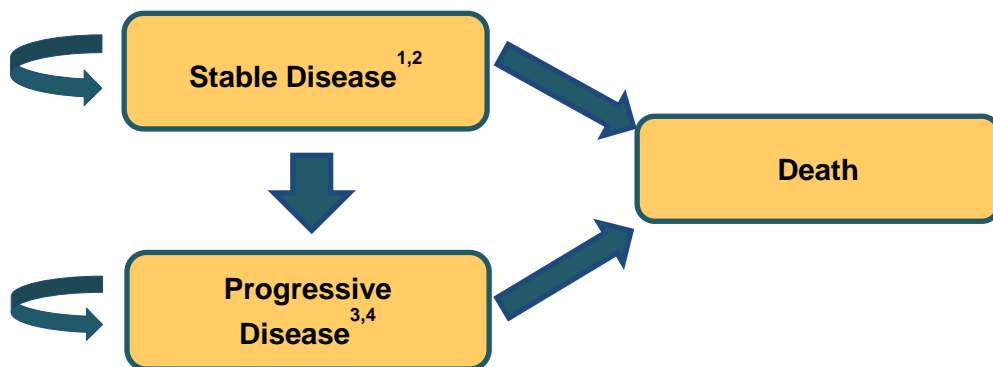
---

<sup>15</sup> Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

<sup>16</sup> Best available therapy, BAT

<sup>17</sup> Best supportive care, BSC

Figur 1. Den hälsoekonomiska modellens struktur



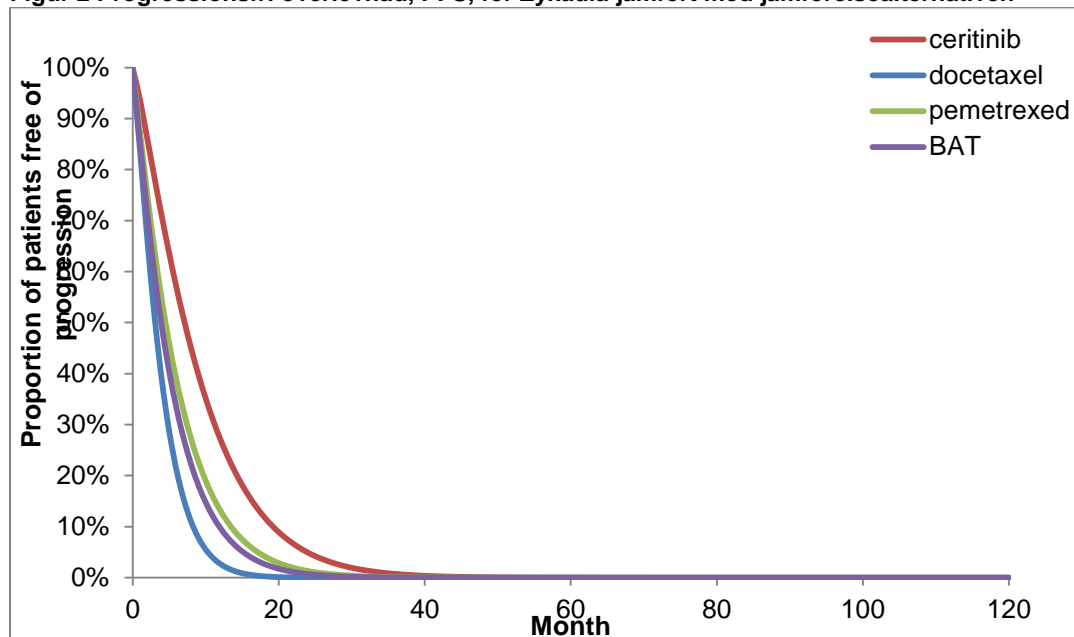
**TLV:s bedömning:** Modellen företaget har använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter behandling med Zykadia (ceritinib) medför.

Tidshorisonten på 10 år förefaller vara rimlig och innebär i praktiken livstidsmodellering eftersom mortaliteten är hög. Rimliga justeringar av tidshorisonten har en mindre påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

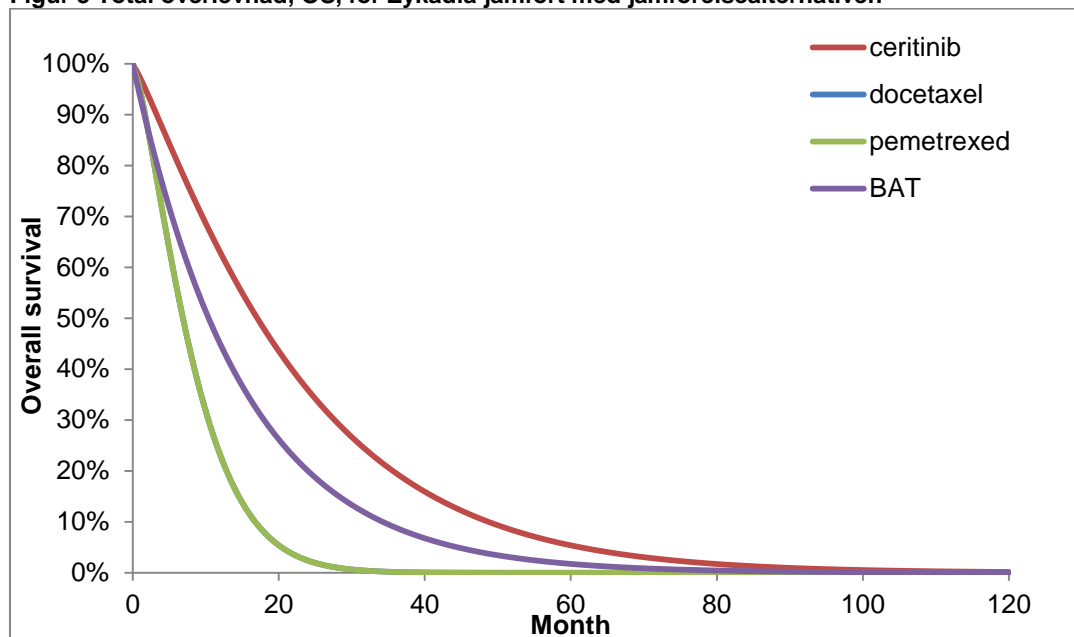
## 2.1 Effektmått

I den hälsoekonomiska modellen beräknas vid varje tidpunkt andelen patienter som rör sig från det progressionsfria stadiet till det progredierade stadiet som andelen patienter som lämnar progressionsfri sjukdom subtraherat med andelen som avlider. Figur 2 illustrerar den modellerade progressionsfria överlevnaden, medan Figur 3 illustrerar den modellerade totala överlevnaden.

Figur 2 Progressionsfri överlevnad, PFS, för Zykadia jämfört med jämförelsealternativen



Figur 3 Total överlevnad, OS, för Zykadia jämfört med jämförelsealternativen



### 2.1.1 Klinisk effekt

#### Zykadia (ceritinib)

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) från studierna ASCEND-1 och ASCEND-2. Då studierna endast ger data för den första tiden har företaget sedan extrapolerat PFS och OS med hjälp av en uppsättning sannolikhetsfördelningar. De olika fördelningarna som beräknats är av typerna Weibull, exponentiell, Gompertz, log-logistisk och log-normal. Hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat<sup>18</sup> har utvärderats med måtten AIC<sup>19</sup> och BIC<sup>20</sup>.

För den progressionsfria överlevnaden med Zykadia (ceritinib) visar AIC- och BIC-resultaten att den log-logistiska fördelningen har den bästa passformen, men företaget har valt att använda Weibullfördelningen med hänvisning till dess flexibilitet och dess relation till händelsedrivna kliniska studier. För total överlevnad visar AIC- och BIC-resultaten att Gompertz har den bästa passformen, Weibullfördelningen hade däremot liknande resultat och är den fördelning som företaget använder i sitt grundscenari. För samtliga jämförelsealternativ har företaget valt att extrapolera med Weibullfördelningen för såväl progressionsfri överlevnad som för total överlevnad, med motiveringen att den är flexibel.

<sup>18</sup> Funktion av överlevnadsdata.

<sup>19</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

<sup>20</sup> Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

### Pemetrexed och docetaxel

Effektdata för Alimta (pemetrexed) och docetaxel är hämtade från två olika studier, där en studie används för progressionsfri överlevnad och en annan studie används för total överlevnad.

Den progressionsfria överlevnaden, PFS, är hämtad från PROFILE1007-studien, som är en öppen fas 3-studie där Xalkori (krizotinib) jämförs med Alimta (pemetrexed) och docetaxel [7]. Median PFS för krizotinib var 7,7 månader och 3,0 månader för kemoterapi (hazard ratio för progression eller död med krizotinib, 0,49; 95% konfidensintervall [CI], 0,37 – 0,64;  $p < 0,001$ ).

Total överlevnad, OS, för både Alimta (pemetrexed) och docetaxel är hämtad från en retrospektiv studie som undersöker huruvida det finns en klinisk nytta med att fortsätta behandling med Xalkori (krizotinib) efter progression (OS post progression). Cirka 20 procent av patienterna hade fått en tidigare behandlingsregim och för cirka 80 procent av patienterna innebar detta tredje eller senare linjens behandling. Företaget har genom den här studien antagit att patienter som inte fortsatte behandling med Xalkori (krizotinib) har en likvärdig OS som patienter som behandlas med antingen Alimta (pemetrexed) eller docetaxel i tredje linjen [8]. Patienter som inte fortsatte behandling med Xalkori fick antingen kemoterapi, radioterapi eller annan ALK-hämmare än Xalkori. Median OS (post progression) för denna patientpopulation var 5,4 månader (95% konfidensintervall [CI] 3,8-12,3). 65 procent av patienterna med funktionsstatus 0-1 enligt ECOG fortsatte behandling efter progression.

För jämförelsealternativen docetaxel och Alimta (pemetrexed) har företaget applicerat parametriska funktioner på data från ovanstående studier för att få fram individuella patientdata vilka de sedan rekonstruerat överlevnadskurvor med, enligt en metod som Guyot et al. publicerat [10]. För att kunna göra en jämförelse mot Zykadia har företaget justerat patientkaraktistika för Zykadia mot data från studierna på Xalkori (krizotinib), som sedan använts som ankare i en nätverksmetaanalys. Den justerade indirekta jämförelsen genomfördes med metoden "matching-adjusted indirect comparison"<sup>21</sup> (MAIC).

### Bästa tillgängliga terapi, BAT<sup>22</sup>

BAT är modellerad genom en metod som tidigare godkänts av TLV (Zydelig dnr: 3625/2014). Företaget har delat in patientpopulationen från Zykadia-studierna ASCEND-1 och ASCEND-2 i patienter som erhöll respons (ORR på 48 procent, partiell eller komplett respons) och patienter som inte erhöll respons (ingen respons eller stabil sjukdom). Jämförelsearmen består av patienter som inte erhöll respons. Företaget har sedan antagit att denna jämförelsearm representerar patienter som får Alimta (pemetrexed) och docetaxel i förhållandet 70 /30. Kostnader associerade med de olika behandlingarna har sedan vägts in utifrån samma förhållande.

### Bästa möjliga omvårdnad, BSC<sup>23</sup>

Det finns inga kliniska prövningar av BSC vid behandling av ALK-positiv NSCLC. Därför har företaget hämtat PFS-data för BSC från den allmänna NSCLC-populationen (ej enbart ALK-positiva). Effektdata för bästa möjliga omvårdnad är hämtad från två olika studier, där en studie används för progressionsfri överlevnad, PFS, och en annan studie för total överlevnad, OS.

---

<sup>21</sup> Matching-adjusted indirect comparison, MAIC. En metod för att statistiskt matcha patientkaraktistika mellan studier i en indirekt jämförelse

<sup>22</sup> Best available therapy, BAT

<sup>23</sup> Best supportive care, BSC

PFS är hämtad från en fas 3- dubbelblind, placebokontrollerad studie för Tarceva (erlotinib), där placeboarmen används för att skatta den progressionsfria överlevnaden för BSC[9]. Studien genomfördes på 731 patienter (243 i placeboarmen) med stadium IIIB eller IV NSCLC, funktionsstatus enligt ECOG 0-3 och som hade fått en eller två tidigare kemoterapi-regimer. Median PFS för erlotinib var 2,2 månader och 1,8 månader för placeboarmen.

OS för denna jämförelsearm är tagen från en retrospektiv studie som undersöker huruvida det för patienter med ALK-positiv NSCLC finns klinisk nytta med att fortsätta behandling med Xalkori (krizotinib) efter progression (OS post progression) [8]. Cirka 20 procent av patienterna hade fått en tidigare behandlingsregim och för cirka 80 procent av patienterna innebar detta tredje eller senare linjens behandling. Patienter som inte fått efterföljande systemisk behandling med Xalkori vid progression används av företaget för att skatta OS för BSC i tredje linjen. Median OS för denna patientpopulation var 2,2 månader.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer i enlighet med företaget att progressionsfri överlevnad och total överlevnad bäst modelleras med Weibullfördelningen. Efter visuell inspektion av Kaplan-Meier-kurvorna ser det ut som de log-logistiska, log-normala och exponentiella funktionerna överskattar effekten av Zykadia (ceritinib) i förhållande till det som observerades i de kliniska studierna. För progressionsfri överlevnad är det negligerbar skillnad mellan Gompertz- och Weibullfördelningarna. För total överlevnad verkar däremot Gompertz-fördelningen underskatta effekten av Zykadia (ceritinib) i förhållande till de observationer som återfinns i de kliniska studierna.

TLV bedömer att det råder mycket stor osäkerhet i de jämförelser företaget presenterar, eftersom det enbart finns studier utan kontrollarm. Det innebär att det inte finns en jämförelsearm som kan validera den effekt Zykadia (ceritinib) visar mot jämförelsealternativen.

Det finns begränsningar med att använda den metod som Guyot et al.[10] presenterar där Kaplan-Meier-kurvor och individuella patientdata rekonstrueras från publicerade artiklar. Algoritmen som används är beroende av den information som presenteras i de publicerade artiklarna samtidigt som artiklarna behöver vara av god kvalitet. Ytterligare en svaghet med metoden är att publicerade Kaplan-Meier-kurvor oftast använder poolade data på parametrar som kan påverka överlevnad. Oförmågan att härleda separata Kaplan-Meier-kurvor för olika subgrupper samt att det inte går att modellera de sammanfogade effekterna av parametrar och behandling kan göra resultaten svårtolkade.

Den metod företaget använder, där indirekta hazardkvoter härletts från en matchjusterad indirekt jämförelse, medför i det här fallet osäkerheter. Svagheten uppkommer när det saknas en gemensam jämförelsearm behandlingarna emellan, eftersom det då inte finns möjlighet att validera matchningen samt att det inte finns möjlighet att använda relativa effektmått för att validera resultaten.

#### Alimta (pemetrexed) och docetaxel

Det finns mycket stora osäkerheter med de studier företaget använder för att skatta effektmått progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Först och främst är studierna utförda på patienter i andra linjen, det vill säga en behandlingslinje över Zykadia (ceritinib). Detta i sig kan innebära att patientkarakteristika inte stämmer överens med den patientpopulation som kan tänkas få Zykadia (ceritinib).

För den skattade progressionsfria överlevnaden för jämförelsealternativen Alimta (pemetrexed) och docetaxel är data taget från andra linjens behandling. Ett rimligt antagande är att dessa patienter är friskare än de som behandlas med Zykadia i tredje linjen. Således är detta ett konservativt antagande.



För den skattade totala överlevnaden går det att argumentera kring huruvida patienter som inte fick fortsätta behandling med Xalkori (krizotinib) efter progression är lik den patientpopulation som kan tänkas få behandling med Zykadia (ceritinib). De som fick fortsätta behandling med Xalkori var en subgrupp med bättre prognostiska faktorer jämfört med de som inte fortsatte behandling efter progression. Utöver detta finns det i studien inga data på vilken typ av systemisk behandling patienterna fått efter progression vilket försvårar valideringsarbetet.

#### Bästa tillgängliga terapi, BAT<sup>24</sup>

Fördelen med den här metoden är att det är samma patientpopulation som återfinns i jämförelsealternativet i och med att patienterna är tagna från de kliniska studierna ASCEND-1 och ASCEND-2. Nackdelen är att det är osäkert huruvida patienter som inte uppnått respons har en sämre prognostisk faktor eller en allvarligare sjukdom än de patienter som fått respons på Zykadia (ceritinib). I tidigare ärenden har denna metod använts för att skapa en konstruerad kontrollarm av bästa möjliga omvårdnad. I det fallet går det att argumentera för att denna metod innebär ett konservativt antagande, dels för att patienterna fått en aktiv behandling, dels för att de möjligtvis erhållit någon form av nytta av behandlingen.

I det här fallet går det inte att avgöra om detta är ett konservativt antagande eller inte. Patienter som inte uppfyllt kriterierna för ORR, dvs uppnått partiell eller komplett respons enligt RECIST 1.1, kan ändå ha svarat i någon grad men det är inte möjligt att avgöra om den effekten är bättre eller sämre än behandling med det viktade jämförelsealternativet skulle medföra.

Den viktning företaget använder förefaller också sakna stöd varför TLV bedömer att denna metod innehåller alltför stora osäkerheter för att dra konkreta slutsatser från.

#### Bästa möjliga omvårdnad

Nackdelen med denna jämförelse är att PFS är tagen från fel patientpopulation (generell NSCLC). Det är rimligt att anta att ALK-positiva har en mer aggressiv sjukdom och att detta därför är ett konservativt antagande. Bästa möjliga omvårdnad är oftast ett alternativ för de allra sjukaste, och patienter som är aktuella för behandling med Zykadia behandlas i dagsläget huvudsakligen med cytotatika. Detta ger fog för att BSC inte är ett relevant jämförelsealternativ.

### **2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet**

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer, och olika nyttovikter är förknippade med olika hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden som de befinner sig i ett modellstadium.

De nyttovikter som används i modellen är härledda från en systematisk litteraturöversikt, där nyttovikterna i företagens grundscenariotill stor del kommer från Chouaid et al.[11] som mätte patienters livskvalitet med hjälp av EQ-5D<sup>25</sup> formuläret. Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[12]. Nyttovikterna för det progressionsfria hälsostadiet har sedan justerats baserat på den respons patienterna fick av Zykadia (ceritinib) och de olika jämförelsealternativen.

<sup>24</sup> Best available therapy

<sup>25</sup> EQ-5D är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

**Tabell 3 Nyttovikter i de olika hälsostadierna**

Hälsostadium	Nyttovikt	Referens	Instrument
Progressionsfri	0,620	Chouaid et al.	EQ-5D
Respons från behandling	0,639		
Progredierad sjukdom	0,460		

**Tabell 4 Nyttovikter i det responsjusterade progressionsfria hälsostadiet**

Behandling	ORR	Responsjusterad nytto
Zykadia	48,0%	0,629
Docetaxel	6,9%	0,621
Alimta	29,3%	0,626
Bästa möjliga omvårdnad	22,6%	0,624

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskning sker i samband med varje biverkan som uppstod i ASCEND-1 studien. De biverkningar som ingick i modellen var av grad 3 eller 4 och uppstod hos mer än 5 procent av patienterna. För jämförelsealternativen Alimta (pemetrexed) och docetaxel har andelen patienter som drabbas av biverkningar hämtats från en studie publicerad av Hanna et al.[13] som utvärderade effekten mellan dessa två läkemedel. Den minskade livskvaliteten som varje biverkan för med sig är hämtad från en studie publicerad av Nafees et al.[14].

**TLV:s bedömning:** Det är en styrka att nyttovikter är hämtade med frågeformuläret EQ-5D, däremot anser TLV att det är en svaghet att nyttovikter inte samlats in i de kliniska studier företaget presenterar och att de nyttovikter som används i modellen kommer från den generella patientpopulationen för icke småcellig lungcancer och inte från patienter med en ALK-positiv sjukdom. Dock är det inte ovanligt att den typen av data saknas vid fas 1- och 2-studier.

Företaget presenterar endast den brittiska tariffen i sin hälsoekonomiska modell. Eftersom företaget inte själva samlat in livskvalitetsdata går det heller inte att konvertera den data som återfinns i studierna till nyttovikter enligt den svenska tariffen. TLV bad därför företaget föra ett resonemang kring hur de trodde resultaten skulle påverkas av att använda den svenska tariffen. Företaget menar att den svenska tariffen skulle innebära högre nyttovikter jämfört med den brittiska tariffen. Således skulle kostnaden per vunnet QALY minska om den svenska tariffen användes.

Att justera nyttovikterna i det progressionsfria hälsostadiet efter respons har ingen nämnvärd effekt på kostnaden per vunnet QALY.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader och resursutnyttjande i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista för 2015, Apoteket AB 2015, TLV 2015, Svenska palliativregistret från 2013-2014 och från Statistiska centralbyrån.

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom en intervju med en klinisk expert i Sverige och genom publicerade artiklar.

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Zykadia (ceritinib) är 50 178,50 kronor för en förpackning med 150 kapslar á 150 mg. Den rekommenderade dagliga dosen är 750 mg vilket är 5 kapslar. Kostnaden per månad för Zykadia (ceritinib) uppgår till [-----] kronor när företaget antar samma relativa dosintensitet som observerades i ASCEND-1-studien ([-----]).

Priset för Alimta (pemetrexed) som används i modellen är 13 601,50 kronor per injektionsflaska som innehåller 500 mg. Läkemedlet ska administreras en gång var tredje vecka med en dos på 500 mg/m<sup>2</sup>. Kostnaden per månad för Alimta (pemetrexed) uppgår till 34 794 kronor när företaget antar samma relativa dosintensitet som observerades i PROFILE-1007-studien (98,6 procent).

Priset för docetaxel som används i modellen är 353 kronor per injektionsflaska med 16 ml å 10 mg/ml. Läkemedlet ska administreras en gång var tredje vecka med en dos på 75 mg/m<sup>2</sup>. Kostnaden per månad för docetaxel uppgår till 398 kronor när företaget antar samma relativa dosintensitet som observerades i PROFILE-1007-studien (92,6 procent).

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad, som bäst förklaras av de kostnader grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av behandlingar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från regionala prislistor.

Resursutnyttjande i modellen är hämtat från en tidigare ansökning av Xalkori (krizotinib) till det norska läkemedelsverket, kliniska rekommendationer och genom expertutlåtanden från Storbritannien. Svenska priser och kostnader har sedan applicerats på de behandlingar och läkarbesök som en patient kan tänkas behöva. Hälsostadiet progressionsfri sjukdom är kopplat till en genomsnittlig månadskostnad på 1 629 kronor, den genomsnittliga månads-kostnaden för progredierad sjukdom beräknas till 3 325 kronor.

**TLV:s bedömning:** Övriga sjukvårdskostnader är inte drivande i modellen och det finns därmed ingen anledning att justera företagets uppgifter. TLV bedömer i enlighet med företaget att frekvensen av olika läkarbesök och behandlingar kan variera en hel del mellan olika patienter och det kan vara svårt att göra en rimlig uppskattning. Dock skulle en ökning av frekvenserna inte ha någon avgörande inverkan på kostnaden per vunnet QALY.

### 2.2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Andelen patienter som drabbas av biverkningar har hämtats från ASCEND-1 och annan relevant litteratur [13]. De olika biverkningarna har sedan kopplats ihop med respektive DRG-kod för att fastställa de kostnader varje biverkan är associerad med. Kostnaderna av biverkningar kopplade till Zykadia (ceritinib) uppskattades till 3 368 kronor, 4 369 kronor för Alimta (pemetrexed) och 22 070 kronor för patienter som behandlas med docetaxel. De kostnader och det resursutnyttjande varje biverkan för med sig modelleras som en engångskostnad i modellen.

**TLV:s bedömning:** Eftersom Zykadia (ceritinib) har en relativt omfattande biverkningsprofil är det rimligt att räkna med en minskad livskvalitet samt eventuellt ökade behandlingskostnader på grund av de biverkningar som uppstår. I modellen har dock varken kostnaderna eller nyttoavdragen för biverkningar någon större inverkan på kostnaden per vunnet QALY.

### 2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har antagit att patienter som befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet arbetar fem dagar per månad och att patienter i det progredierade hälsostadiet inte arbetar alls. En månads produktion uppskattas till 28 000 kronor. Produktionsbortfall är skattat med humankapital-metoden där den förlorade produktiviteten är skattad genom inkomst.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer företagets antagande om de indirekta kostnaderna som överskattade eftersom dessa patienter är svårt sjuka och behandlas i tredje linjen, men liknande skattningar har setts i tidigare ärenden. De indirekta kostnaderna i form av produktionsbortfall har en väldigt liten påverkan på kostnaden per vunnet QALY och rimliga justeringar har ingen betydelse för resultatet.

## 3 Resultat

---

Då det råder mycket hög osäkerhet i det hälsoekonomiska materialet kommer endast företagets grundscenariopresenteras. TLV kommer från företagets grundscenariopresentera känslighetsanalyser som illustrerar hur företagets resultat påverkas när relevanta parametrar ändras. I företagets grundscenarioredovisas både jämförelsen mot Alimta (pemetrexed) och docetaxel i detalj, och resterande jämförelsealternativ presenteras i en sammanfattande tabell.

### 3.1 Företagets grundscenariop

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenariop

Företaget anser att Zykadia (ceritinib) bör jämföras med Alimta, men har även redovisat jämförelser mot docetaxel, bästa tillgängliga terapi (BAT), bästa möjliga omvårdnad (BSC).

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenariop

Kostnaden per vunnet QALY blir ungefär [-----] kronor enligt den analys där Zykadia jämförs med Alimta, [-----] kronor när Zykadia jämförs med docetaxel, [-----] kronor när Zykadia jämförs med BAT och [-----] kronor när Zykadia jämförs med BSC.

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenariop, Zykadia jämfört med Alimta (pemetrexed)

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Tabell 6. Resultat i företagets alternativa scenariop, Zykadia jämfört med docetaxel

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Tabell 7. Kostnad per vunnet QALY, övriga jämförelsealternativ

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

#### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har presenterat ett flertal känslighetsanalyser. De visar att resultaten är mest känsliga för när hazardkvoter från nätverksmetaanalysen används som metod för att modellera effekten av behandling.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser, Zykadia jämfört med Alimta (pemetrexed)

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser, Zykadia jämfört med docetaxel

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

### 3.1.4 TLV:s känslighetsanalyser

Att TLV inte presenterar ett eget grundscenario beror först och främst på de mycket stora osäkerheter som finns i det hälsoekonomiska materialet. Att presentera ett punkttestimat bedömer vi som olämpligt med de data vi har till vårt förfogande. TLV kommer därav presentera känslighetsanalyser för att illustrera hur en sidoöverenskommelse påverkar kostnaden per vunnet QALY.

De mycket stora osäkerheterna i resultaten härstammar från företagets fas 1- och fas 2-studier. Att det inte finns en kontrollarm i dessa studier innebär svårigheter att validera resultaten i den hälsoekonomiska modellen. Att Zykadia (ceritinib) troligtvis har en effekt är visat i studierna, men hur stor denna effekt är gentemot jämförelsealternativen är svår att kvantifiera då det inte finns en kontrollarm i de kliniska studierna.

#### *Viktiga antaganden i TLV:s känslighetsanalyser*

- Priset på Zykadia.
- Marginalnytta vad gäller progressionsfri överlevnad och total överlevnad för Zykadia jämfört med jämförelsealternativet.
- Val av jämförelsealternativ.

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. För att illustrera hur detta påverkar resultaten i den hälsoekonomiska modellen presenteras en känslighetsanalys.

Det går inte utifrån klinisk praxis och dagens behandlingsrekommendationer bedöma hur stor andel patienter som får docetaxel eller Alimta (pemetrexed) vid tredje linjens behandling vid ALK-positiv småcellig lungcancer. Eftersom Alimta (pemetrexed) har en något lindrigare biverkningsprofil kan det tänkas vara det cytostatikum som används i kombination med platinabaserad kemoterapi i första linjen. Ett rimligt antagande blir i detta fall att en större andel patienter får docetaxel i tredje linjen, men hur stor denna andel är går inte att kvantifiera med tillgänglig data. Därför presenteras ett spann i TLV:s känslighetsanalyser, där 100 procent av patienterna får docetaxel eller Alimta (pemetrexed) ner till ett viktat resultat där 70 procent av patienterna får docetaxel och 30 procent av patienterna får Alimta (pemetrexed).

Tabell 10. Känslighetsanalyser som visar företagets kostnad per vunnet QALY jämfört med TLV:s känslighetsanalyser

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

### 3.1.5 Resultat inklusive sidoöverenskommelse

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning.

Överenskommelsen innebär en riskdelning kring den överlevnadsvinst företaget presenterar för Zykadia efter progression. Riskdelningen består i att ingen överlevnadsvinst antas efter progression vid behandling med Zykadia eftersom någon marginalnytta av Zykadia efter progression inte går att kvantifiera med tillgänglig dokumentation.

Genom den i sidoöverenskommelsen överenskomna riskdelningen kring osäkerhet i överlevnadsvinst säkerställs att kostnaderna per QALY inte överstiger det spann som TLV bedömer som rimligt för behandling av sjukdomar med denna svårighetsgrad. Riskdelningen innebär att företaget står för [-----] av läkemedelskostnaderna för [-----] patienter.

En rimlig uppskattning är att kostnaden per QALY med nuvarande riskdelning ligger mellan 480 000 – 940 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden per QALY i känslighetsanalyserna inklusive en riskdelning i det här fallet inte överstiger 940 000 kronor och att återstående osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget kommer om något, generera en lägre kostnad per vunnet QALY.

### 3.2 Budgetpåverkan

Företaget har prognostiserat att [-----] patienter per år kommer att behandlas med Zykadia. Antagandet utgår från att av cirka 3700 nya fall av lungcancer per år är ca 85 procent icke-småcellig. Av dessa är ca 47 procent adenocarcinom och ca 5 procent av patienter med adenocarcinom har en ALK-mutation. Hälften av patienterna med ALK-positiv icke-småcellig lungcancer antas få behandling med Zykadia.

Med det pris företaget ansökt om beräknas den årliga försäljningen vara [-----] kronor (AIP).

### 3.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget bedömer kostnaden per vunnet QALY till ungefär [-----] kronor om Zykadia jämförs med Alimta (pemetrexed) och ungefär [-----] kronor mot docetaxel. Företaget har i sina analyser räknat med att Zykadia genererar en överlevnadsvinst gentemot jämförelsealternativen efter progression. Detta är ett spekulativt antagande som inte går att validera utifrån de data som finns till TLV:s förfogande. Det finns också osäkerheter kring hur stor andel patienter som behandlas med Alimta (pemetrexed) eller docetaxel i tredje linjen.

TLV har valt att inte presentera ett punkttestimat i det här fallet då det bedöms som olämpligt och för osäkert med tillgänglig data. Därför presenteras känslighetsanalyser för att illustrera hur olika parametrar påverkar det hälsoekonomiska resultatet.

TLV har tillsammans med Landstingen och företaget kommit överens om en sidoöverenskommelse för att hantera de osäkerheter som finns vad gäller den ökade överlevnaden efter progression. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan Landstingen och företaget där företaget står för [-----] läkemedelskostnaderna för [-----] patienter.

Överenskommelsen innebär att osäkerheterna minskar samt att den förväntade genomsnittliga behandlingskostnaden minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reduceras till ett spann mellan 480 000– 940 000 kronor.



## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

SMC kommer att presentera sitt beslut den 7 december 2015.

### 4.2 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 beslutskriterium 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 bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 11. Pris i andra länder

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).
--

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 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.

### 5.2 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.

### 5.3 Praxis

#### 5.3.1 Tidigare beslut grundade på osäkra kliniska data och där TLV inte har kunnat punkttestimera kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår

##### Bosulif (1430/2013)

*Under 2013 beslutade TLV om villkorad subvention för läkemedlet Bosulif. Bosulif hade ett villkorat godkännande från EMA och fas III-studie saknades i underlaget. TLV bedömde att företaget ändå visat att Bosulif var kostnadseffektiv givet förutsättningarna.*

Läkemedlet har indikationen kronisk myeloisk leukemi (KML). Den godkända indikationen innebar att Bosulif kunde komma in som behandling i andra linjen och senare linjers behandling.

Bosulif hade undersökts i en fas I/II studie som omfattade resultaten från 52 patienter. Det fanns inga jämförande studier mellan Bosulif, dasatinib och nilotinib, utan företaget kom in med en indirekt analys för andra linjens behandling. Vid denna jämförelse föreföll det rimligt att anta likvärdig effekt för andra linjens behandling, men TLV påpekade att indirekta jämförelser alltid medför viss osäkerhet. För tredje och senare linjers behandling var studieuppläggen för olika och tillgången på data för bristfällig för att kunna dra säkra slutsatser om de tre läkemedlens effekt.

I sin bedömning hänvisade TLV till utredningsprotokollet från EMA där det framgick att Bosulif ansetts ha visats vara effektivt när det gäller att kontrollera KML hos patienter där imatinib, dasatinib och nilotinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. TLV menade att det fanns förhoppningar om att Bosulif i aktuella behandlingslinjer skulle kunna ge ett bättre svar för patienterna än vad de hade fått med övriga TKI och att EMA därför beviljat ett villkorat godkännande, trots att tillräcklig data saknades.

TLV:s uträkningar gav en lägre behandlingsekostnad per dag för Bosulif än dasatinib och nilotinib och givet samma behandlingstid och effekt antogs behandling med Bosulif vara

kostnadsbesparande. TLV ansåg att det fanns en betydande osäkerhet kring hur det faktiska utfallet skulle bli i klinisk vardag och frågan om läkemedlets kostnadseffektivitet skulle kunna komma i ett annat läge.

Bosulif var den första TKI att bedömas för tredje linjens användning och företaget lämnade in det underlag som för tillfället fanns tillgängligt. Sammantaget fann TLV att företaget visade att Bosulif var kostnadseffektiv givet förutsättningarna, men att osäkerheten var stor på grund av avsaknad av klinisk data och fas III-studier. Osäkerheten kunde dock accepteras i och med att beslutet förenades med ett villkor om att företaget ska komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys där hänsyn tagits till effekterna från den kliniska studie som företaget blivit ålagd av EMA att göra för att få ett fullständig godkännande.

#### Adcetris (3230/2012)

*Under 2013 beslutade TLV om begränsad och villkorad subvention för särläkemedlet Adcertis. Den hälsoekonomiska analysen för Hodgkins lymfom (HL) bedömdes vara förknippad med stora osäkerheter och för användning vid systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL) ansåg TLV att det var olämpligt att räkna fram en punktskattning av kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Adcetris bedömdes ändå vara kostnadseffektiv vid begränsad användning av HL och vid all användning vid sALCL.*

Adcetris har indikationen HL och sALCL. TLV bedömde att sjukdomarnas svårighetsgrad är hög för de patientgrupper som är aktuella för behandling med Adcetris. Patienterna har hög mortalitet där det saknas fullgod behandling. Medicinsk effekt och säkerhet för behandling med Adcetris vid HL som monoterapi utvärderades i en pivotal öppen enarmad multicenterstudie. För sALCL studerades den medicinska effekten i en öppen, enarmad fas II multicenterstudie.

Den hälsoekonomiska analysen var förknippad med stor osäkerhet, men med hänsyn till de svårigheter som är förknippade med att få fram data för patienterna samt sjukdomens höga angelägenhetsgrad ansåg TLV att den var acceptabel. Användning av Adcetris vid HL som uppgick till en kostnad på mellan 470 000 – 970 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår bedömde TLV som kostnadseffektiv och subventionen begränsades i beslutet till den användningen. Användning vid HL som uppgick till 1 400 000 – 1 450 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår bedömdes dock inte vara kostnadseffektiv.

Data för användningen av Adcetris vid sALCL var mycket knapphändig och därför ansåg TLV att det var olämpligt att räkna fram en punktskattning av kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Patientpopulationen ansågs sannolikt ha en större nytta av behandling med Adcetris än patienter med HL och TLV bedömde därför att kostnadseffektkvoterna för sALCL genomgående var lägre än för HL.

#### Xaluprine (dnr 2465/2013)

*Under 2014 beslutade TLV om begränsad subvention för särläkemedlet Xaluprine. Behovet av den nya beredningsformen och sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög, vilket motiverade det högre priset per tablett. Detta trots att underlaget hade en högre osäkerhet än TLV normalt sett accepterar.*

Xaluprine är ett cytostatikum indicerat för akut lymfoblastisk leukemi (ALL). Xaluprine var en ny beredningsform av merkaptopuri, som fanns inom förmånerna i tablettform. Den orala suspensionen var speciellt framtagen för patienter med sväljsvårigheter och för patienter som behövde andra doser än med befintligt alternativ. Xaluprine och tabletterna bedömdes ha jämförbar effekt. Den nya beredningsformen möjliggjorde dock finjustering av dosen hos växande barn och ökade möjligheterna att uppnå rätt koncentration av läkemedlet i blodet.

Det begärda priset för Xaluprine var högre än för tablettorna. Företaget skickade in olika beräkningar för vad en ändamålsenlig och patientsäker hantering av tablettorna för aktuell patientgrupp skulle kosta. Det hälsoekonomiska underlaget bedömdes ha en större osäkerhet än vad TLV normalt sett accepterar och underlaget i ärendet ha en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver. TLV bedömde det medicinska behovet av beredningsformen av läkemedlet som mycket stort. TLV drog därav slutsatsen att behandling med Xaluprine torde ge upphov till en ökad patientnytta för behandling av en sjukdom där angelägenhetsgraden är mycket hög. TLV påpekade även att man i tidigare ärenden har accepterat en större osäkerhet när patientunderlaget har varit mycket begränsat.

Subventionen begränsades till patienter där tablettbehandling inte är lämplig.

#### Votubia (3131/2011)

*Under 2012 beslutade TLV om villkorad subvention för sär läkemedlet **Votubia**. **Votubia** hade fått ett villkorat godkännande av EMA och det fanns ingen fas III-studie. För patienter med växande subependymalt jätjecellsastrocytom (SEGA) där kirurgi inte är lämpligt var **Votubia** det enda behandlingsalternativet. När SEGA är svåropererbart antogs operationskostnaden bli mycket hög och utifrån tillgängliga data ansågs behandling med **Votubia** vara kostnadsbesparande.*

**Votubia** är indicerat för behandling av SEGA. TLV menade att växande symptomatisk SEGA är en svår sjukdom. Av utredningsprotokoll från den godkännande myndigheten EMA framgick att **Votubia** minskar tumörstorleken med 30 procent eller mer hos 75 procent av patienterna.

Med hänsyn taget till bland annat det stora medicinska behovet som förelåg för patientgruppen godkändes **Votubia** för användning trots att fas III-studierna ännu inte var färdiga. För patienter med växande SEGA där kirurgi inte är lämpligt var **Votubia** det enda läkemedlet som fanns på marknaden. När SEGA är svåropererbart antogs operationskostnaden bli mycket hög. Den totala kostnaden ansågs kunna bli lägre med **Votubia** än med operation. När operation blir omöjligt att utföra antogs **Votubia** vara det enda alternativet.

TLV hade svårt att bedöma kostnadseffektiviteten jämfört med att göra ingenting. Klinisk praxis var dock att operera även i de fall där tumörens lokalisering gör det olämpligt. Det ansågs finnas en betydande osäkerhet kring hur det faktiska utfallet kunde bli i klinisk praxis. TLV bedömde att utifrån tillgängliga data var behandling med **Votubia** att anse som kostnadsbesparande jämfört med alternativet kirurgisk operation.

TLV påpekade att man normalt sett skulle krävt ytterligare underlag både avseende det kliniska underlaget och läkemedlets kostnadseffektivitet. Därför förenades beslutet med ett villkor om att företaget skulle inkomma med en hälsoekonomisk analys som inkluderade data från två studier och från användningen av **Votubia** i klinisk praxis.

#### **5.3.2 Tidigare beslut grundat på riskdelning mellan företag och landsting rörande läkemedlets effekt**

##### Zytiga (dnr 4774/2014)

*I maj 2015 beslutade TLV om generell subvention för **Zytiga**. I samband med TLV:s handläggning av ärendet kom landstingen och företaget överens om att dela riskerna rörande läkemedlets effekt och behandlingstid. Riskdelningen innebar att företaget åtog sig att ersätta landstingen med en andel av läkemedelskostnaderna per patient och*

*kostnadsreduceringen medförde att Zytiga kunde beviljas subvention för båda sina indikationer.*

Zytiga är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. TLV bedömde att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Zytiga efter cellgiftsbehandling låg på en nivå som TLV tidigare accepterat för sjukdomar med hög svårighetsgrad. Kostnadsnyttoanalysen var förknippad med osäkerhet, i synnerhet för behandling med Zytiga innan cellgiftsbehandling.

Osäkerheterna rörde behandlingens längd och hur många patienter som får effekt av behandlingen med Zytiga. Behandlingslängden vid användning innan cellgiftsbehandling antogs vara betydligt längre än vid användning efter cellgiftsbehandling, men det bedömdes svårt att uppskatta hur mycket längre den skulle bli i klinisk praxis. Vad gällde effekten var det enligt företagets observationsstudie en relativt stor andel patienter som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt.

Riskdelningen ledde till att kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår reducerades, rimligen till 700 000 kronor, vid behandling innan cellgiftsbehandling.

#### *Xtandi (4852/2014)*

*I juni 2015 beslutade TLV om generell subvention för prostatacancerläkemedlet Xtandi. I maj 2015 beslutade TLV om generell subvention för Zytiga. I samband med TLV:s handläggning av ärendet kom landstingen och företaget överens om att dela riskerna för långa behandlingstider och effekten av behandlingen.*

Xtandi är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och Zytiga bedömdes vara det mest relevanta jämförelsealternativet till Xtandi. Det fanns inga direkt jämförande studier mellan Xtandi och Zytiga, men Xtandi visades ha signifikant bättre effekt i kliniska studier än placebo både före och efter cellgiftsbehandling. TLV ansåg att Xtandi och Zytiga i princip kan betraktas som två likvärdiga behandlingsalternativ vid dåvarande kunskapsläge, eftersom det inte fanns tillräckligt vetenskapligt underlag som visade skillnader i effekt och säkerhet.

#### **5.3.3 Tidigare beslut grundat på underlag där non-responders använts som proxy för jämförelsearm**

#### *Zydelig (3625/2014)*

*I februari 2015 beslutade TLV om generell subvention för läkemedlet Zydelig. Zydelig är indicerat för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulärt lymfom (FL). Det ansågs mycket osäkert om användningen vid FL var kostnadseffektiv, men eftersom patienter som inte fick respons i den enarmade studien användes som proxy för bästa möjliga omvårdnad ansågs data användas konservativt i modellen. TLV valde att inte begränsa subventionen till KLL, eftersom FL är en liten indikation i jämförelse och studierna tydde på att svårighetsgraden var svårare vid FL än vid KLL.*

Den kliniska dokumentationen som låg till grund för godkännandet av Zydelig (idelalisib) baserades på data från en fas III-studie för behandling av KLL och en fas II-studie för behandling av FL. Vid FL beräknades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zydelig jämfört med bästa möjliga omvårdnad till 1,1 miljon - 1,2 miljoner kronor i företagets modell. Modellen var dock egentligen inte en jämförelse med bästa möjliga omvårdnad, utan en jämförelse med de patienter som inte uppnådde respons i den enarmade studien av Zydelig. Även de patienterna fick alltså en aktiv behandling som kan ha haft en viss effekt även om de

inte uppnådde respons. TLV bedömde därför att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår var lägre än den som modellen genererar. Hur mycket lägre var dock inte möjligt att besvara.

De hälsoekonomiska modellerna var omgärdade av stor osäkerhet. Vid KLL bedömde TLV att Zydelig var kostnadseffektivt jämfört med de redovisade jämförelsealternativen. Vid FL var det mycket osäkert om Zydelig var kostnadseffektivt jämfört med bästa möjliga omvårdnad. Med rimliga antaganden presenterade företagens modell resultat som innebar mycket höga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår. Med tanke på hur effektdata för bästa möjliga omvårdnad var modellerad ansåg TLV dock att den effekten troligtvis var överskattad. TLV påpekade att en begränsad subvention till enbart KLL skulle kunna vara motiverad, men beslutade att ge hela läkemedlet generell subvention, eftersom FL är en liten indikation jämfört med KLL och studierna uppvisade en snabbare progressionstakt för patienterna med FL jämfört med patienterna med KLL.

## 6 Sammanvägning

---

ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är en typ av cancer som beror på en mutation i ALK-genen. Mutationen leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att dela sig och växa till på ett okontrollerat sätt.

TLV bedömer sjukdomens svårighetsgrad som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet. Förekomsten av ALK-mutationer utgör en negativ prognostisk faktor.

Zykadia (ceritinib) är avsett för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv icke-småcellig lungcancer vars sjukdom tidigare behandlats med läkemedlet Xalkori (krizotinib). Detta innebär att Zykadia används i tredje linjens behandling för patienter med ALK-positiv NSCLC.

Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval) vilket innebär att EMA:s rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är docetaxel. Patienter som kommer 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 bedömningen att pemetrexed med sin lindrigare biverkningsprofil används i större utsträckning i första linjen varför docetaxel är huvudalternativet i tredje linjens behandling för ALK-positiv NSCLC.

Effekten av Zykadia har endast undersökts i studier som saknar kontrollgrupp. Det är därför svårt att dra några slutsatser om Zykadias effekt utifrån dessa studier. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gör dock bedömningen att för de patienter för vilka sjukdomen försämras med eller strax efter behandling med en ALK-hämmare är idag behandlingsalternativen begränsade och därför finns det ett stort medicinskt behov. Trots att tillgängliga data är osäkra konkluderar EMA att tillgängliga data indikerar en effekt.

EMA drar även slutsatsen att även om de vanligaste biverkningarna av Zykadia verkar vara kliniskt hanterbara så är inte Zykadia väl tolererat.

För att visa på Zykadias effekt har företaget kommit in med flera olika indirekta jämförelser som alla visar på en fördelaktig effekt för Zykadia. Osäkerheten i materialet bedöms som mycket hög. En högre grad av osäkerhet kan oftast accepteras med en stigande svårighetsgrad, stort medicinskt behov och liten patientpopulation då studiedata generellt är svårare att ta fram. I och med den mellan företaget och landstingen ingångna sidoöverenskommelsen minskar risken med att bevilja subvention på befintligt underlag.

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.

TLV har valt att inte presentera ett punkttestimat i det här fallet då det bedöms som olämpligt och för osäkert med tillgängliga data. Därför presenteras känslighetsanalyser för att illustrera hur olika parametrar påverkar det hälsoekonomiska resultatet.

Landstingen och företaget har kommit överens om en sidoöverenskommelse för att hantera de osäkerheter som finns vad gäller den ökade överlevnaden efter progression. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse mellan Landstingen och företaget där företaget står för [-----] av läkemedelskostnaderna hos [-----] patienter.

Överenskommelsen innebär att osäkerheterna minskar samt att den förväntade genomsnittliga behandlingskosten minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reduceras till ett spann mellan 480 000– 940 000 kronor.

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.). Det sjukdomstillstånd som inkluderas i Zykadias indikation bedömer TLV har en mycket hög svårighetsgrad. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

Det medicinska behovet är stort liksom osäkerheten av läkemedlets effekt jämfört med jämförelsealternativet. Zykadia har ett villkorat godkännande, vilket medför att data ännu inte är heltäckande och därmed osäkra. TLV bedömer dock att Zykadia kan anses vara kostnadseffektiv för den begränsade patientpopulation som kan bli aktuell för behandling, under förutsättning att det finns en befintlig sidoöverenskommelse med riskdelning. Den sidoöverenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget är således en förutsättning för att bevilja subvention. Mot bakgrund av de rådande osäkerheterna i underlaget ska företaget även 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.



## Referenser

---

- [1] Internetmedicin.se. (2014-03-11, 2015-03). *Lungcancer*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=618>
- [2] M. Markman. (2014, 2015-07-20). *Genetics of Non-Small Cell Lung Cancer*. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/1689988-overview>
- [3] Socialstyrelsen. (2011, 2005-07-20). *Nationella riktlinjer för lungcancervård 2011 – stöd för styrning och ledning*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18241/2011-3-2.pdf>
- [4] A. T. Shaw, D. W. Kim, R. Mehra, D. S. Tan, E. Felip, L. Q. Chow, *et al.*, "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1189-97, Mar 27 2014.
- [5] E. Felip and R. Rosell, "Pemetrexed as second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)," *Ther Clin Risk Manag*, vol. 4, pp. 579-85, Jun 2008.
- [6] G. J. Weiss, C. Langer, R. Rosell, N. Hanna, F. Shepherd, L. H. Einhorn, *et al.*, "Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer," *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 4405-11, Sep 20 2006.
- [7] A. T. Shaw, D. W. Kim, K. Nakagawa, T. Seto, L. Crino, M. J. Ahn, *et al.*, "Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 2385-94, Jun 20 2013.
- [8] S. H. Ou, P. A. Janne, C. H. Bartlett, Y. Tang, D. W. Kim, G. A. Otterson, *et al.*, "Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC," *Ann Oncol*, vol. 25, pp. 415-22, Feb 2014.
- [9] F. A. Shepherd, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, E. H. Tan, V. Hirsh, S. Thongprasert, *et al.*, "Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer," *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 123-32, Jul 14 2005.
- [10] P. Guyot, A. E. Ades, M. J. Ouwens, and N. J. Welton, "Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves," *BMC Med Res Methodol*, vol. 12, p. 9, 2012.
- [11] 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.
- [12] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [13] N. Hanna, F. A. Shepherd, F. V. Fossella, J. R. Pereira, F. De Marinis, J. von Pawel, *et al.*, "Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy," *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 1589-97, May 1 2004.
- [14] B. Nafees, M. Stafford, S. Gavriel, S. Bhalla, and J. Watkins, "Health state utilities for non small cell lung cancer," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 6, p. 84, 2008.

## 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.

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

**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.