



TANDVÅRDS- OCH  
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Caprelsa (vandetanib)

## **Utvärderad indikation**

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

## **Förslag till beslut**

Bifall

Diarienummer: 01169/2015

Datum för nämndmöte: 2015-08-27

Punkt enligt föredragningslista: 12

## Översikt ansökan

<i>Caprelsa</i>	
Varumärke	Caprelsa
Aktiv substans	Vandetanib
ATC-kod	Lo1XE12
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	24 september 2015
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Aggressiv och symtomatisk medullär tyreoideacancer (MTC)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Cometriq
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar att det finns 12 patienter per år i Sverige inom indikationen
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	3 200 000 SEK
Terapiområdets omsättning per år	4 000 000 SEK

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Caprelsa	100 mg	Blister, 30 tabletter	20897,24	21064,00
Caprelsa	300 mg	Blister, 30 tabletter	41793,74	41960,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömngren och Magnus Köping-Höggård (medicinska utredare)

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: 01169/2015

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 på beslut: **Bifall**

- Tyroideacancer (sköldkörtelcancer) är den vanligaste endokrina tumörformen. Medullär sköldkörtelcancer (MTC) är en ovanlig form av sköldkörtelcancer.
- Caprelsa (vandetanib) är avsett för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär sköldkörtelcancer (MTC) hos patienter där sjukdomen är inoperabel, lokalt framskriden eller har metastaserat.
- TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är mycket hög.
- Caprelsa är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser.
- TLV bedömer liksom företaget att Cometriq är det mest relevanta jämförelsealternativet till Caprelsa. Cometriq är också godkänd för behandling av MTC och ingår i läkemedelsförmånerna. Företaget argumenterar att svårighetsgraden hos patienterna i registreringsstudierna för preparaten skiljde sig åt, men trots det bedömde EMA i EPAR för Cometriq 2013 att effekten var jämförbar mellan Cometriq och Caprelsa.
- Behandling med Caprelsa har jämförts mot placebo i en randomiserad och dubbelblind studie, benämnd ZETA. Hos patienter med en progressiv och symtomatisk sjukdom gav behandling med Caprelsa en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad på 22,1 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen.
- Eventuell påverkan på totalöverlevnaden kunde inte utvärderas i ZETA-studien eftersom antalet patienter som avlidit vid analystillfället var få. Utvärdering av eventuella skillnader i överlevnad planeras när antalet individer i studien som avlidit uppgår till 50 procent.
- Mycket vanliga biverkningar ( $\geq 1/10$ ) som rapporterats vid behandling med vandetanib är diarré, hudreaktioner, utslag, illamående, hypertoni, huvudvärk och förlängning av QTc-intervallet på EKG.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
  - Läkemedelspriset: Företaget har gjort en kostnadsminimeringsanalys då effekten bedöms vara likvärdig med jämförelsealternativet. Priset är 20 procent lägre för Caprelsa i full dos än för Cometriq. Dessutom blir priset ännu lägre vid dosreducering ned till 100 mg av Caprelsa. Cometriq har samma pris för alla styrkor och en dosjustering ändrar därmed inte priset.
  - Priset för Caprelsa som används i kostnadsminimeringsanalysen är 41 960,50 kronor per förpackning (30 tabletter om 300 mg), respektive 21 064,00 kronor per förpackning (30 tabletter om 100 mg).
- Det föreligger osäkerhet i att utföra kostnadsjämförelser mellan Caprelsa och Cometriq eftersom studieresultaten från ZETA versus EXAM (Cometriq) visar att studierna skiljer sig åt: PFS var i placebogruppen dubbelt så hög i ZETA jämfört med EXAM, vilket indikerar att patienterna var olika sjuka i studierna. Vidare var behandlingstiden längre i ZETA och dosavbrottens längd okända i EXAM.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Tyroideacancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi.....</b>	<b>10</b>
3.1	Kostnadsminimeringsanalys.....	10
3.2	Resursutnyttjande.....	11
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>12</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	12
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	12
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>13</b>
5.1	Den etiska plattformen.....	13
5.2	Författningstext m.m. ....	13
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>14</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>15</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	15

## 1 Bakgrund

---

I juni 2014 publicerades ett Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för Caprelsa inom Kliniskläkemedelsprojektet, diarienummer 604/2013, [http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_caprelsa.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_caprelsa.pdf).

I november 2014 fattades beslut av TLV att Cometriq, diarienummer 1376/2014, som har ungefär samma indikation skulle ingå i läkemedelsförmånen med följande begränsningstext:

Subventioneras för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

I utredningsprotokollet (EPAR) för Cometriq skrev EMA 2013 att progressionsfri överlevnad var likvärdig för de båda preparaten även om en direkt jämförande studie inte finns. TLV beskrev i Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Cometriq, Diarienummer 1376/2014: *Vandetanib (Caprelsa) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Vandetanib ingår inte i förmånen.*

I mars 2015 inkom AstraZeneca med en ansökan om subvention för Caprelsa.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Tyroideacancer

Tyroideacancer (sköldkörtelcancer) är den vanligaste endokrina tumörformen. Incidensen i Sverige var 6,5 fall för kvinnor och 2,5 fall för män per 100 000 invånare år 2010 [1]

Medullär sköldkörtelcancer (MTC) är en ovanlig form av sköldkörtelcancer. Den uppstår inte i själva sköldkörtelcellerna, utan istället i de specialiserade "C-celler" som finns mellan sköldkörtelcellerna. Dessa C-celler är vanligast i de övre och mellersta delarna av sköldkörteln, och de producerar ett ämne som kallas calcitonin som kan ge diarré och flush (kraftig rodnad) [2]. MTC står för ungefär 5 procent av all tyroideacancer [3].

Omkring 25 procent av alla fall av medullär sköldkörtelcancer är ärftligt betingade och orsakas av en mutation i RET-proto-onkogenen. Sjukdomen kallas då familjär medullär sköldkörtelcancer, och brukar kunna diagnostiseras och komma under behandling tidigare. Om sjukdomen inte finns i släkten uppkommer medullär sköldkörtelcancer av sig själv, och kallas då sporadisk medullär sköldkörtelcancer.

De ärftliga fallen, men även i viss mån de sporadiska fallen, kännetecknas av en mutation som leder till en ständig aktivering av proto-onkogenen RET (re-arranged during transfection) som kodar för en tyrosinkinasreceptor [2].

Den sporadiska formen upptäcks vanligen i 40 till 50-års ålder [1] medan den ärftliga formen diagnostiseras vanligtvis hos patienter yngre än 20 år. Symtom vid MTC är ofta lokaliserade till hals och mediastinum. Huvudsakliga symtom är ofta diarré, smärta, opioidanvändning, trötthet, andningssymptom, rödflammigt ansikte, viktnedgång och svårighet att svälja. Metastatisk MTC sprids oftast till lymfnoder, lever, lungor och skelett. Metastaser kan oftast påvisas med förhöjda halter av calcitonin och är ofta väl synliga vid radiologiska undersökningar. Medianöverlevnad är cirka 2-3 år för patienter med spridd metastatisk sjukdom [4]. Företaget uppskattar att max 12 patienter i Sverige årligen är aktuella för behandling med Caprelsa.

## 2.2 Läkemedlet

Caprelsa, innehållande vandetanib, godkändes av EMA den 17 februari 2012 med s.k. "Conditional marketing authorisation", ett villkorat godkännande, vilket innebär att läkemedlets kliniska profil och effekt inte är fullständigt känd men att läkemedlet godkänts då det finns ett stort behov av behandlingsalternativ för sjukdomen. Företaget ska komma in med resultat från nya studier för att komplettera med information om förekomst av mutation i RET proto-onkogenen påverkar läkemedlets effekt. Enligt EPAR för Caprelsa är den finala analysen av studieresultatet är planerad till slutet av 2015.

### 2.2.1 Indikation

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoideacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection)- mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Vandetanib är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser.

Vid hämning av VEGF hämmas tillväxt av blodkärlens endotelceller, vilket hämmar tillväxten av nya blodkärl som försör tumörer med syre och näringsämnen. Vid hämning av EGFR bromsas celledelning och tillväxten genom intracellulär blockering av flera kinasmedierade signalvägar in till cellkärnan.

Vandetanib hämmar majoriteten av muterade, aktiverade former av RET vilket leder till hämmad tillväxt av MTC-celler.

Vandetanib har en lång halveringstid, 19 dagar.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade doseringen är en 300 mg-tablett dagligen.

Vid utveckling av biverkningar (grad 3 eller högre) eller vid förlängning av QTc-intervallet<sup>1</sup> på EKG ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med minskad dos när toxiciteten har avhjälpats eller förbättrats. Den dagliga dosen på 300 mg kan sänkas till 200 mg (två 100 mg-tabletter) och därefter till 100 mg om nödvändigt.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen gällande behandling av tyreoideacancer.

<sup>1</sup> Centrum för kardiovaskulär genetik vid Norrlands universitetssjukhus beskriver QT-tiden så här: intervallet mellan Q och T (som mäts med ett EKG) motsvarar den tid som det tar för hjärtats muskelceller att återuppladda sig efter ett hjärtslag. Vid förlängning av QT-intervallet så tar återuppladdningen längre tid än normalt vilket ökar risken för arytmier och plötslig död. QTc (corrected) innebär att QT-tiden är korrigerad för patientens hjärtfrekvens.

Enligt Nationellt Vårdprogram för sköldkörtelcancer från år 2012 [2] nämns följande behandlingar:

- Behandling av MTC är i första hand kirurgisk med tyroxinsubstitution efter total tyroidektomi (evidensgrad B)

Till patienter med icke resektabel eller påvisade fjärrmetastaser/inoperabel medullär tyroideacancer:

- Tyrosinkinashämmare bör övervägas (evidensgrad B). Särskilt intresse knyts till tyrosinkinashämmare med hög affinitet till RET. Från våren 2012 finns det en tyrosinkinashämmare villkorligt registrerad för behandling av metastaserande medullär tyroideacancer, [dvs. det är vandetanib som åsyftas]. [Nu finns även Cometriq godkänd för behandling av MTC och ingår i läkemedelsförmånen]
- Extern strålbehandling vid icke radikal kirurgi eller icke resektabel tumör. Erfarenheter av denna är baserade på små retrospektiva studier (evidensgrad C)
- Cytostatika kan prövas som palliativ behandling i vissa situationer vid högproliferativ medullär tyroideacancer (evidensgrad C)

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Det relevanta jämförelsealternativet är enligt företagets mening cabozantinib (Cometriq) eftersom TLV i underlaget för beslutet om subvention för Cometriq, diariennr 1376/2014, framhöll att Caprelsa är det mest relevanta jämförelsealternativet till Cometriq. Företaget framhöll dock att de kliniska prövningar som ligger till grund för det regulatoriska godkännandet av Caprelsa och Cometriq skiljer sig åt när det gäller svårighetsgrad av sjukdomen hos patienterna och förekomst av cross-over, men effekten förefaller likvärdig [3] och valet av läkemedel för denna indikation bör främst vägledas av relativa kontraindikationer och relativ tolerabilitet [5].

**TLV:s bedömning:** TLV delar företagets bedömning att Cometriq är det relevanta jämförelsealternativet. I EPAR för Cometriq konstateras att effekten var jämförbar för Cometriq och Caprelsa.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är mycket hög.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ZETA 2012	Randomiserad, dubbelblind	Placebokontrollerad	331	Statistiskt signifikant ökning av PFS

				<p>jämfört med placebo-gruppen.</p> <p>Ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna syntes i befintliga ej mogna data.</p> <p>En signifikant bättre svarsfrekvens (ORR) sågs jämfört med placebo.</p>
--	--	--	--	---

### Metod

Effekt och säkerhet av vandetanib utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie (benämnd ZETA) [6] hos patienter med inoperabelt lokalt avancerat eller metastaserande medullär tyroideacancer.

Totalt 331 patienter randomiserades (2:1) till att en gång dagligen antingen få

- vandetanib 300 mg (231 patienter)
- placebo (100 patienter)

Patienterna som inkluderades skulle ha kalcitonin > 500 pg/ml (> 146,3 pmol/l) och en PS status 0-2<sup>2</sup>. Exklusionskriterier var funktionsnedsättning av hjärta, blodbildning, lever och njurar, samt behandling med cellgift eller strålterapi 4 veckor innan studiestart.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST<sup>3</sup> där progression bekräftats av en oberoende granskningsgrupp. Vid sjukdomsprogression, enligt prövarens utvärdering, avbröts behandlingen med blindat studieläkemedel och patienterna erbjöds möjlighet att få öppen behandling med vandetanib. Sjukdomsprogression värderades sedan av en oberoende granskningsgrupp inom 4 veckor efter prövarens bedömning.

Sekundära effektmått inkluderade bl.a. totalöverlevnad och objektiv respons.

### Resultat

Majoriteten av patienterna, 95 procent, hade metastaserande sjukdom och cirka 90 procent hade en sporadisk form av medullär tyroideacancer. Knappt 60 procent var män, fler patienter i vandetanibgruppen var yngre än 40 år (22 procent jämfört med 10 procent av patienterna i placebogruppen), en numeriskt högre andel av patienterna behandlade med vandetanib (67 procent) hade PS status 0 jämfört med placebo (58 procent) och en numeriskt högre andel av patienterna behandlade med vandetanib (12 procent) hade ärftlig form av MTC jämfört med placebo (5 procent). Även andelen patienter med positiv RET-

<sup>2</sup> Performance status (PS, funktionsstatus) är en skala framtagen av WHO som mäter patientens prestationsförmåga mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 4 (sängliggande och behöver ständig omvårdnad). 4 procent av patienterna i studien hade en PS ≥ 2.

<sup>3</sup> RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) är ett verktyg för att definiera när cancerpatienter förbättras (svarar), förblir oförändrad (stabil) eller försämras (progredierar) av behandlingen.



mutationsstatus var numeriskt högre i vandetanib-gruppen (59 procent) jämfört med placebo-gruppen (50 procent).

RET-mutationsstatus var positiv hos 56,5 procent, negativ hos 2,4 procent och okänd hos 41,1 procent av patienterna.

Resultatet från den primära analysen av PFS (efter 48 månader i median) samt en justerad analys som visar PFS hos patienterna före öppen behandling med vandetanib, som satts in av prövarna innan den primära analysen, visas i tabell 1 [4]. I tabellen redovisas även en subgruppsanalys av 186 patienter med progressiv och symtomatisk sjukdom.

**Tabell 1** Analys av progressionsfri överlevnad (PFS)

<b>Primär PFS-analys*</b>	<b>Vandetanib 300 mg</b>	<b>Placebo</b>
Antal patienter	231	100
Antal patienter med progression	73	51
Andel patienter med progression	31,6 procent	51,0 procent
Hazard ratio (95 procent KI) <sup>f</sup> , p-värde	0,46 (0,31;0,69), 0,0001	
Median PFS (95 procent KI), månader	30,5 (25,5;36,5) <sup>g</sup>	19,3 (15,1;)
Medel PFS, månader	20,4	15,2
<b>Justerad PFS-analys</b>		
Antal patienter	231	100
Antal patienter med progression	101	62
Andel patienter med progression	43,7 procent	62,0 procent
Hazard ratio (95 procent KI), p-värde	0,40 (0,27;0,58), <0,0001	
Median PFS (95 procent KI), månader	22,3 (19,8;27,6)	8,3 (7,6;13,5)
Medel PFS, månader	19,7	12,7
<b>Justerad PFS-analys: progressiva och symtomatiska patienter<sup>^</sup></b>		
Antal patienter	126	60
Antal patienter med progression	62	41
Andel patienter med progression	49,2 procent	68,3 procent
Hazard ratio (95 procent KI), p-värde	0,33 (0,20;0,53), <0,0001	
Median PFS (95 procent KI), månader	22,1 (17,4;25,1)	8,3 (5,5;11,1)
Medel PFS, månader	19,3	10,7

\*Antalet patienter som fick öppen behandling med vandetanib innan progression bekräftats av en oberoende granskningsgrupp var 23 i vandetanib-armen (10 procent av patienterna) och 28 i placebo-armen (28 procent av patienterna).

<sup>f</sup>KI=Konfidensintervall

<sup>§</sup>I gruppen som behandlats med vandetanib var det för få fall av progression för att beräkna median PFS. Med en statistisk modellering av data förutsågs medianvärdet för PFS.

<sup>^</sup>Data från AstraZeneca

- Den primära analysen visade en statistiskt signifikant ökning av PFS för vandetanib-gruppen med ett predicerat värde på 30,5 månader i median mot 19,3 månader för placebo-gruppen (HR = 0,46, 95 procent KI: 0,31–0,69). En analys justerad för progression innan öppen behandling med vandetanib gav en statistiskt signifikant ökning för vandetanib-gruppen på 22,3 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen (HR=0,40, 95 procent KI: 0,27-0,58).
- Hos patienter med en progressiv och symtomatisk sjukdom gav behandling med vandetanib en statistiskt signifikant ökning av PFS på 22,1 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen (HR=0,33, 95 procent KI: 0,20-0,53).
- 32 patienter (14 procent) i vandetanib-armen och 16 patienter (16 procent) i placebo-armen hade avlidit vid tidpunkten för den primära analysen. Ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad sågs mellan behandlingsgrupperna (HR = 0,89; 99,98 procent KI = 0,28–2,85; p=0,712).
- En signifikant bättre objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos de vandetanib-behandlade, 45 procent jämfört med 13 procent hos placebo-gruppen (OR 5,48, 2,99;10,79, p < 0,0001).
- En korrelation mellan effekt och mutationsstatus kunde inte göras då drygt 40 procent av patienterna hade okänd mutationsstatus.

I den RET-muterade gruppen hade 34,3 procent av patienterna behandlade med vandetanib jämfört med 54 procent av patienterna av patienterna behandlade med placebo progredierat vid tolv månader. Motsvarande i den begränsade gruppen mutationsnegativa var 50,0 procent (vandetanib) och 83,3 procent (placebo), och 27,2 procent (vandetanib) och 43,2 procent (placebo) i gruppen med okänt RET-status.

En post hoc-analys (tabell 2) gjordes för att bättre bedöma effekten av vandetanib hos patienter som är RET-mutationsnegativa. Patienter som retrospektivt (vid förnyad analys av tumörvävnad) saknade den vanligaste mutationen, M918T inkluderades i analysen. Sammanlagt 79 patienter tidigare bedömda som RET okänt eller negativt inkluderades.

**Tabell 2** Resultat från en post-hoc analys hos ett segment patienter enligt RET-mutationsstatus som ingick i vandetanib-armen

	Patienter med dokumenterad RET-mutation (n=187)	Patienter utan M918T-mutation, och andra mutationer inte testade eller negativa (n=79)
Objektiv svarsfrekvens (vandetanibarmen)	52 procent	35 procent
Effektmaß PFS, HR (95 procent KI)	0,45 (0,26;0,78)	0,57 (0,29;1,13)

Effekten i den RET-mutationsnegativa gruppen var mindre tydlig än hos de RET-mutationspositiva. Det fanns reservationer för om denna grupp kan ha mutationer i andra exoner samt att den exakta verkningsmekanismen för vandetanib inte är klarlagd. Detta

resulterade i reservationen i indikationen för vandetanib samt ett villkorat godkännande tills studier som belyser detta är analyserade.

### **Oönskade händelser i de kliniska studierna** **ZETA-studien**

28 av de 231 patienterna (12,1 procent) som fått vandetanib och 3 av de 99 (3,0 procent) som fått placebo i studien avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Biverkningar som låg bakom avbrytande av behandling med vandetanib och som rapporterades hos mer än 1 procent av patienterna var kraftlöshet (1,7 procent) och hudsymtom (1,3 procent).

Biverkningar som diarré, besvärande hudreaktioner, illamående och hypertension rapporterades hos mer än 30 procent av patienterna som behandlades med vandetanib. Fler patienter behandlade med vandetanib (35 procent) behövde reducera dosen på grund av biverkningar eller QTc-förlängning jämfört med patienter behandlade med placebo (3 procent).

Fem patienter behandlade med vandetanib dog under den randomiserade fasen till följd av oönskade händelser i form av lunginflammation, andningsstopp, nedsatt lungfunktion, blodförgiftning respektive akut hjärtsvikt.

Två patienter behandlade med placebo dog på grund av inflammation respektive blödning i magtarmkanalen.

### **Biverkningar enligt produktresumén**

Mycket vanliga biverkningar ( $\geq 1/10$ ) som rapporterats har varit diarré, utslag, illamående, hypertoni, huvudvärk och förlängning av QTc-intervallet.

Vid en dos på 300 mg associeras vandetanib med en betydande och koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet (medelvärde 28 ms, median 35 ms). En sådan EKG förändring bedöms innebära risk för allvarlig hjärtrytmrubbning. De första QT-förlängningarna uppstod oftast under de 3 första månaderna av behandlingen, men fortsatte att debutera efter denna tid. Halveringstiden (19 dagar) för vandetanib gör denna QTc-förlängning särskilt problematisk. Med en dos på 300 mg per dag vid MTC observerades en QTc-förlängning till över 500 ms i EKG hos 11 procent av patienterna i den pivotala fas III-studien.

Biverkningar som torsades de pointes<sup>4</sup>, Stevens-Johnsons syndrom<sup>5</sup>, erythema multiforme<sup>6</sup>, interstitiell lungsjukdom<sup>7</sup> (ibland med dödlig utgång) och PRES<sup>8</sup> har rapporterats hos patienter som fått monoterapibehandling med vandetanib.

Med anledning av riskerna med behandlingen är det viktigt att begränsa behandling med vandetanib till patienter som är i stort behov av behandlingen, dvs. med ett symtomatiskt aggressivt förlopp av sjukdomen och där alternativa behandlingsmöjligheter saknas.

### **TLV:s bedömning:**

Behandling med vandetanib i ZETA-studien gav en statistiskt signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på 11,2 månader i median utifrån den primära analysen (30,5 månader jämfört med 19,3 månader för placebo). Ingen skillnad i totalöverlevnad sågs, men utfallet är svårvärderat då antalet patienter som avlidit vid analysen var få. På grund av att 58 procent

<sup>4</sup> Torsades de pointes är en ovanlig och allvarlig form av ventrikeltakykardi, en form av hjärtarytmi.

<sup>5</sup> Stevens-Johnsons syndrom är sällsynt sjukdomstillstånd som kan liknas med en extremt kraftig allergisk reaktion i form av hudutslag som kan se ut som en brännskada, i kombination med angrepp på slemhinnor, vanligen i form av blåsor eller sår i munhåla och ögon.

<sup>6</sup> Vid erythema multiforme förekommer mynstorstora fläckar på huden med violett centrum och rodnad perifert, "målta-vla-utseende".

<sup>7</sup> Interstitiell lungsjukdom innebär att vävnad mellan luftblåsor i lungorna, dvs. interstitiet, påverkas av fibros (ärrbildning).

<sup>8</sup> Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom, PRES (reversibelt posteriort leukoencefalopati syndrom, RPLS) är ett syndrom med subkortikalt vasogent ödem som diagnostiseras med magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan

av patienterna i placebogruppen gått över till behandling med vandetanib bedömer TLV att framtida överlevnadsanalyser troligtvis kommer att vara behäftade med stor osäkerhet.

De patienter som ska behandlas med Caprelsa enligt den godkända indikationen är de med aggressiv och symtomatisk form av icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande MTC.

TLV bedömer att den patientgruppen bäst beskrivs av den subgrupp av 186 patienter som i studien definierades ha symtomatisk och progressiv sjukdom. Behandling med vandetanib gav en statistiskt signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på 13,8 månader i median i denna patientgrupp (22,1 månader jämfört med 8,3 månader för placebo).

EMA redigerade under utredningens gång indikationstexten från progressiv till aggressiv efter inrådan från SAG<sup>9</sup> eftersom progressiv sjukdom kan definieras på olika sätt. På så sätt breddades patientgruppen till att även inkludera de allra svårast sjuka.

Majoriteten av patienterna i ZETA-studien, 95 procent, hade metastaserande sjukdom. Då antalet patienter med inoperabelt lokalt avancerad sjukdom (utan metastaser) är få, bedömer TLV att effekten av vandetanib för denna patientgrupp är svårbedömd.

Det råder osäkerhet kring om förekomst av mutation i RET proto-onkogenen påverkar behandlingseffekten av vandetanib. Företaget har ett villkor från EMA att göra kompletterande studier för att belysa denna frågeställning, vilket kan leda till att den patientgrupp som bäst svarar på behandling tydligare kan definieras.

En vanlig biverkning vid behandling med vandetanib är förlängning av QTc-intervallet, vilket ska föranleda behandlingsstopp och fortsatt behandling med en reducerad dos.

#### 2.4.2 Indirekta jämförelser

Företaget har gjort en jämförelse mellan studierna ZETA (vandetanib) och EXAM (cabozantinib) och kommit fram till att patientgrupperna i de olika studierna ser olika ut. I ZETA-studien behövde inte patienterna ha en progressiv sjukdom, medan i EXAM-studien hade alla patienter det. Genom att jämföra placeboarmarna i studierna synliggörs skillnaden i populationerna där PFS i ZETA för patienter med progressiv och symtomatisk sjukdom var 8,3 månader respektive 4 månader i EXAM. Även om det finns skillnader i patientpopulationerna konstaterar Haddad 2013 att resultaten är likvärdiga. Detta skriver även EMA i EPAR för cabozantinib 2013. Nedan beskrivs en sammanfattning av skillnaderna emellan studierna:

Tabell 3 Sammanfattning av EXAM och ZETA

	EXAM (N=330)	ZETA (N=331)
<b>Design</b>	Fas III, dubbelblind	Fas III, dubbelblind
<b>Män, procent</b>	67	57
<b>RET-mutation-positiva, procent</b>	48	56
<b>Patienter med <math>\geq 2</math> organ involverade, procent</b>	87	88
<b>Objective response rate, procent</b>	28	45
<b>PFS (läkemedel vs placebo)</b>	11.2 vs 4.0 månader	30.5* vs 19.3 månader (FAS) 22.1 vs 8.3 månader (PSS)

FAS: Full Analysis Set

PSS: Progressiv symtomatisk subgrupp

\* Estimerat

<sup>9</sup> SAG (Scientific Advisory Group), Expertgrupp inom EMA med uppdrag att ge oberoende vetenskapliga rekommendationer.

**TLV:s bedömning:** EMA skriver i EPAR för cabozantinib att preparatet är jämförbart med vandetanib avseende på effekt. Biverkningsprofilen skiljer sig åt där QT-förlängning är associerad med vandetanib. Osäkerheten ligger i att studierna är olika långa och att patientpopulationerna ser olika ut. Kvaliteten och osäkerheten i resultaten i den här jämförelsen är hög eftersom man använder data från olika studier från olika sjuka patienter. TLV bedömer att effekten för både aktiv behandling och placebo skiljer i en faktor två mellan de två studierna.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget antar att effekten är likvärdig mellan preparaten i enlighet med EPAR för Cometriq, EMA. Därmed dras slutsatsen att en kostnad-nytta-analys inte är nödvändig utan endast en kostnadsminimeringsanalys.

Eftersom antalet besök i sjukvården är likvärdiga mellan produkterna har endast priset för läkemedlen använts i beräkningarna.

Beräkningarna visar att månadskostnaden för Caprelsa blir 20 procent lägre än för Cometriq, vid användning i full dos. Kostnaden sjunker ytterligare vid eventuell dosjustering av Caprelsa ned till 100 mg dagligen eftersom priset är lägre för den lägsta styrkan. (Priset är dock samma i förpackningen 300 mg.) Cometriqs alla förpackningsstorlekar har samma pris vilket gör att en dosreduktion av Cometriq inte påverkar priset.

#### 3.1 Kostnadsminimeringsanalys

##### 3.1.1 Kostnadsminimering

Nedan visas behandlingsrelaterade kostnader för Caprelsa. Ungefär 13,9 procent i ZETA-studien fick dosen reducerad till 100 mg, vilket sänker priset från 41 960,50 till 21 064,00 kr.

Tabell 4 Behandlingskostnader vandetanib (AUP)

Behandlingsrelaterade kostnader (AUP):	
Kostnad vandetanib 300 mg per pack (30 tabletter)	41 960,50kr
Kostnad vandetanib 300 mg tablett (i.e. per dag)	1 398,70kr
Månadskostnad vandetanib 300 mg behandling	42 543,28kr
Kostnad vandetanib 100 mg per pack (30 tabletter)	21 064,00kr
Pris vandetanib 100 mg tablet (i.e. per dag)	702,13kr
Månadskostnad vandetanib 100 mg behandling	21 356,56 kr
<i>Dosreduktion:</i>	
Andel patienter reducerade till vandetanib 100 mg/dag	13,9 procent
Medeltid till dosreduktion (månader)	8,0
Medeltid till dosreduktion (dagar)	243,3
<i>Dosavbrott:</i>	
Andel patienter som avbröt vandetanib behandling	47,2 procent
Medellängd avbrott (dagar)	15,4
Medellängd avbrott (månader)	8,0

Nedan visas en jämförelse av månadskostnad för Caprelsa och Cometriq. En månad antas vara  $365/12 = 30,4$  dagar i genomsnitt.

Tabell 5 Förpackningsstorlekar, priser och månadskostnader för Caprelsa och Cometriq (AUP).

Förpackningsstorlek	Pris	Dos	Dagar	Månadskostnad
Cometriq 84x20mg + 28x80mg	49 083,00 kr	140 mg per dag (3x20mg + 1x80mg)	28	53 319,33 kr
28x20mg + 28x80mg	49 083,00 kr	100 mg per dag (1x20mg + 1x80mg)	28	53 319,33 kr
84x20mg	49 083,00 kr	60 mg per dag	28	53 319,33 kr

		(3x20mg)		
<b>Förpackningsstorlek Caprelsa</b>				
30x300mg	41 960,50 kr	300 mg per dag	30	42 543,28 kr
30x100mg	21 064,00 kr	100 mg per dag	30	21 356,56 kr

Företaget resonerar kring att det inte är känt hur långa behandlingsavbrott det skett i studierna för Cometriq vilket gör det svårt att beräkna kostnadsbesparingarna för Cometriq vid avbrott. Avbrotten i behandlingen för Caprelsa är kända från ZETA-studien och presenteras nedan. 13 procent av patienterna fick dosen reducerad till 100 mg och 49 procent hade avbrott i behandlingen. Räkningar in dessa avvikelser, och antar att bilden stämmer även i verkligheten, blir månadskostnaden för Caprelsa 39055,93 kr istället för 42443,28 kr i tabellen ovan, som inte tar hänsyn till dosreduktion eller avbrott.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV konstaterar att kostnadsminimeringsanalysen visar att kostnaden blir lägre för Caprelsa än för Cometriq. Dosreduktion kan ske ned till 200 eller 100 mg. Endast vid dosjustering ned till 100 mg ses den ytterligare besparingen för Caprelsa, vilket är aktuellt för 13 procent av patienterna, men för Cometriq ges ingen besparing vid dosreduktion eftersom alla styrkor har samma pris. Eftersom inte data är tillgängliga avseende längd på behandlingsavbrott för Cometriq finns osäkerhet kring kostnader kring avbrott i behandlingen för Cometriq. TLV bedömer utifrån tillgänglig information att Caprelsa har en lägre kostnad än Cometriq.

## **3.2 Resursutnyttjande**

### **3.2.1 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

Enligt företaget skulle kostnader kring hantering av biverkningar vara likvärdiga mellan Caprelsa och Cometriq ur ett hälsoekonomiskt perspektiv. Om man antar att kostnaden för ett specialistbesök är 2842 kr skulle medelkostnaden för hantering av biverkningar i graden 3-4 vara  $64 [7] \text{ procent} * 2 842 = 1 819$  kr för Cometriq och  $55,4 [4] \text{ procent} * 2 842 = 1 574,5$  kr för Caprelsa.

Vid användning av Caprelsa tas ett EKG samt serumnivåer av kalium, kalcium och magnesium och tyreoidstimulerande hormon (TSH) vid behandlingsstart, efter 1, 3, 6 och 12 veckor och sedan var 3:e månad i minst ett år efter att behandlingen påbörjades. Ovanstående serumnivåer ska hållas inom normalt intervall för att minska risken för QTc-förlängning [8]. Det innebär att patienterna monitoreras 8 gånger under det första året vilket ger en uppskattad kostnad för EKG på  $8 * (647 + 250) = 7 176$  kr. 647 kr motsvarar kostnaden för ett sjuksköterskebesök med eventuell EKG-tolkning samt 250 kr för EKG - tolkning av läkare [9]. Månadskostnaden det första året blir 598 kr. Kostnaden för provtagning av serumnivåer uppskattas av företaget till 48 kr per månad under det första året och till 24 kr per månad under det andra året efter behandlingsstart.

**Tabell 6** Kostnad för serumtestning Caprelsa

Månad	År 1	År 2
1	3	
2	1	
3	1	1
4		
5		
6	1	1
7		

8		
9	1	1
10		
11		
12	1	1
Antal testomgångar	8	4
Kostnad per testomgång (kr)	72,40	72,40
Kostnad per år (kr)	579,18	289,59
Kostnad per månad (kr)	48,27	24,13

**TLV:s bedömning:** TLV konstaterar att kostnaden för biverkningar är likvärdiga mellan preparaten. EKG-undersökningarna relaterade till Caprelsa ger en extra månadskostnad på 598 kronor, men Caprelsa har totalt en lägre kostnad än Cometriq.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE har beslutat att Caprelsa skall vara subventionerat till ett pris av 3395,07 Euro per förpackning för 100 mg och 6 790,15 Euro per förpackning för 300 mg enligt tabellen nedan från företaget.

### 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 7 Subventionsstatus och pris per land 100 mg

Land	Förpackning	Subventionsstatus	Pris
Frankrike	30	Subventionerad	1430,06 EUR
Spanien	30	Subventionerad	1 569,24 EUR
Grekland	30	Subventionerad	1 622,32 EUR
Cypern	30	Ej Subventionerad	2029,03 EUR
Sverige	30	Ej Subventionerad	2190,02 EUR
Norge	30	Ej Subventionerad	2236,53 EUR
Nederländerna	30	Subventionerad	2332,04 EUR
Island	30	Ej Subventionerad	2433,85 EUR



Danmark	30	Subventionerad	2453,41 EUR
Finland	30	Ej Subventionerad	2461,38 EUR
Österrike	30	Ej Subventionerad	2530,52 EUR
Tyskland	30	Subventionerad	2538,50 EUR
England	30	Subventionerad	3395,07 EUR

Tabell 8 Subventionsstatus och pris per land 300 mg

Land	Förpackning	Subventionsstatus	Pris
Frankrike	30	Subventionerad	4 230,06 EUR
Sverige	30	Ej Subventionerad	4 379,96 EUR
Norge	30	Ej Subventionerad	4 527,30 EUR
Grekland	30	Subventionerad	4 630,13 EUR
Spanien	30	Subventionerad	4 692,64 EUR
Cypern	30	Ej Subventionerad	4 759,70 EUR
Danmark	30	Subventionerad	4 784,64 EUR
Island	30	Ej Subventionerad	4 966,12 EUR
Österrike	30	Ej Subventionerad	5 030,52 EUR
Tyskland	30	Subventionerad	5 038,50 EUR
Finland	30	Ej Subventionerad	5 168,89 EUR
Nederländerna	30	Subventionerad	5 198,70 EUR
England	30	Subventionerad	6 790,15 EUR

## 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.

## 6 Sammanvägning

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. TLV bedömer att svårighetsgraden är mycket hög. Cometriq är det mest relevanta jämförelsealternativet.

Behandling med Caprelsa gav en statistiskt signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på 13,8 månader i median i subgruppen med progressiv symtomatisk sjukdom (22,1 månader jämfört med 8,3 månader för placebo).

Ingen skillnad i överlevnad sågs, men utfallet är svårbedömt eftersom få patienter hade avlidit vid analysen och 58 procent av alla patienter hade gått över från placebo till behandling.

Jämförelsealternativet Cometriq, som ingår i förmånssystemet, hade en likvärdig effekt som Caprelsa enligt EPAR för Cometriq. Patientpopulationen i EXAM-studien hade en progressiv MTC liksom den nämnda gruppen ovan i ZETA-studien.

Enligt kostnadseffektivitetsprincipen finns belägg för att även Caprelsa skulle kunna ingå i förmånen eftersom effekten hos jämförelsealternativet är likvärdig samt att priset är 20 procent lägre enligt den utförda kostnadsminimeringsanalysen.

## 7 Referenser

- [1] "Nationellt vårdprogram-Sköldkörtelcancer", ed.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsmonografi Caprelsa", *Information från Läkemedelsverket*. Vol 23(6): pp. 67-68, 2012. Available: [https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2012/Info%20fr%C3%A5n%20LV\\_nr%206\\_2012\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2012/Info%20fr%C3%A5n%20LV_nr%206_2012_webb.pdf)
- [3] R. I. Haddad, "How to incorporate new tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with medullary thyroid cancer," *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 3618-20, Oct 10 2013.
- [4] EMA, "Vandetanib Assesment Report," EMA, 2012. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002315/WC500123603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf)
- [5] M. E. Cabanillas, M. I. Hu, and C. Jimenez, "Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat--and with which drug--those are the questions," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, pp. 4390-6, Dec 2014.
- [6] S. A. Wells, Jr., B. G. Robinson, R. F. Gagel, H. Dralle, J. A. Fagin, M. Santoro, *et al.*, "Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial," *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 134-41, Jan 10 2012.
- [7] EMA, "Cabozantinib Assesment Report," EMA, 2013. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002640/WC500163705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002640/WC500163705.pdf)
- [8] E. M. Agency. *Product Information Caprelsa*. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf)
- [9] Södra sjukvårdsregionen 2014. Available: <https://www.skane.se/Upload/Webbplatser/Skaneportalen-extern/VardHalsa/Uppdrag%202014/2%20Prislista%20BFM%202014.pdf>

Ändrad fältkod

## 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.

**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.