

Datum  
2016-12-15Vår beteckning  
2983/2016**SÖKANDE**Bayer AB  
Box 606  
169 26 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-01-01, till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Stivarga	Filmdragerad tablett	40 mg	Burk, 84 (3 x 28) tabletter	190054	21 482,00	21 957,89

## ANSÖKAN

Bayer AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Stivarga, tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention och att pris fastställs, i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Stivarga (regorafenib) är en multikinashämmare som har en bred aktivitet och inhiberar flera olika proteinkinaser. Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med

- metastaserande kolorektal cancer (CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, en anti-VEGF-behandling och en anti-EGFR-behandling.
- icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib.

Företaget har tidigare ansökt om att Stivarga ska ingå i läkemedelsförmånerna för indikationen metastaserande kolorektal cancer (dnr. 3527/2013 och dnr. 776/2016, avslag) samt för indikationen icke resektabla eller metastaserande GIST (dnr. 2624/2015, bifall med begränsning till GIST-indikationen).

Stivarga är avsett för oral användning. Den rekommenderade dosen av Stivarga är 160 mg (4 tabletter om 40 mg) en gång dagligen i 3 veckor följt av 1 vecka utan behandling. Denna 4-veckorsperiod utgör en behandlingscykel. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten bedöms ha nytta av läkemedlet eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen hos män och kvinnor i Sverige. Ungefär 6 000 personer per år diagnostiseras med kolorektal cancer. 20-25 procent har metastaserande sjukdom vid diagnos och ungefär lika många får metastaser senare i förloppet. Överlevnaden är starkt beroende av tumörstadiet vid diagnos.

Vid metastaserande kolorektal cancer är behandlingen oftast palliativ och syftar till att minska eller förebygga uppkomst av tumörrelaterade symptom, förlänga tid till progression samt att öka totalöverlevnaden. Behandling med principiellt tre olika typer av cytostatika samt antikroppar mot VEGF och EGFR används i dagsläget i olika kombinationer. Många patienter får två eller tre linjers behandling där kombinationen byts ut vid svikt på tidigare behandling.

I ett dokument, som uppdateras årligen, där användningen av målinriktade behandlingar värderas och rekommenderas av Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF) graderas evidensen för nytta av behandling med regorafenib till måttlig, vilket betyder att tillräckligt vetenskapligt stöd finns för att åtgärden ska vara tillämpbar i rutinsjukvården men att nytta-/riskförhållandet eller den sammanlagda evidensnivån inte är sådan att åtgärden alltid ska vara en del av rutinsjukvården. GOF konstaterar också att absolutvinsten är liten och bör ställas i relation till relativt uttalade biverkningar. European Society for Medical Oncology

(ESMO) har graderat den kliniska nyttan av regorafenib till 1 (på en femgradig skala 1-5, där 1 representerar lägsta kliniska nyttan) på sin ESMO-MCBS skala<sup>1</sup>.

Trifluridin/tipiracilhydroklorid (Lonsurf, ny variant av oral kemoterapi) är ett nyare läkemedel som inte omnämns i Socialstyrelsens riktlinjer, nationella vårdprogrammet eller GOFs riktlinjer. Däremot omnämns läkemedlet i de senaste riktlinjerna från ESMO som ett nytillkommet alternativ för behandling av metastaserande kolorektal cancer i sista behandlingslinjen, där också regorafenib ingår. De kommenterar också att toxiciteten för trifluridin/tipiracilhydroklorid är begränsad.

Företaget väljer att jämföra mot trifluridin/tipiracilhydroklorid.

Regorafenib har i en stor randomiserad placebokontrollerad studie (CORRECT, fas III) visat på statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo vad gäller total överlevnad, progressionsfri överlevnad samt sjukdomskontroll efter 6 veckors behandling.

I publikationen av CORRECT-studien<sup>2</sup> påpekas en obalans i studiepopulationen mellan de patienter som behandlades med regorafenib respektive placebo. En högre andel patienter i placebogrupperna hade avslutat tidigare behandling på grund av progression på bevacizumab, irinotekan och oxaliplatin. Dock har en något högre andel av patienterna i CORRECT-studien som behandlas med regorafenib ECOG-status 1 jämfört med placebogrupperna.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som behandlats med regorafenib som listas i produktresumén i FASS är allvarlig leverskada, blödning och gastrointestinal perforation. De vanligaste observerade biverkningarna ( $\geq 30\%$ ) hos patienter som behandlats med Stivarga är asteni/trötthet, hand-fot-hudreaktion, diarré, minskad aptit och minskat matintag, högt blodtryck, heshet och infektion.

Regorafenib och trifluridin/tipiracilhydroklorid har mycket lika indikationer och har samma patientmålgrupp. De två stora pivotala fas III-studier som ligger till grund för försäljningsgodkännande av dessa har enligt European Medicines Agency (EMA), bortsett från olikheter i inklusion av den asiatiska populationen (cirka 15 procent i CORRECT för regorafenib och cirka 34 procent i RECURSE för trifluridin/tipiracilhydroklorid) och definitionen av hur många behandlingar som man skulle ha genomgått innan inklusion (minst en för regorafenib och minst två för trifluridin/tipiracilhydroklorid), mycket lika baslinjekarakteristiska vad gäller patientpopulationen och tumörsjukdomen.

EMA konstaterar i utredningen av trifluridin/tipiracilhydroklorid att även om någon direkt jämförelse inte är gjord mellan substanserna kan effekten av trifluridin/tipiracilhydroklorid anses vara i linje med den som visats för regorafenib. Säkerhetsprofilerna mellan substanserna är dock olika.

ESMO graderar den kliniska nyttan av trifluridin/tipiracilhydroklorid och regorafenib olika. I sin ESMO-MCBS skala graderas trifluridin/tipiracilhydroklorid till en 2:a (näst lägsta nivån) medan regorafenib graderas till en 1:a (lågsta nivån). ESMO:s konsensusriktlinjer för

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

<sup>2</sup> Axel Grothey, Eric Van Cutsem, Alberto Sobrero, Salvatore Siena, Alfredo Falcone, Marc Ychou, *et al.* "Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet*, 381(9863), 303-12, Jan 26 2013.

behandling av patienter med metastaserande kolorektal cancer från 2016 ger regorafenib och trifluridin/tipiracilhydroklorid vid tredje linjens behandling samma evidensnivå och rekommendationsgrad (1B), vilket innebär generell rekommendation för användning i tredje linjens behandling. För regorafenib noteras att det finns oro för toxicitet hos sköra patienter.

Två retrospektiva studier har genomförts i Japan där effekt och säkerhet för regorafenib och trifluridin/tipiracilhydroklorid jämförs i patienter från tre olika center. I den ena studien inkluderades 146 patienter behandlade med regorafenib och 54 patienter behandlade med trifluridin/tipiracilhydroklorid<sup>3</sup>. Den andra studien baseras på 23 och 14 patienter behandlade med regorafenib respektive trifluridin/tipiracilhydroklorid<sup>4</sup>.

I den större studien hittades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna för median progressionsfri överlevnad samt total överlevnad. I den mindre studien konkluderas att progressionsfri överlevnad och total överlevnad var lika i båda behandlingsgrupperna.

Dessa två studier har genomförts i en asiatisk population och antal patienter behandlade med trifluridin/tipiracilhydroklorid är få. Dock var en hög andel patienter behandlade med de tillgängliga antikropparna, varför tidigare behandling kan bedömas vara jämförbar med den som svenska patienter får. Studierna tillför information om hur resultat av behandling med dessa läkemedel kan jämföras med varandra samt hur resultaten kan jämföras mot den kontrollerade situationen i en klinisk studie.

Kostnaden per fyraveckorsperiod vid rekommenderad dos är för Stivarga 21 958 kronor. I CORRECT fick patienterna i genomsnitt 78,9 procent av den planerade dosen. Läkemedelskostnaden blir därmed runt 17 300 kronor per månad för Stivarga. Lonsurf har ett högre pris. Kostnaden per 4-veckorsperiod vid rekommenderad dos är för Lonsurf 22 640. I RECURSE fick patienterna i genomsnitt 89 % av den planerade dosen av Lonsurf. Läkemedelskostnaden blir därmed runt 20 150 kronor för Lonsurf.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt

<sup>3</sup> Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, Komori A, Kito Y, Narita Y, *et al.* "Regorafenib versus trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective comparison", Clin Colorectal Cancer, Epub ahead of print, Aug 31 2016.

<sup>4</sup> Sueda T, Sakai D, Kudo T, Sugiura T, Takahashi H, Haraguchi N, *et al.* "Efficacy and safety of regorafenib or TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies", Anticancer Res. 36(8):4299-306, Aug 2016.

kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

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

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att Lonsurf är relevant jämförelsealternativ då detta befinner sig på samma steg i behandlingstrappan efter den etablerade behandlingen vid metastaserande kolorektal cancer. Lonsurf ingår i läkemedelsförmånerna.

Två placebokontrollerade, randomiserade och dubbelblindade studier med totalt 964 patienter (760 i CORRECT och 204 i CONCUR) har genomförts för att studera regorafenibs effekt. TLV bedömer att patientpopulationen i CORRECT bättre speglar svenska patienter och förhållanden och därför ska ligga till grund för antaganden om effekt i den hälsoekonomiska analysen.

I publikationen av CORRECT-studien påpekas en obalans i studiepopulationen mellan de patienter som behandlades med regorafenib respektive placebo. En högre andel patienter i placebogruppen hade avslutat tidigare behandling på grund av progression på bevacizumab, irinotekan och oxaliplatin. Det kan enligt TLV inte uteslutas att regorafenibs effekt på överlevnad kan ha överskattats i CORRECT-studien på grund av detta. Effekten på överlevnad är dessutom redan numeriskt liten. Detta ökar osäkerheten vid bedömningen av regorafenibs kliniska effekt. Dock har en något högre andel av patienterna i CORRECT-studien som behandlas med regorafenib ECOG-status 1 jämfört med placebogruppen. Det kan inte uteslutas att detta kan ha påverkat effekten på överlevnad negativt för regorafenibgruppen.

Progressionsfri överlevnad förlängs vid behandling med regorafenib. Dock anser TLV liksom EMA att det finns ett par osäkerheter kring utformningen av studien på denna punkt. Dels skedde första utvärderingen av denna punkt efter åtta veckor (specificerat i protokollet), men då hade redan en majoritet av patienterna progredierat. Dels utvärderades progression av prövarna. Med tanke på den speciella biverkningsprofilen kan det inte uteslutas att prövarna, för en inte försumbar andel av patienterna, kunnat göra kvalificerade gissningar huruvida patienten fick aktiv behandling eller inte. Det kan inte uteslutas att detta kan ha haft en viss effekt på resultatet i CORRECT.

EMA sammanfattar den kliniska relevansen av behandling med regorafenib som liten. TLV delar denna bedömning.

TLV delar EMA:s uppfattning att biverkningarna kan sammanfattas vara hanterbara men inte försumbara. Biverkningarna liknar de från andra anti-angiogena läkemedel och tyrosinkinashämmare.

2983/2016

TLV bedömer effekten av Stivarga och Lonsurf som jämförbar utifrån föreliggande kunskap. Kostnaden för Stivarga är lägre än kostnaden för Lonsurf.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Charlotte Anderberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Martin Söderstam deltagit.

Stefan Lundgren

Charlotte Anderberg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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