

**Datum**

2016-11-24

**Vår beteckning**

706/2016

**SÖKANDE**Boehringer Ingelheim AB  
Box 47608  
117 94 Stockholm**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Boehringer Ingelheim AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Giotrif (dnr 4116/2013).

TLV bedömer att det i dagsläget inte finns någon anledning att inleda en förnyad prövning av Giotrifs subventionsstatus.

## UTREDNING I ÄRENDET

### Bakgrund till uppföljningen

TLV beslutade den 24 april 2014 att Giotrif skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Giotrif, film-dragerade tabletter 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg beviljades subvention med villkoret att senare inkomma med en redovisning av resultaten i den kliniska studien LUX-Lung 7, samt ange hur resultaten påverkar läkemedlets kostnadseffektivitet.

TLV har tidigare gjort bedömningen att priset för Giotrif är rimligt i förhållande till den effekt behandlingen ger för patienter inom den godkända indikationen, givet att Giotrif åtminstone inte har en sämre effekt än Tarceva och Iressa. De största osäkerheterna i den hälsoekonomiska beräkningen kunde hänföras till den indirekta jämförelsen som gjordes mot jämförelsealternativen Tarceva och Iressa. TLV fann därför att skäl förelåg för att uppställa ett villkor avseende uppföljning och att företaget senast den 1 juli 2016 för TLV redovisa resultat från studien LUX-Lung 7, samt ange hur resultatet påverkar läkemedlets kostnadseffektivitet.

### Företagets rapport

Företaget inkom 2016 med sammanställd information för den kliniska studien LUX-Lung 7, samt hur resultaten från denna studie påverkar läkemedlets kostnadseffektivitet.

### TLV:s utredning

Giotrif innehåller den aktiva substansen afatinib som verkar genom att hämma EGFR. Innan behandling med Giotrif inleds ska en positiv EGFR-mutationsstatus fastställas. Den rekommenderade dosen är 40 mg per dag, men kan ökas till 50 mg per dag till patienter som tolererar behandlingen väl och som inte upplever biverkningar i form av diarré, hudutslag och stomatit eller andra biverkningar av allvarligare karaktär. Dosen kan, om biverkningar uppstår, justeras ned i steg om 10 mg. Maxdosen per dag är 50 mg. Behandlingen ska pågå tills sjukdomen progredierar eller tills den inte längre tolereras av patienten.

TLV har tidigare gjort bedömningen att effekten förefaller vara likvärdig mellan de tre behandlingsalternativen, med förbehåll att det fanns brister i den indirekta jämförelse som låg till grund för det antagandet. Trots att både Tarceva och Iressa ingår i förmånerna har de inte blivit jämförda hälsoekonomiskt. Tarceva togs in i förmånerna 2005, då som andrahandsalternativ vid icke-småcellig lungcancer och jämfördes mot docetaxel. När Iressa togs in i förmånerna, 2010, var det som förstahandsalternativ vid icke-småcellig lungcancer och jämfördes mot en kombination av karboplatin och gemcitabin.

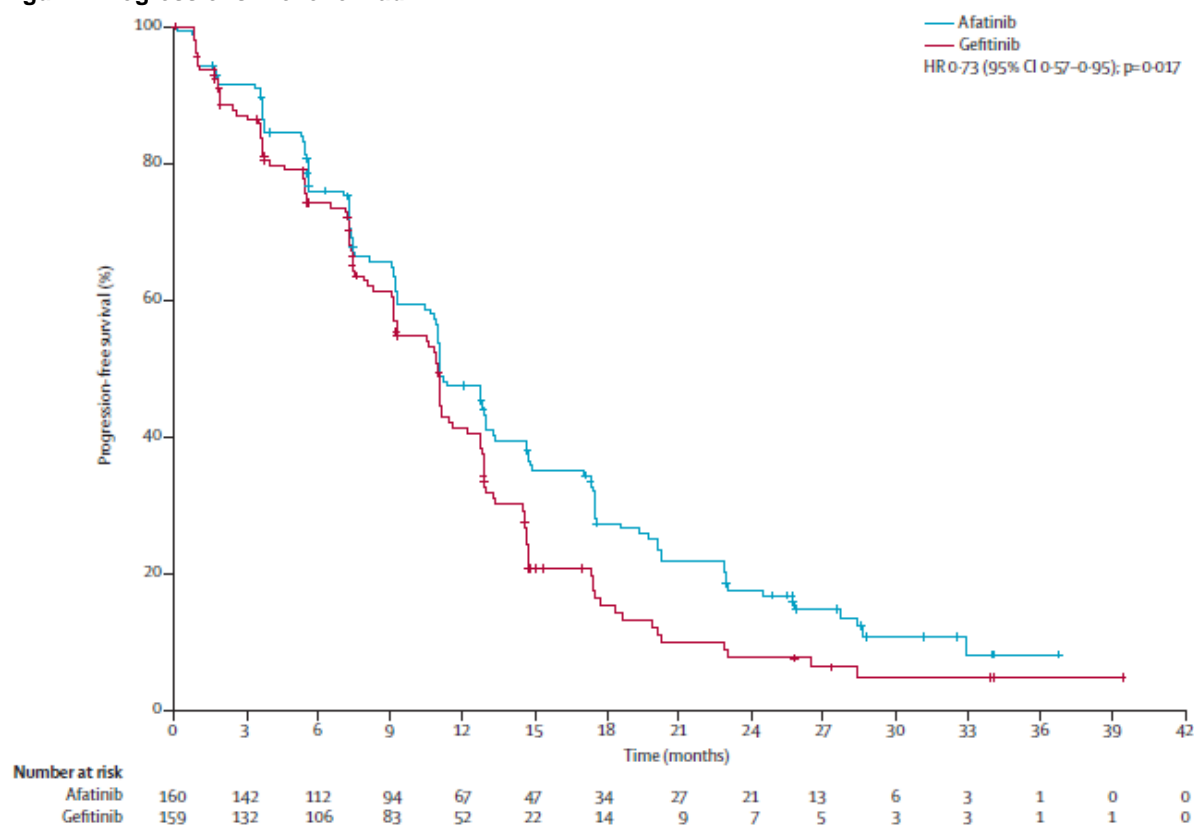
Den enskilt viktigaste parametern som har betydelse för resultaten i den hälsoekonomiska analysen är huruvida Giotrif kan anses ha en likvärdig effekt med jämförelsealternativen Tarceva och Iressa.

Företaget har försett TLV med resultaten från den kliniska studien LUX-Lung 7 som är en direkt jämförande fas IIb-studie där första linjens behandling med Giotrif jämförs med Iressa hos patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer och EGFR-mutation. I LUX-Lung 7 deltog patienter från 13 länder, bland annat Sverige. Av de 571 patienter som screenades randomiserades 319 patienter till att antingen behandlas med Giotrif eller Iressa. Studien hade tre primära effektmått, progressionsfri överlevnad (PFS), tid till behandlingen avbröts (TTF) och total överlevnad (OS). Resultaten från LUX-Lung 7 visade att Giotrif signifikant förbättrade progressionsfri överlevnad, (HR 0,73 (95% CI 0,57 – 0,95) p=0,0165). Median progressionsfri överlevnad var för Giotrif 11,0 månader jämfört med Iressa som hade en median pro-

706/2016

gressionsfri överlevnad på 10,9 månader. En större andel patienter som behandlats med Giotrif levde och var progressionsfria vid 18 respektive 24 månaders behandling jämfört med Iressa, se figur 1 nedan.

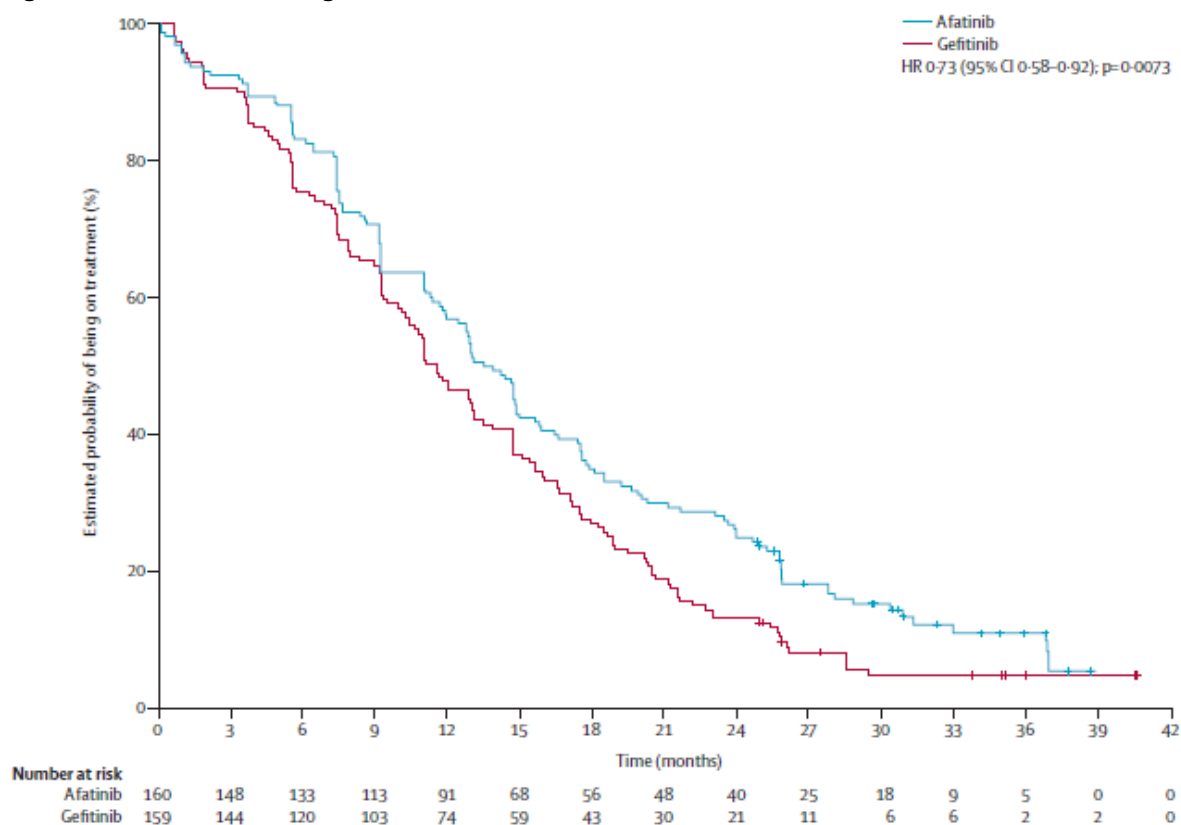
**Figur 1. Progressionsfri överlevnad**



Även tid till behandlingen avbröts visade signifikanta resultat till fördel för Giotrif, (HR 0,73 (95% CI 0,58 – 0,92) p=0,0073). Tid till behandlingen avbröts, definieras som tid från randomisering till att behandlingen avbröts oavsett orsak. Tid till att behandlingen avbröts visar att patienterna behandlas längre med Giotrif jämfört med Iressa, vilket skulle kunna vara en indikation på att färre patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar, ej uppnådda behandlingsmål eller död, se figur 2 nedan.

706/2016

Figur 2. Tid till att behandlingen avbröts



Data för total överlevnad är ännu inte publicerade, men företaget har försett TLV med en preliminär version av ett abstract från den kommande publikationen.

I LUX-Lung 7 var median uppföljningstid 42,6 månader. Patienterna som behandlades med Giotrif hade en median total överlevnad på 27,9 månader jämfört med patienter som behandlades med Iressa som hade en median total överlevnad på 24,5 månader (HR 0,86 (95% CI 0,66 – 1,12) p=0,258).

Priserna på samtliga läkemedel har ändrats något till följd av apotekens ändrade handelsmarginal som trädde i kraft den 1 april 2016, men den procentuella prisskillnaden mellan preparaten kvarstår. Giotrif har fortfarande ett lägre pris jämfört med Tarceva och Iressa, se tabell 1 nedan. Tarceva kan vid biverkningar dosjusteras ner vilket innebär att dygnskostnaden blir lägre. I Tarcevas SPC framkommer att dosjusteringar på grund av hudutslag och diarré i en studie krävdes hos 11 respektive 7 procent hos patienterna. Även i EURTAC-studien<sup>1</sup> krävdes dosreduceringar hos 21 procent av patienterna.

<sup>1</sup> EURTAC-studien är en klinisk studie som jämförde Tarceva vs kemoterapi i första linjen hos patienter med icke-småcellig lungcancer.

Tabell 1. Pris per dag (AUP)

Produkt	Dosering	Pris per dag (AUP)
Giotrif	1x(20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg)	634,09 kr
Iressa	1x250 mg	696,27 kr
Tarceva	1x150 mg	670,05 kr
Tarceva	1x100 mg	544,11 kr
Tarceva	1x25 mg	156,58 kr
Tarceva	Viktat 1x150 mg (79%) och 1x100 mg (21%)	643,60 kr
Tarceva	Viktat 1x150 mg (70%) och 1x100 mg (30%)	632,27 kr

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

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

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

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

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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

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

### TLV gör följande bedömning

TLV:s uppföljningsvillkor innebar att företaget skulle redovisa resultat från studien LUX-Lung 7, samt ange hur resultatet påverkar läkemedlets kostnadseffektivitet. Enligt TLV:s tidigare bedömning låg osäkerheten i den indirekta jämförelse som låg till grund för den kostnadsminimeringsanalys som ingick i företagets ansökan. Den enskilt största bristen som identifierades med den indirekta jämförelsen var att samma kontrollbehandling inte använts i studierna, därför bedömdes det som närmast omöjligt att dra några konkreta slutsatser från den.

De relevanta jämförelsealternativen för Giotrif är Tarceva och Iressa. Statistiskt signifikanta fördelar vad gäller progressionsfri överlevnad, tid till att behandlingen avslutas och total

706/2016

svarsfrekvens kunde observeras hos patientpopulationen som erhöll Giotrif jämfört med Iressa. Resultaten för total överlevnad är inte signifikanta, däremot visar resultaten att Giotrif har en numerisk fördel vad gäller total överlevnad jämfört mot Iressa.

Den kliniska studien LUX-Lung 7 bekräftar därmed bedömningen som låg till grund för det förmånsbeslut som fattades den 24 april 2014.

TLV:s bedömning är att priset för Giotrif är rimligt i förhållande till den effekt behandlingen ger. Dygnskostnaden för Giotrif är fortfarande lägre än jämförelsealternativen.

TLV:s samlade bedömning är att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Giotrif och att det i dagsläget inte finns någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren, överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, universitetslektorn/docenten Martin Henriksson, pressekreteraren Eva-Maria Dufva, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och f.d. läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av hälsoekonomisk utredare Olof Lindgren. I den slutliga handläggningen har även medicinsk utredare Anna Strömgren, och juristerna Anna Mård och Martin Söderstam deltagit.

Stefan Lundgren

Olof Lindgren