

SÖKANDE

GLAXOSMITHKLINE AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att läkemedlet Tyverb, tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Tyverb	Tablett	250 mg	70 tablett(er)	074315	11512,13

UTREDNING I ÄRENDET

Bröstcancer är den vanligaste tumörformen hos kvinnor. Årligen i Sverige diagnostiseras cirka 7 000 nya fall av bröstcancer och cirka 1 500 kvinnor avlider av sin bröstcancersjukdom. Bröstcancer förekommer också sällsynt hos män. Behandling som inleds i tidigt skede leder ofta till bot. I avancerat sjukdomsstadium är prognosen sämre och metastatisk bröstcancer är i princip obotlig. Medellivslängden vid metastaserad bröstcancer varierar mellan 18-36 månader.

Mellan 10-30 procent av de patienter som diagnostiseras med bröstcancer har ett övertuttryck av ett specifikt protein, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2), vilken stimulerar tumörtillväxt. Gentest för att upptäcka HER2-positiv bröstcancer görs idag som rutinåtgärd. Anlaget är en riskfaktor för återfall och ökad dödlighet.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för bröstcancervård från 2007 anges att det finns gott vetenskapligt underlag för att behandla med trastuzumab (Herceptin) vid starkt HER2-överuttryckande metastaserad bröstcancer som första linjens terapi i kombination med cytostatika paklitaxel eller docetaxel. I riktlinjerna anges att tilläggsbehandling med Herceptin förväntas förlänga överlevnaden med 5-9 månader. Enligt riktlinjerna är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår hög.

Läkemedlet Tyverb som innehåller den aktiva substansen lapatinib är en tyrosinkinashämmare som hämmar human epidermal tillväxtfaktorreceptor 1 (HER1) och HER2. Tyverb i kombination med cytostatikumet capecitabin (Xeloda), är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Till skillnad från Herceptin och många cytostatika som ges som infusion tas Tyverb och Xeloda i form av tablett.

För att behandla med Tyverb enligt den godkända indikationen, ska sjukdomen ha fortskridit efter tidigare behandling som måste ha innehållit Herceptin samt antracyclin och taxan, vilket är olika klasser av cytostatika. Tyverb har fått ett villkorligt godkännande på ett år av den europeiska godkännandemyndigheten, EMEA, på grund av att dokumentationen avseende läkemedlets effekt är begränsad. Fram till idag har Tyverb förskrivits på licens till cirka 50 patienter i Sverige.

Det villkorliga godkännandet från EMEA innehåller krav på att företaget ska utföra uppföljande analyser av överlevnadsdata från studien som godkännandet grundas på

(dec 2008). Företaget ska också genomföra en randomiserad fas III studie för att jämföra uppkomsten av hjärnmetastaser hos patienter under behandling innehållande Tyverb och behandling innehållande Herceptin (maj 2013).

I den fas III studie som ligger till grund för det villkorliga godkännandet har Tyverb i kombination med Xeloda jämförts med behandling enbart med Xeloda. Resultaten visar på fördröjd tid till sjukdomsprogression vid kombinationsbehandling (6,3 månader) jämfört med behandling endast med Xeloda (4,2 månader). När det gäller överlevnadsvinst har en numerär skillnad observerats mellan behandlingsgrupperna, men skillnaden är inte statistiskt signifikant.

En stor andel av patienterna som har behandlats med Tyverb har fått biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen samt hudreaktioner. Även hjärtbiverkningar och leverpåverkan har förekommit.

Företaget hävdar att kombinationsbehandling med Herceptin och cytostatika är det enda relevanta jämförelsealternativet till Tyverb i kombination med Xeloda. Enligt företaget är fortsatt Herceptinbehandling vid sjukdomsprogress men med byte av cytostatika standard i Sverige. Företaget hänvisar bland annat till en svensk intervjustudie utförd av IMS i juni 2008. Av intervjustudien framgår att majoriteten av de tillfrågade onkologklinikerna fortsätter med kombinationsbehandling med Herceptin vid progression på tidigare behandling innefattande Herceptin. Några fullständiga uppgifter om klinisk praxis i hela landet har inte redovisats.

I Socialstyrelsens riktlinjer från 2007 anges att det finns ett visst vetenskapligt underlag för behandling av patienter med HER2-positiv bröstcancer som försämrats i sin sjukdom under pågående kombinationsbehandling med Herceptin och cytostatika. Effekten anges vara långvarig i vissa fall. Åtgärden finns på FoU-listan vilken omfattar metoder där det saknas tillräcklig evidens för att kunna motivera ett införande i rutinsjukvården. Efter att riktlinjerna publicerats har preliminära data från en prospektiv randomiserad studie tillkommit (maj 2008).

Baserat på retrospektiva data från flera studier samt data från den nyligen presenterade prospektiva studien menar företaget att det finns stöd för fortsatt kombinationsbehandling med Herceptin och cytostatika.

TLV har inhämtat utlåtanden från Med Dr Bertil Jonsson, Läkemedelsverket. I sin sammanfattande bedömning anger Bertil Jonsson att de nypublicerade resultaten ger ett visst stöd för att patienter kan ha en viss nytta av fortsatt behandling med Herceptin med byte av cytostatika efter progression på tidigare behandling innehållande Herceptin. Bertil Jonsson understryker att det inte finns någon direkt jämförande studie där effekten av Tyverb i kombination med Xeloda jämförts med behandling med Herceptin och cytostatika efter progression på behandling innehållande Herceptin. Det går således inte att avgöra hur den kliniska effekten av fortsatt behandlingen med Herceptin förhåller sig till effekten av att byta behandling till Tyverb.

Det finns inga beräkningar av kostnadseffektiviteten av att fortsätta behandling med Herceptin. Enligt Socialstyrelsen var inte kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår bedömningsbar. Baserat på den randomiserade prospektiva studien av fortsatt behandling med Herceptin uppskattar TLV att kostnaden per vunnet levnadsår sannolikt blir mycket hög för kombinationen Herceptin och Xeloda jämfört med enbart Xeloda.

Enligt företagets hälsoekonomiska beräkning är det kostnadsbesparande att använda kombinationsbehandling med Tyverb och Xeloda jämfört med kombinationen Herceptin och Navelbine (vinorelbin) som andra linjens behandling av metastaserande HER2-positiv bröstcancer, dvs. vid sjukdomsprogression efter tidigare behandling innehållande Herceptin. Beräkningarna grundas på att företaget antagit att effekten av kombinationsbehandling med Tyverb och Xeloda är densamma som effekten av kombinationsbehandling med Herceptin och Navelbine i detta stadium av sjukdomen. I den indirekta effektjämförelsen har förlängd tid till sjukdomsprogression antagits leda till förlängd överlevnad. Läkemedelskostnaden och kostnaden för administrering av läkemedlen är lägre för kombinationsbehandling med Tyverb och Xeloda, som båda ges i tablettform, än för Herceptin och Navelbine som ges som infusion.

Företaget har även inkommit med en alternativ hälsoekonomisk analys där de jämför kombinationsbehandling med Tyverb och Xeloda med enbart Xeloda. I den beräkningen blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 1,2 miljoner kronor för behandling med Tyverb. Beräkningen grundas på effektdata från den kliniska studien där förlängd tid till progression visats för kombinationsbehandling med Tyverb och Xeloda jämfört med behandling enbart med Xeloda. Också i denna analys har företaget antagit att förlängd tid till förvärrad sjukdom innebär förlängd överlevnad, vilket ännu inte belagts i någon klinisk studie.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Tyverb ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Tyverb är ett läkemedel mot en allvarlig sjukdom med behov av ytterligare behandlingsalternativ. Effektmässigt skiljer sig inte läkemedlet från jämförelsepreparatet. Prismässigt är Tyverb något billigare än nuvarande standardbehandling.

Läkemedelsförmånsnämnden, har haft överläggning med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Tyverb (lapatinib) är ett läkemedel indicerat för andra linjens behandling av en grupp patienter med en mycket svår sjukdom, metastaserande HER2-positiv bröstcancer. Tyverb, i kombination med capecitabin (Xeloda), ska, enligt gällande indikation, ges till patienter som har fortskridit i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och trastuzumab (Herceptin). Dokumentationen avseende läkemedlets effekt är begränsad och EMEA har beviljat ett villkorligt godkännande.

Det är det ansökande företaget som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs. Enligt kriterierna i 15 § ska ett läkemedel inte subventioneras om det finns andra terapier som kan bedömas som väsentligt mer ändamålsenliga.

Enligt kostnadseffektivitetsprincipen får ett läkemedel ingå i förmånerna om det begärda priset är rimligt i förhållande till den marginalnytta det tillför, i förhållande till redan tillgängliga terapier.

TLV gör följande bedömning.

Företaget gör gällande att behandling med Herceptin är det relevanta jämförelsealternativet och anför att fortsatt behandling med Herceptin trots sjukdomsprogression efter behandling innehållande Herceptin är vanligt i klinisk praxis.

Enligt våra allmänna råd (LFNAR 2003:2) ska en jämförelse göras med det mest relevanta jämförelsealternativet (t.ex. det mest använda). Av detta följer också att det finns situationer där någon annan behandling än den mest använda kan utgöra det mest relevanta alternativet. Normalt görs en jämförelse med det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet.

Tyverb är endast godkänt för behandling av patienter som fortskridit i sin sjukdom efter behandling innehållande Herceptin.

Dokumentation om fortsatt Herceptinbehandling är sparsam och enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2007 saknas tillräcklig evidens för att kunna motivera ett införande i rutinsjukvården. Det nyligen publicerade abstrakt från den första prospektiva studien där effekten undersökts av fortsatt kombinationsbehandling med Herceptin efter tidigare behandling med Herceptin har inte lett till att Socialstyrelsen uppdaterat de nationella riktlinjerna. Enligt experten Bertil Jonsson från Läkemedelsverket kan de nya data endast ge ett begränsat stöd för fortsatt kombinationsbehandling med Herceptin.

Det finns inga beräkningar av kostnadseffektiviteten av att fortsätta behandling med Herceptin vid sjukdomsprogression efter behandling innehållande Herceptin. I de nationella

riktlinjerna klassificerade Socialstyrelsen kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår som ej bedömningsbar. Baserat på den prospektiva studien som företaget refererar bedömer TLV att kostnaden per vunnet levnadsår sannolikt är mycket hög för kombinationsbehandling med Herceptin och Xeloda jämfört med enbart Xeloda för behandling av patienter som fortskridit i sin sjukdom efter tidigare behandling med Herceptin och cytostatika.

TLV finner att behandling med enbart Xeloda är det mest relevanta jämförelsealternativet till kombinationsbehandling mellan Tyverb och Xeloda. Med det begärda priset visar företags hälsoekonomiska analys att kostnaden per vunnen QALY blir en 1,2 miljon kronor för tilläggsbehandling med Tyverb. I beräkningen har företaget antagit att tillägget av Tyverb leder till ökad överlevnad. I kliniska studier har en förlängd tid till progression om cirka elva veckor visats. När det gäller överlevnadsvinst har dock enbart en numerär skillnad observerats. Att överlevnadsvinsten inte belagts statistiskt ökar osäkerheten i bedömningen. Om företags antagande av överlevnadsdata är överskattad kommer kostnaden per vunnen QALY bli betydligt högre.

Sammantaget finner TLV att företaget inte visat att läkemedlet Tyverb uppfyller förutsättningarna för subvention. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. f.d. generaldirektör Axel Edling, fil. dr Ulf Persson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Malin André, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit apotekaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Andreas Engström och juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Axel Edling

Lisa Landerholm