

SÖKANDE

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att avslå ansökan om att Stivarga ska få ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention till ansökt pris.

Stivarga ska fortsatt kvarstå i förmånerna med gällande begränsning och villkor, se dnr 2646/2015.

Begränsningar

Subventioneras endast för vuxna patienter med icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

ANSÖKAN

Bayer AB har ansökt om att läkemedlet Stivarga, filmdragerade tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention och att pris fastställs i enlighet med tabell nedan.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Stivarga	Filmdragerad tablett	40 mg	84	190054	26109,00	26677,43

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

- o 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.
- o 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, 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 6000 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.

Socialstyrelsens riktlinjer från 2014¹ anger evidensen för regorafenib vad gäller effekt som måttlig och läkemedlet har lägsta prioritering, 10 (skala 1-10). Avgörande för

¹ Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för tjock- och ändtarmscancer", 2014

rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt till en hög till mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Dessutom anges det att åtgärden innebär risk för biverkningar. I det nationella vårdprogrammet för kolorektal cancer² står det att: "Effekten är mycket begränsad (medianöverlevnaden förlängdes med 1,4 mån, tumörremission hos 1 % av patienterna i den pivotala studien) och regorafenib har för närvarande (mars 2015) inte någon plats i rutinsjukvården." I ett annat dokument, som uppdateras årligen, där användningen av målinriktade behandlingar värderas och rekommenderas av Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF), omnämns regorafenib som singelbehandling i terapisituationen "palliativ medicinsk behandling efter progress på 5-FU, Irino och Oxalibaserad CT samt Beva och EFGR-antikropp med rekommendationen att avstå" år 2015³. Kommentar till detta lyder: "Majoriteten av patienterna hade haft metastatisk sjukdom minst 18 mån före studiestart. En tydlig relativ behandlingstvinst observerades men absolutvinsten var liten och bedöms inte stå i proportion till biverkningarna." I årets (2016) GOF⁴-dokument har evidensen för nytta graderats till måttlig, vilket betyder att tillräckligt vetenskapligt stöd finns för att åtgärden ska vara tillämpbar i rutinsjukvården men där nytta-/riskförhållandet eller den sammanlagda evidensnivån inte är sådan att åtgärden alltid ska vara en del av rutinsjukvården. Man konstaterar också att absolutvinsten är liten och bör ställas i relation till relativt uttalade biverkningar.

Stivarga har i en stor randomiserad placebokontrollerad studie (CORRECT, fas III) visat på statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo vad gäller total överlevnad (se fig. 1), progressionsfri överlevnad samt sjukdomskontroll efter 6 veckors behandling.

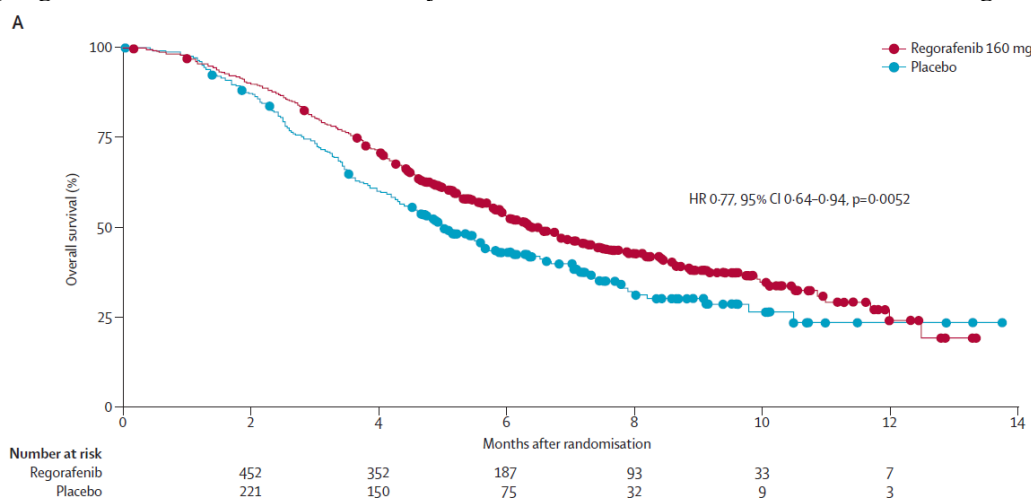


Fig. 1. Total överlevnad för patienterna som fick regorafenib (röd, övre) eller placebo (blå, nedre) i CORRECT-studien efter 2:a planerade cut-off⁵.

Företaget har genomfört en mindre dubbelblind fas III studie, CONCUR. Design och upplägg av denna studie är mycket likt det för CORRECT-studien. Den stora skillnaden består i att

² Regionala cancercentrum i samverkan, "Tjock- och ändtarmscancer - Nationellt vårdprogram", 2016.

³Gastrointestinal Onkologisk Förening, GOF. "Användning av "Targeted drugs" vid gastrointestinal cancer: värdering och rekommendationer från Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF) 2015", 2015

⁴Gastrointestinal Onkologisk Förening, GOF. "Targeted drugs" vid gastrointestinal cancer: Gastrointestinal Onkologisk Förenings (GOFs) värdering av klinisk nytta 2016", 2016

⁵ 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.

studien har genomförts i en asiatisk population samt att då tillgången på målinriktade behandlingar vid initiering varierade i olika deltagande länder fanns inte kravet på att biologiska läkemedel skulle ha prövats innan inklusion varför dessa patienter inte var lika terapierna som i CORRECT-studien. Företaget har även genomfört en fas IIIb studie (CONSIGN) som är en prospektiv öppen enarmad studie samt en fas IV studie (REBECCA) som en del av ett compassionate use program i Frankrike.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som behandlats med Stivarga 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.

Företaget utgår från den uppdaterade analysen av CORRECT⁶ från november 2011 vad gäller effektdata i den hälsoekonomiska modellen. Behandlingstiden i modellen sätts lika med behandlingstid från CORRECT. För total överlevnad prövas flera statistiska funktioner för extrapolering av data; exponential, log-logistisk, log-normal och Weibull. Utifrån test av datans passform jämfört med Kaplan-Meier valdes den log-normala funktionen enligt figuren nedan.

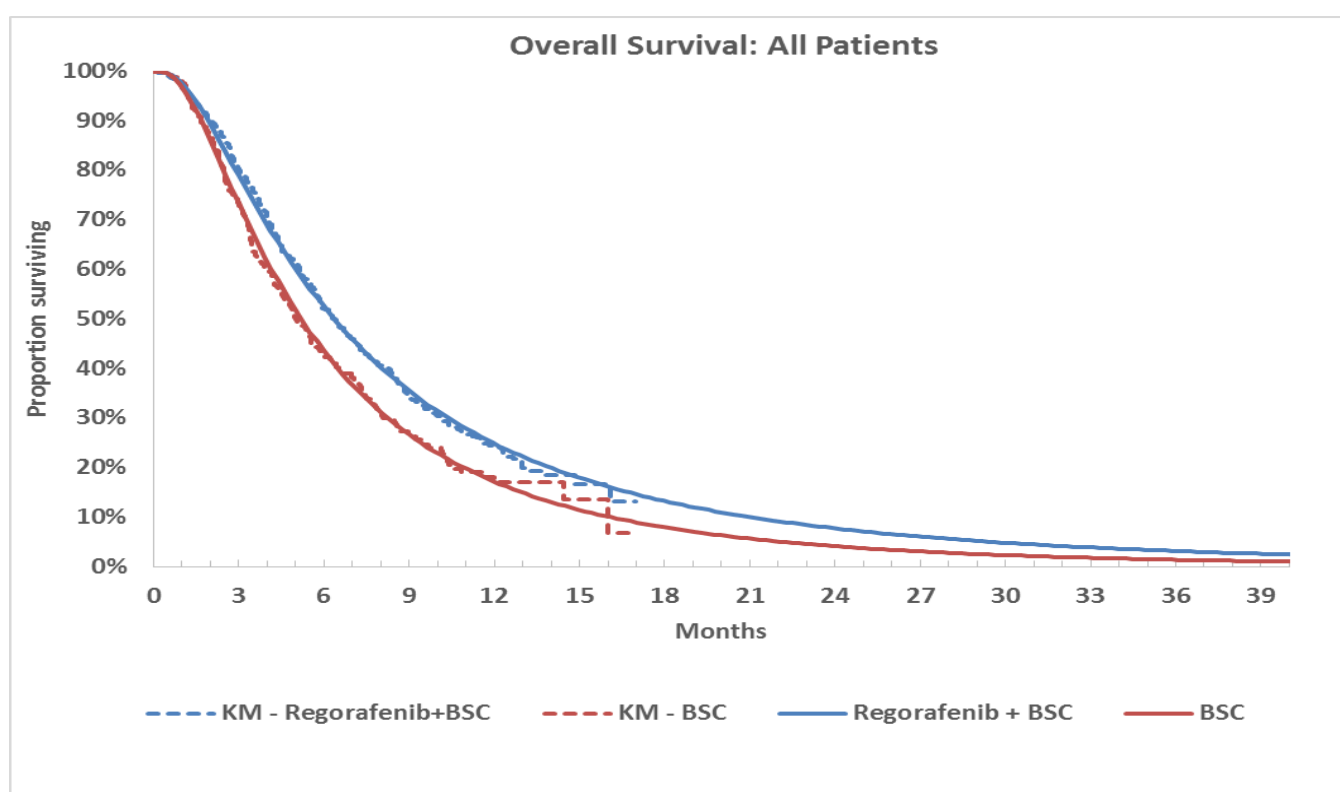


Fig. 2. Total överlevnad enligt uppdaterad Kaplan-Meier-analys och företagets extrapolering

⁶ Van Cutsem E et al. Phase 3 CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): Overall survival update. Presented at ESMO Congress 2012. Available online at: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Phase-3-CORRECT-trial-of-regorafenib-in-metastatic-colorectal-cancer-mCRC-Overall-survival-update>

776/2016

Företaget använder i modellen livskvalitetsdata från CORRECT. Uppgifterna är konverterade till nyttovikter med den svenska tariffen för värdering av hälsotillstånd⁷. Livskvalitet mättes med formuläret EQ-5D vid baseline och i intervall om fyra veckor. Företaget använder den svenska värderingen i sitt grundscenario.

Stivarga, 40 mg, kostar 26 677 kronor (AUP) för 28-dagars användning vid rekommenderad dos. I CORRECT var den verkliga dosen 78,9 procent av den planerade, vilket skulle leda till en kostnad om 21 048 kronor. Den kostnaden för Stivarga används i modellen.

Vårdresursåtgången utöver läkemedel har företaget inhämtat genom intervju med onkolog. Enhetskostnaderna hämtades från Södra sjukvårdsregionens prislista.

Enligt företagens analys leder användning av Stivarga till en total merkostnad om [-----] per behandlad patient. Patienten vinner [-----] kvalitetsjusterade levnadsår i företagens modell. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är enligt företagens bedömning alltså 650 000 kronor.

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.

⁷ Burström K, Sun S, Gerðtham U-G, Henriksson M, Johannesson M, Levin L-Å, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states", *Qual Life Res*, 23(2), 431-42, Aug. 22 2014.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden vid metastaserande kolorektal cancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande och leder till kraftigt försämrad livskvalitet och förtida död. Behandlingen är för de allra flesta av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att ingen behandling är ett relevant jämförelsealternativ då Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektal cancer 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.

Två placebokontrollerade, randomiserade och dubbelblindade studier med totalt 964 patienter (760 i CORRECT och 204 i CONCUR) har genomförts för att studera Stivargas 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.

Tidigare behandling med VEGF-hämmare, tid från diagnos och geografisk region är enligt EMA⁸ väl kända prognostiska markörer för metastaserande kolorektal cancer och därmed relevant att stratifiera utifrån. Likaså bedömer EMA att studien är genomförd på en population som väl motsvarar patienter i klinisk praxis. Dock påpekar de att det inte går att skilja ut patienter med långsam respektive snabb sjukdomsprogression.

I publikationen av CORRECT-studien⁹ 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 (se tabell 1). Detta gör att regorafenibs effekt på överlevnad kan ha överskattats i CORRECT-studien. Effekten på överlevnad är dessutom redan numeriskt liten.

Tabell 1. Patienter som avbrutit tidigare behandling på grund av progression⁹.

	Regorafenib (N=505)	Placebo (N=255)
Patients stopping previous treatment because of progression		
Fluoropyrimidine	421 (83%)	221 (87%)
Bevacizumab	403 (80%)	214 (84%)
Irinotecan	405 (80%)	229 (90%)
Oxaliplatin	278 (55%)	160 (63%)
Panitumumab or cetuximab, or both	219 (43%)	107 (42%)

Progressionsfri överlevnad förlängs vid behandling med Stivarga. TLV anser dock, liksom EMA⁸, att det finns ett par osäkerheter kring utformningen av studien på denna punkt. Dels

⁸ European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report Stivarga", 2013

⁹ 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.

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 Stivarga som liten⁸. TLV delar denna bedömning.

TLV delar EMA:s uppfattning att biverkningarna kan sammanfattas vara hanterbara men inte försumbara⁸. Biverkningarna liknar de från andra anti-angiogena läkemedel och tyrosinkinashämmare.

TLV:s anlitade expert har uppskattat att vårdinsatserna är något större än vad företaget har antagit. TLV har därför gjort några ändringar i antaganden om övriga vårdkostnader. TLV har antagit att samtliga patienter gör ett läkarbesök per månad utöver besöket vid initiering av behandling. Företaget hade antagit att inga läkarbesök görs efter behandlingsinitiering. TLV har antagit att samtliga patienter innan progression får ett hembesök av sjuksköterska per månad och ett hembesök av läkare varannan månad samt att samtliga patienter efter progression får fyra hembesök av sjuksköterska per månad och ett hembesök av läkare per månad¹⁰. Företaget hade antagit att inga hembesök förekommer innan progression och att den totala kostnaden för hemsjukvård efter progression är knappt 5 000 kronor.

TLV har i enlighet med verkets praxis utgått från den brittiska tariffen för värdering av patienternas nytta¹¹.

I nedanstående tabell visar TLV de hälsoekonomiska resultaten när TLV ändrar nyttovikter, vårdkostnader och alternerar effektantaganden.

Tabell 2. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår med justerade nyttovikter och vårdkostnader, SEK

Antagande om effektduration		Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, kr
1	Extrapolering av överlevnad enligt företaget, log-normal funktion	950 000
2	Extrapolering av överlevnad enligt Weibullfunktion	1 290 000
3	Extrapolering av överlevnad enligt log-logistisk funktion	970 000
4	Extrapolering av överlevnad enligt exponentialfunktion	1 090 000
5	Ingen inkrementell effekt eller kostnad efter ett år	1 730 000
6	Ingen inkrementell effekt eller kostnad efter två år	1 180 000

Trots att en stor del av patienterna hade avlidit inom CORRECT-studiens ram påverkas resultaten mycket av vilka antaganden som görs om mortalitetsskillnader mellan Stivarga och ingen behandling bortom CORRECT. Det går inte att utan vidare utesluta något av de alternativa effektantaganden som görs i tabell 4.

¹⁰ Sammanlagt blir det 1,5 hembesök per månad före progression och 6 hembesök per månad efter progression. Kostnaden för hembesök är beräknad som ett vägt medelvärde av kostnaden för hembesök av sjuksköterska och kostnaden för läkare där sjuksköterskebesöken har större vikt till följd av att de är mer flitigt förekommande.

¹¹ Dolan P., "Modeling valuations for EuroQol health states", *Med Care*, 35(11), 1095-1108, Nov. 1997.

776/2016

Mot bakgrund av Stivargas begränsade effekt, och att kostnaden för den nytta som läkemedlet tillför i flera relevanta känslighetsanalyser ligger över den nivå som normalt accepteras av TLV, bedömer TLV att företaget inte visat att det pris företaget begär för Stivarga är rimligt.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Stivarga ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Ansökan om generell subvention ska därför avslås. Stivarga kvarstår i läkemedelsförmånerna i enlighet med gällande begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), Läkemedelschefen Maria Landgren, Medicinske rådgivaren Stefan Back, Professorn Per Carlsson, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, Fd. läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Charlotte Anderberg och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även juristen Martin Söderstam deltagit.

Margareta Berglund Rödén

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.