

Datum
2017-04-20**Vår beteckning**
3734/2016**SÖKANDE**Ipsen AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
164 51 Kista**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Cabometyx, tablett, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

Vår beteckning
3734/2016

ANSÖKAN

Företaget har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cabometyx	Tablett	20 mg	30 st	118175	[---]
Cabometyx	Tablett	40 mg	30 st	126777	[---]
Cabometyx	Tablett	60 mg	30 st	111502	[---]

UTREDNING I ÄRENDET

Cabometyx innehåller den aktiva substansen cabozantinib och är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling.

Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. Den rekommenderade dosen av Cabometyx är 60 mg en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

I det befintliga nationella vårdprogrammet för njurcancer publicerat i mars 2013 av Regionala Cancercentrum i samverkan framgår det att vid andra linjens behandling efter tidigare behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF, vilket är aktuellt för detta underlag, rekommenderas everolimus (Afinitor) samt att axitinib (Inlyta) kan övervägas som andra linjens behandling

Vidare baserat på NT-rådets positiva rekommendation för Opdivo 2016, då NT-rådet rekommenderade landstingen att använda Opdivo vid avancerad njurcellscancer är också Opdivo att betrakta som ett relevant jämförelsealternativ.

Njurcancer är inte en homogen malign sjukdom utan består av ett flertal olika njurcancertyper med genetiskt skilda förändringar. Hos vuxna består njurcancer till 90 procent av njurcellscancer varav klarcellig njurcellscancer utgör 70 till 85 procent av fallen. Njurcancer står för cirka 2,3 procent respektive 1,5 procent av all cancer hos vuxna män och kvinnor i Sverige. Medianåldern för diagnos är kring 70 år.

Företaget menar att det mest relevanta jämförelsealternativet är Afinitor. Anledningarna företaget nämner är att Afinitor har samma indikation och att det finns en randomiserad fas III-studie med en direkt jämförelse mot Afinitor i patienter med avancerad njurcellscancer (METEOR-studien).

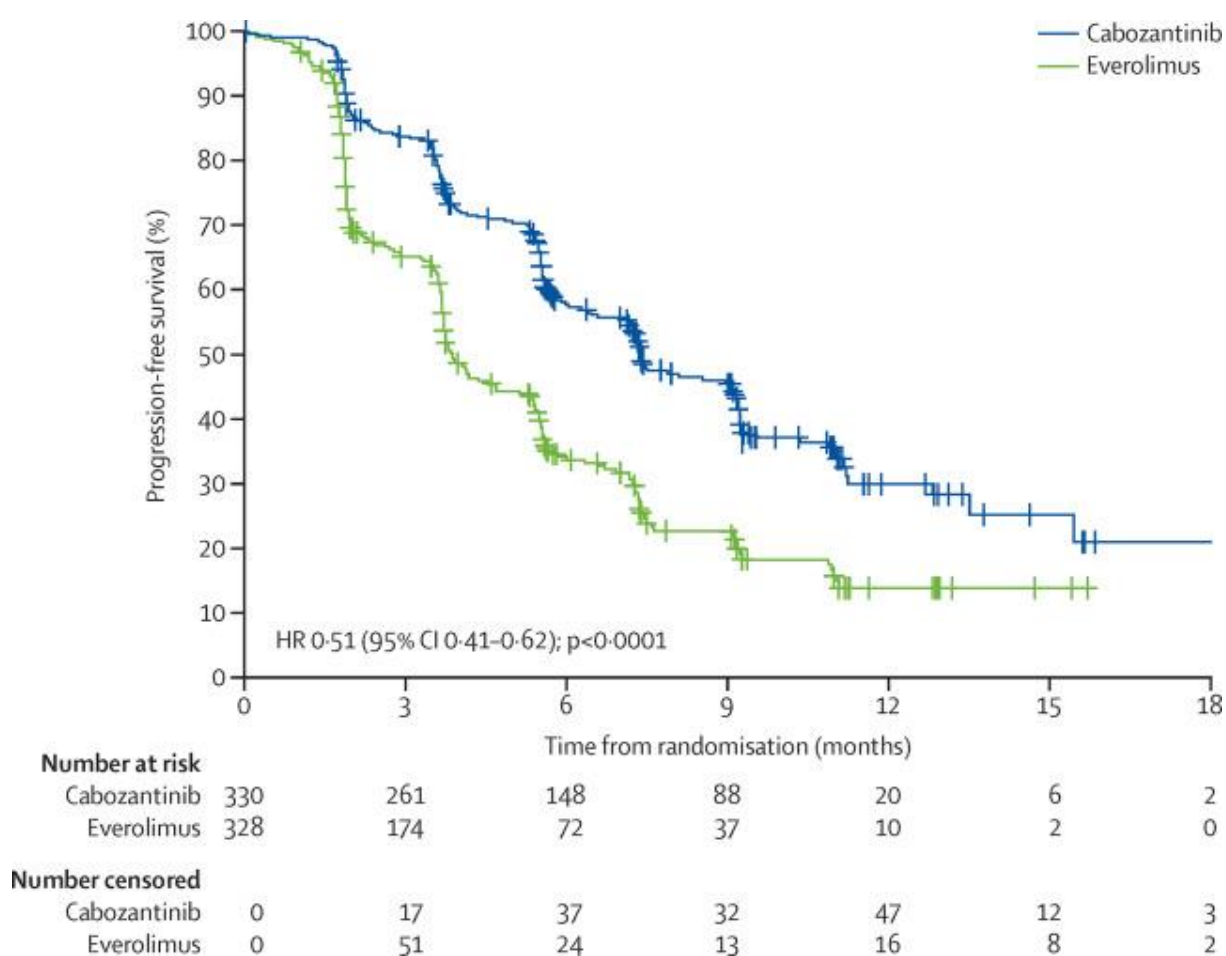
Företaget hänvisar också till att Inlyta används vid andra linjens behandling av avancerad njurcellscancer och har också angett Inlyta som jämförelsealternativ.

Vidare har företaget med hänvisning till NT-rådets positiva rekommendation 2016 för Opdivo för andra linjens behandling av njurcellscancer lyft fram Opdivo som ett relevant jämförelsealternativ.

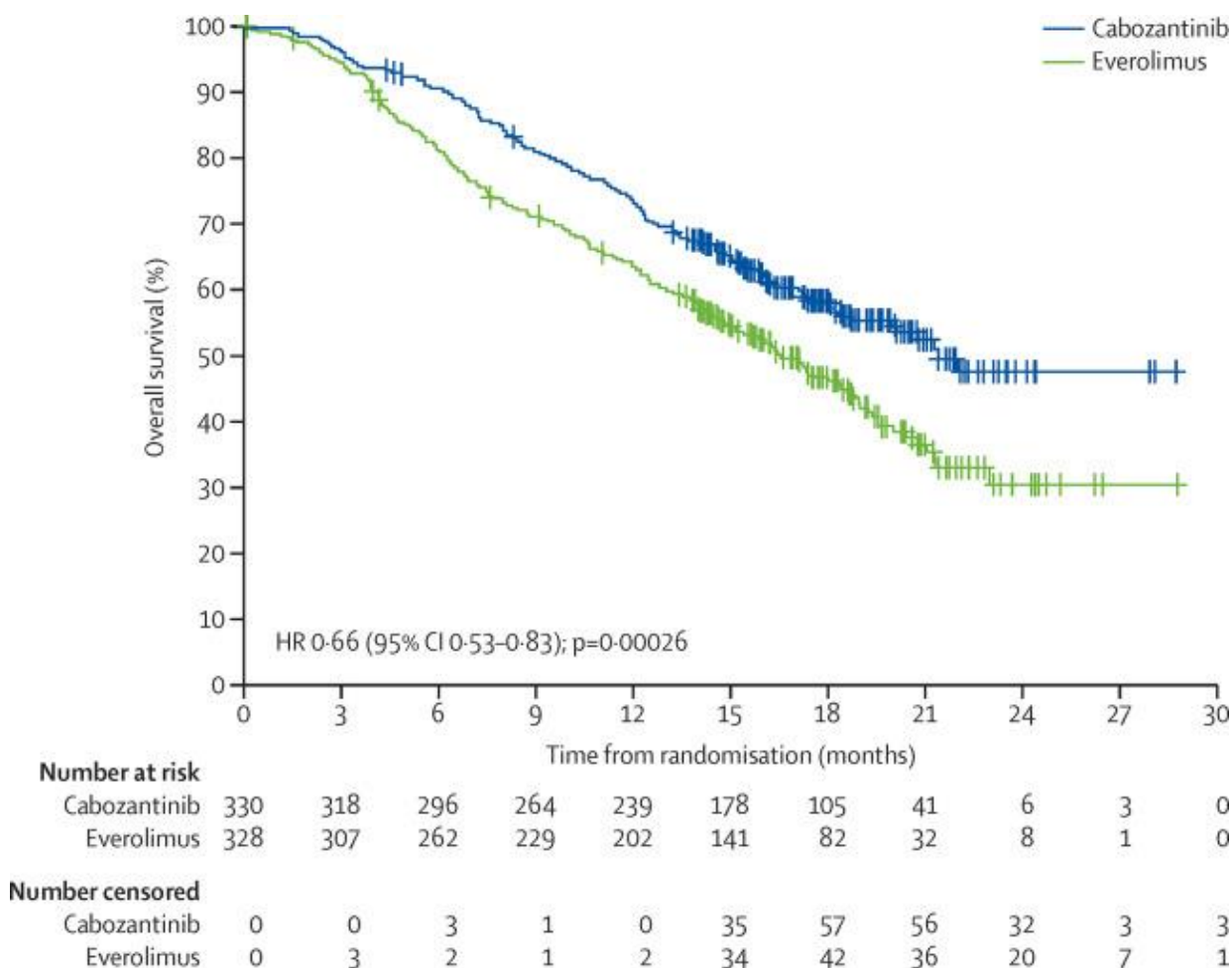
Effekt och säkerhet av Cabometyx har utvärderats i en randomiserad (1:1) fas III-studie (METEOR) i jämförelse med Afinitor hos patienter med avancerad njurcellscancer med en klarcellskomponent som progredierat efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling¹.

Företaget har i sin ansökan bifogat publicerade resultat från ovan nämnda studie som visade på statistiskt signifikant gynnsam effekt för progressionsfri överlevnad (PFS) och förlängning av total överlevnad (OS) till Cabometyx fördel. Se figur 1 och 2 nedan.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad enligt oberoende radiologisk granskningskommitté från METEOR



¹ Choueiri TK *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial* Lancet Oncol 2016; 17(7):917-27

Figur 2 Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad från METEOR

De vanligaste allvarliga biverkningarna som associeras med Cabometyx är buksmärta (3 %), pleurautgjutning (3 %), diarré (2 %) och illamående (2 %). De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som uppkommit hos minst 25 % av patienterna) inkluderade diarré (74 %), trötthet (56 %), illamående (50 %), minskad aptit (46 %), palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) (42 %), hypertension (37 %), kräkning (32 %), viktnedgång (31 %) och förstoppning (25 %)

Företaget har i sin ansökan skickat in en nätverksmetaanalys. Syftet med denna analys var att utvärdera effekten av Cabometyx jämfört med Inlyta, Opdivo, Nexavar och bästa understödande behandling (best supportive care, BSC) för patienter som hade progredierat efter tidigare VEGF-tyrosinkinashämmande behandling. Utgångspunkt för nätverksmetaanalysen bestod i en litteratursammanställning av 65 publikationer omfattande 19 studier för inklusion. Företaget konkluderar att Cabometyx är mest effektivt i de indirekta jämförelserna som gjorts mot ovanstående jämförelsealternativ.

Läkemedelskostnaden för Cabometyx är [---] kronor per månad vid rekommenderad dos. Motsvarande för Afinitor är 39 000 kronor. Opdivo är ett sjukhusläkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånen. Opdivo är föremål för en nationell upphandling. Det officella priset avspeglar därför inte den reella kostnaden.

Företagets hälsoekonomiska jämförelse mellan Cabometyx och Afinitor bygger främst på data från METEOR. Företaget prövar de fem vanligaste statistiska funktionerna för extrapolering av PFS och OS. I sitt grundscenario väljer de den statistiska funktion som ger bäst passform till studiedata mätt med AIC, AICc och BIC. För både PFS och OS är det den log-logistiska. Som validering av OS-extrapoleringen har företaget jämfört med OS vid andrahandsbehandling efter Sutent i en publicerad, retrospektiv observationsstudie med data från International mRCC Database Consortium². Datan omfattar över 3 000 patienter från länder jämförbara med Sverige. Företaget tolkar nedanstående figur som ett stöd för deras extrapolering.

Figur 3 OS studiedata och extrapolering i företagets grundscenario vs Afinitor samt validering genom extern studie (*bilden är borttagen av sekretesskäl*)



Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är enligt företaget 1 080 000 kronor för Cabometyx jämfört med Afinitor och 750 000 kronor jämfört med Inlyta. Enligt företaget leder Cabometyx till lägre kostnad och bättre hälsa jämfört med användning av Opdivo.

Företaget har överlagt med TLV.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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 3 kap. 1 §

² Ruiz-Morales JM et al *First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell carcinoma database consortium* Eur J Cancer 2016; 65:102-108

hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § (första stycket) 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:s bedömning är att tänkbara jämförelsealternativ är Afinitor och Inlyta med hänvisning till befintligt vårdprogram för njurcancer och Opdivo baserat på NT-rådets positiva rekommendation för Opdivo 2016. NT-rådet rekommenderade landstingen att använda Opdivo vid avancerad njurcellscancer i enlighet med avtalet från den landstingsgemensamma upphandlingen. Relevansen av Opdivo som jämförelsealternativ styrks också av externa kliniska experter.

Till följd av det nationella avtalet som finns för Opdivo är den reella behandlingkostnaden lägre för Opdivo jämfört med det offentliga priset. En kostnadseffektivitetsanalys av Cabometyx i jämförelse med Opdivo utifrån det offentliga priset på Opdivo blir därför missvisande.

Enligt företagets underlag ger Afinitor en lägre total kostnad och högre hälsorelaterad livskvalitet än Inlyta. Inlyta är därmed, enligt företagets underlag, inte kostnadseffektivt och bör därmed inte utgöra jämförelsealternativ.

TLV har utifrån det ovan sagda valt att främst koncentrera utredningen på Afinitor som jämförelsealternativ.

Huvudstudien för det regulatoriska godkännandet och för ansökan om pris och subvention för Cabometyx, METEOR-studien, bedöms som väldesignad och väl genomförd. Patientpopulationen i studien är balanserad mellan aktiv grupp och kontroll. Det var fler män än kvinnor som inkluderades i studien, vilket överensstämmer med att njurcancer förekommer cirka 1,5 gånger så ofta hos män jämfört med kvinnor. Sammantaget har Cabometyx en effektfördel över Afinitor och en säkerhetsprofil som bedömts av EMA som

överensstämmande med andra tyrosinkinashämmare och hanterbar med dosreducering vid behov.

Kostnad-/effektmodellen som företaget har använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel. TLV bedömer att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Cabometyx medför.

Det har endast liten betydelse för resultaten om progressionsfri överlevnad extrapoleras med någon av de övriga statistiska funktionerna. TLV ser ingen anledning att ifrågasätta företagets val av extrapolering av PFS.

I den preliminära rapporten om Cabometyx som National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England har gjort utgår deras expertgrupp från att extrapoleringen av överlevnad följer en Weibullfördelning i stället för log-logistisk fördelning. Det innebär en mer pessimistisk prognos om patienternas överlevnad. TLV:s två anlitade experter anser att enligt deras erfarenhet är en extrapolering enligt Weibullfördelningen mer sannolik för överlevnaden i Afinitorarmen. Företaget har dock relevanta externa data som stöd för sin extrapolering av OS. TLV har därför inga invändningar mot företagets grundscenario i detta avseende. Det finns dock osäkerhet i extrapoleringen som bäst hanteras i känslighetsanalys.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cabometyx till det ansökta priset vid andra linjens behandling av njurcancer är 1 130 000 kronor jämfört med Afinitor. Företaget har visat att Cabometyx har en effektfördel över Afinitor. Kostnaden för den nytta patienten erhåller är dock mycket hög och ligger över vad myndigheten i liknande fall har bedömt som rimligt. TLV bedömer således att kostnaden för behandling med Cabometyx är för hög i förhållande till hälsovinsten.

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 Cabometyx ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, Universitetslektorn Martin Henriksson, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, Tidigare läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Lena von Schéele och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Olof Lindgren, juristen Anna Mård och ärendesamordnaren Jonas Lindblom deltagit.

Staffan Bengtsson

Lena von Schéele

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.