

**SÖKANDE**

Roche AB  
Box 47327  
100 74 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

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

2016/2014

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Erivedge	Kapsel, hård	150 mg	28 kapsel/kapslar	376974	54 958

## UTREDNING I ÄRENDET

Basalcellscancer (BCC) är den vanligaste formen av hudcancer. Incidensen av sjukdomen ökar med åldern och merparten av tumörerna är lokaliserade till solexponerade ytor.

Basalcellscancer ger nästan aldrig upphov till metastaser men däremot är det vanligt med återfall av BCC. Behandlingen vid BCC består av kirurgi, strålning samt lokal behandling exempelvis med 5-fluorouracil. Prognosen för okomplicerad BCC är god.

I ett fåtal fall kan BCC fall utvecklas till avancerad form och klassas då antingen som lokalt avancerad BCC (laBCC) eller metastaserande BCC (mBCC). Företaget har uppskattat antalet fall av laBCC till mindre än 100 per år och antalet fall av mBCC till mindre än 5 per år i Sverige.

Lokalt avancerad BCC beskrivs som en sjukdom som är inoperabel, där operation är kontraindicerad eller skulle ge svåra deformiteter och där patienten redan behandlats med strålning när detta varit möjligt.

Vid mBCC har sjukdomen metastaserat till lymfnoder eller andra ställen i kroppen. Vid mBCC är prognosen dålig. Medianöverlevnaden är, enligt den europeiska godkännande-myndigheten EMA:s bedömningsrapport inför godkännandet av Erivedge, 8-10 månader.

Erivedge är en så kallad hedgehog-hämmare som innehåller den aktiva substansen vismodegib och tillhandahålls i form av kapslar. Läkemedlet är avsett att användas vid behandling av vuxna patienter med symtomatiskt mBCC eller laBCC som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning. För dessa indikationer finns idag inga behandlingsalternativ.

Erivedge är teratogent och krav på preventivmedelsanvändning gäller både kvinnor och män.

Effekten av Erivedge har studerats i en Fas II-studie (Erivance) där den primära analysen gjordes när den sist inkluderade patienten hade behandlats i 9 månader.<sup>1</sup> Därtill gjordes en uppföljning av samma patienter 18 månader senare. I studien ingick 104 patienter med laBCC eller mBCC. Det fanns ingen kontrollgrupp. Effektmåtten värderades både av en objektiv panel och av prövaren. Det fanns skillnader i resultaten beroende på vilken instans som värderade resultaten.

<sup>1</sup> Sekulic et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma, N Eng J Med 2012;366:2171-9.

2016/2014

Vid den primära analysen hade 30% av patienterna med mBCC svarat på behandlingen enligt den oberoende granskningen och alla svar var partiella. I gruppen med laBCC hade 43% svarat på behandlingen enligt den oberoende granskningen och 21% av patienterna hade helt utläkta lesioner. Cirka hälften av patienterna avbröt behandlingen i förtid. Vanliga biverkningar var muskelkramp, håravfall och förlust av smak. Mediandurationen av svar på behandlingen var 7,6 månader i båda grupperna och medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 9,5 månader för båda grupperna enligt den oberoende granskaren. Det fanns inga data som visar effekt på överlevnad.

Vid uppföljningen 18 månader efter den första analysen uppvisades fortfarande effekt av Erivedge även om det primära effektmåttet då inte mättes. Biverkningsprofilen hade inte förändrats. En långtidssäkerhetsstudie pågår.

Den europeiska godkännandemyndigheten EMA konkluderar i sin bedömningsrapport att kliniskt relevant nytta av behandlingen visats för patienter med laBCC. För patienter med mBCC kan behandling med Erivedge vara av värde för patienter med symtomatisk sjukdom, men därutöver är den kliniska relevansen, i alla fall hittills, diskutabel.

EMA:s godkännande för Erivedge är förenat med villkor. Företaget ska lämna in regelbundna uppdateringar avseende biverkningar och effekter inom givna tidsramar.

Företaget har lämnat in en kostnad-nyttoanalys som är baserad på en kombination av data från Erivancestudien och data från det svenska BCC-registret. Modellens grundläggande struktur passar för sjukdomen och inkluderar de flesta viktiga kostnader och behandlingsvinster. I den modellen ingår endast laBCC eftersom mBCC är så ovanligt.

Patienter i modellen kan befinna sig i tre olika stadier, progressionsfri (PFS), progredierad (PD), och död. Patienterna som befinner sig i PFS kan ha tre olika typer av respons, komplett respons (CR), partiell respons (PR) eller stabil sjukdom (SD). Typen av respons påverkar inte mortalitet eller risken att progrediera utan endast patienternas nyttonivå.

I modellen befinner patienter som behandlas med Erivedge initialt i det progressionsfria stadiet, varifrån de rör sig i enlighet med Kaplan Meier skattningen till stadiet för progression.

Eftersom studien som modellanalysen är baserad på endast har en aktiv arm finns det inte, för patienter som inte behandlas med Erivedge, några data avseende progressionsfri överlevnad eller andelen som skulle haft CR, PR eller SD. Företaget utgår i sin modellering från att dessa patienter har progredierat och börjar modellen i stadiet PD. Praktiskt innebär det att modellen inte är placebokorrigerad och att den relativa fördelen för Erivedge avseende överlevnad och livskvalitet överskattas.

Då det endast fanns en behandlingsarm i Erivance, och ingen tillgänglig mortalitetsdata, har företaget försökt identifiera patientgrupper i det svenska BCC registret som de tror skulle korrespondera till patienter som är progressionsfria respektive har progredierat. För dessa patienter tas mortalitetsdata och resursanvändning inom sjukvården fram från olika register.

2016/2014

Den ena gruppen är framtagen för att matcha de patienter som befinner sig i stadiet progredierad sjukdom, "Grupp PD". Dessa har vid framtagning ur BCC registret definierats som patienter som haft en sjukhusinläggning med BCC som huvuddiagnos, och som också haft minst 2 operationer för BCC. Det är tänkt att dessa patienter ska representera en population med svår BCC där operation har utförts på förmodligen inoperabla tumörer (och därför upprepats). Man fann 507 patienter i registret i den här gruppen.

Den andra gruppen är framtagen för att matcha de patienter som svarar på behandling, det vill säga de patienter som befinner sig i det progressionsfria stadiet, "Grupp PFS". Det antas att dessa patienter motsvarar den patientgrupp som är minst sjuk i BCC registret, typ 1b enligt Glas klassificering. Man fann 19 536 patienter i registret i den här gruppen.

Det är av avgörande betydelse för den hälsoekonomiska analysen om det bedöms rimligt att de i BCC registret identifierade patienterna överensstämmer med de som avses att modelleras, det vill säga obehandlade respektive Erivedge-behandlade laBCC patienter.

Företaget antar att patienterna som befinner sig i PFS har en mortalitet som motsvarar den hos Grupp PFS i BCC registret för varje ålderskategori. Företaget hävdar att det är ett konservativt antagande såtillvida att patienter i modellen med responsgrad CR eller PR har lika hög mortalitet som patienter med SD, medan CR/PR patienterna egentligen borde ha en än lägre dödlighet i paritet med en frisk normalpopulation.

För patienter som progredierat antar företaget att mortaliteten motsvarar den som beskrivs som Grupp PD ovan. Patienter utan behandling hamnar som tidigare angivet direkt i modellens PD stadie och har således alltid en dödsrisk som Grupp PD.

Resultaten från Erivancestudien visar en tydlig skillnad i progressionsfri överlevnad beroende på om patienterna har utvärderats av oberoende granskare (IRF) eller av prövare (INV). Detta har i sin tur en påtaglig effekt på kostnadseffektiviteten såtillvida att INV genomgående bedömde utfallen som mer positiva än vad IRF gjorde. I det här fallet förefaller det rimligast att förlita sig på INVs bedömning av utfallsmåttet PFS. Det är sannolikt så att INVs bedömning är korrekt eftersom de i sin direktkontakt med patienten har lättare att undersöka utbredning och förändring av tumörerna än vad IRF har som bygger sin bedömning på fotografier av desamma.

Företaget använder livskvalitetsdata från en publicerad artikel.<sup>2</sup> I den har ett sample om hundra personer av den brittiska populationen fått bedöma vilken livskvalitet de skulle ha vid åtta<sup>3</sup> olika stadier av avancerad basalcancers. Mängden stadier beror på att responserna PR, SD och progress delas upp i olika typer med avseende på tumörernas storlek. Metoden som används för att skatta livskvaliteten är TTO där respondenter fått ta ställning till hypotetiska fall.

---

<sup>2</sup> Shingler et al. Utilities for advanced basal cell carcinoma. Journal of Medical Economics 2013;16(6):777-783.

<sup>3</sup> Samt ett stadie post-kirurgi som inte används i denna modell.

2016/2014

I modellen är det möjligt att på två olika sätt modellera hur stor andel av de progressionsfria patienterna som kommer att stå på behandling med Erivedge. Det ena sättet är att anta att patienter som fortsätter vara progressionsfria fortsätter att använda läkemedlet huvuddelen av tiden. Det alternativa sättet är att använda data från studien för hur länge patienterna stod på läkemedlet innan de avbröt och extrapolera detta in i framtiden. Med tiden uppstår en tämligen stor skillnad mellan andelen patienter som fortfarande är progressionsfria och andelen patienter som står på Erivedge.

Företaget argumenterar för att det inte är lämpligt att använda SPC dosen som en genomsnittsdos utan att den bör justeras med avseende på den faktiska läkemedelsförbrukningen i Erivance. För detta läkemedel förefaller det vara en rimlig utgångspunkt eftersom studieprotokollet tillät uppehåll i behandlingen på upp till fyra veckor och att det förefaller vara vanligt att patienter under vissa perioder tar kortare behandlingssuppehåll i syfte att hantera biverkningar. I Erivancestudien stod patienterna på läkemedlet 94 procent av tiden och företaget justerar läkemedelsåtgången i enlighet med det.

Om det antas en skillnad i mortalitet mellan behandlade och obehandlade patienter så blir inte överlevnadsvinsten placebokorrigerad eftersom samtliga obehandlade patienter redan från start antas ha progredierat. Om ingen mortalitetsskillnad antas så saknas ändock en placebokorrigerad avseende livskvalitet eftersom alla patienter utan behandling redan från start antas ha en livskvalitet som överensstämmer med progredierade patienter.

På grund av de begränsade data som finns från Erivance, samt svårigheten att belägga att representativa patienter identifierats i BCC registret, blir analysen påtagligt osäker.

TLVs utredning av materialet gör att vissa antaganden i kostnadseffektivitetsberäkningarna skiljer sig från företagets på ett flertal viktiga punkter. De antaganden som skiljer sig åt mellan TLVs grundscenario och företagets är följande:

- Det är inte tillräckligt säkert visat att Erivedge har en effekt på överlevnaden hos patientgruppen, eller att en eventuell överlevnadsvinst hos patientgruppen skulle stämma överens med den vinst som modelleras, varför TLVs beräkning utgår från samma mortalitetsrisk både med och utan behandling.
- Patienterna får Erivedge så länge de är progressionsfria.
- Frånvaron av placebojustering i modelleringen avseende responsgrader leder till att den relativa livskvalitetsförbättringen av Erivedgebehandling överskattas. Beräkningarna är inte korrigerade för detta.

I övrigt skiljer sig inte antagandena som ligger till grund för beräkningarna från företagets antaganden. Det innebär att övriga viktiga antaganden som ligger till grund för både företagets och TLV:s resultat bland annat inkluderar följande:

- Tid i PFS för Erivedgearmen extrapoleras med en log-normal fördelning.
- Den genomsnittliga nyttjandegraden av Erivedge är 94%.
- Övriga behandlingarkostnader är som framtagna utifrån register.

2016/2014

Med antagande om att behandling med Erivedge inte leder till någon överlevnadsvinst beräknas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår drygt 2 400 000 kronor. Med antagande om överlevnadsvinst enligt presenterade registerdata så blir kostnaden per QALY drygt 1 200 000 kronor. Båda skattningarna bygger på en viss relativ överskattning av livskvalitetsvinsten i den Erivedgebehandlade armen.

## 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.

TLV gör följande bedömning:

Indikationerna för Erivedge är behandling av vuxna patienter med symtomatiskt metastaserat basalcellscarcinom eller lokalt avancerat basalcellscarcinom som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning.

För dessa indikationer finns inga behandlingsalternativ. Det relevanta jämförelsealternativet till Erivedge är därför ingen behandling.

TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet.

För dessa indikationer finns inget behandlingsalternativ. De lokalt avancerade tumörerna sitter antingen så illa att de är inoperabla eller hos patienter där kirurgi är medicinskt kontraindicerat och strålning varit kontraindicerat eller utan effekt. Metastaserat BCC har ibland behandlats med strålning och cytostatika men denna behandling har gett dåligt resultat.

Klinisk nytta av behandling med Erivedge har visats för patienter med laBCC och för patienter med symtomatisk mBCC i en liten klinisk studie utankontrollgrupp. Data som visar effekt på överlevnad saknas.

TLV bedömer att det inte är tillräckligt starkt visat att patienterna som identifieras i registren korresponderar väl till de patientgrupper som de är tänkta att representera i den

2016/2014

hälsoekonomiska modellen, och att det därför inte är rimligt att anta att Erivedge medför den överlevnadsvinst som skattats utifrån registerdata.

TLV bedömer därmed att det inte är möjligt att med tillräckligt hög säkerhet dra de slutsatser som företaget gör avseende överlevnad utifrån det framtagna materialet, varför myndigheten i sin huvudbedömning utgår från att det inte är visat en överlevnadsvinst av läkemedlet. En följdproblematik av att det är svårt att säkerställa att rätt patienter är identifierade är att resursåtgången i de olika stadierna blir alltför osäker.

Med utgångspunkt i att en eventuell överlevnadsvinst av att behandla med Erivedge inte är tillräckligt starkt visad och därför bör bortses från resulterar beräkningarna i en kostnadseffektkvot om drygt 2 400 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. De totala inkrementella behandlingarkostnaderna beräknas uppgå till knappt 1,4 miljoner kronor, och behandlingens vinst beräknas uppgå till 0,55 kvalitetsjusterade levnadsår.

Det är värt att observera att kostnaden för ökad överlevnad, det vill säga skillnaden mellan produktion och konsumtion inte relaterad till behandlingen eller sjukdomen under den förlängda livslängden, inte ingår i ovanstående beräkningar. Som ett resultat av TLV:s pågående överväganden kring tillämpningen av den etiska plattformen gör TLV bedömningen att dessa kostnader inte bör ingå i beslutsunderlaget.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för Erivedge.

Mot bakgrund av ovanstående anser TLV att företaget inte med tillräcklig tillförlitlighet visat att behandling med Erivedge har de fördelar som företaget framhåller. TLV bedömer att kostnaden för patientnyttan av behandling med Erivedge är mycket hög. Erivedge bedöms därför inte vara en kostnadseffektiv behandling till nuvarande pris.

Vid en sammanvägd bedömning och med hänsyn tagen även till människovärdesprincipen finner TLV att företaget inte har visat att kostnaderna för Erivedge är rimliga ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan skall därför avslås.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, 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

2016/2014

överklagandet vidare till förvaltningsrätten 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: Generaldirektören Stefan Lundgren, Medicinske rådgivaren Stefan Back, Hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, Professorn Per Carlsson, Docenten Susanna Wallerstedt samt fd Landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Fredrik Nilsson samt juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Stefan Lundgren

Maria Storey