

SÖKANDE

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-02-05 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Stivarga	Filmdragerad tablett	40 mg	Burk, 84 (3 x 28) tabletter	190054	26 109,00	26 276,00

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Stivarga	Filmdragerad tablett	40 mg	Burk, 84 (3 x 28) tabletter	190054	26 109,00

UTREDNING I ÄRENDET

Gastrointestinala stromacellstumörer, GIST, är en ovanlig form av cancer som utgår från stödjevävnaden i mag-tarmkanalen och drabbar omkring 130 personer om året i Sverige. Tumören kan uppträda var som helst från matstrupe till ändtarm, men förekommer oftast i magsäcken och i tunntarmen.

GIST behandlas med kirurgi och läkemedel. Glivec (imatinib) används i första hand. Vid svikt på imatinib kan Sutent (sunitinib) användas. Alternativt kan också terapi med imatinib återinsättas, så kallad rechallenge.

Läkemedlet Stivarga (regorafenib) är indicerat för behandling av kolorektal cancer och GIST. Denna ansökan avser endast indikationen gällande GIST. Vid GIST är Stivarga tänkt att användas för behandling av vuxna patienter med tumörer som inte går att operera (icke resektabla) eller spridd sjukdom (metastaserad), då sjukdomen förvärrats trots tidigare behandling med imatinib eller sunitinib eller då patienten ej tolererat denna behandling. Enligt företaget är cirka 35 patienter i Sverige aktuella för behandling enligt denna indikation.

Den rekommenderade dosen av Stivarga är 160 mg (4 tabletter x 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.

I studien som låg till grund för marknadsgodkännande (GRID) visade Stivarga en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS), det vill säga att sjukdomen inte förvärras, jämfört med placebo. Ingen statistiskt säkerställd skillnad i total överlevnad (OS) noterades mellan grupperna, men det var en stor andel patienter som bytte från placebo till Stivarga. Hasardkvoter som justerats för sådant byte visade signifikant förbättring med Stivarga jämfört med placebo avseende OS. Företaget har också lämnat in en indirekt studie där Stivarga jämfördes med rechallenge med imatinib.

Enligt säkerhetsdata är trötthet, hand- och fotsyndrom (utslag och domning som drabbar handflator och fotsulor), högt blodtryck samt minskad aptit vanliga biverkningar av Stivarga. Allvarligare biverkningar är bland annat blödning och påverkan på levern.

Företaget har i ett underlag till TLV jämfört kostnader och effekter mellan de två alternativen att behandla eller inte behandla GIST med Stivarga efter imatinib och sunitinib. Vid detta scenario blir jämförelsealternativet följaktligen bästa möjliga omvårdnad.

Efter TLV:s förfrågan har företaget inkommit med ett underlag som ställer Stivarga mot en förnyad omgång med imatinib.

Som analysverktyg använder företaget en hälsoekonomisk modell bestående av de tre tillstånden progressionsfrihet, progression och död.

Vid den rekommenderade dosen är läkemedelskostnaden för Stivarga 26 300 kronor per 28-dagarscykel.

I den hälsoekonomiska modellen använder företaget den genomsnittliga dosen från GRID-studien, vilket innebär en kostnad om 23 000 kronor per 28-dagarscykel.

Företaget estimerar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 460 000 kronor för Stivarga jämfört med bästa möjliga omvårdnad och 450 000 kronor jämfört med imatinib rechallenge.

Resultatet är relativt okänsligt för gjorda antaganden i modellanalysen avseende statistisk extrapoleringsfunktion, storleken på övriga vårdkostnader än läkemedelskostnaden, nyttovikter och kostnader i samband med biverkningar samt kostnader för frånvaro från arbetet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

Enligt 11 § förmånslagen får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

En begränsning måste vara utformad så att den får genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedel till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

Enligt 13 § förmånslagen får en fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan eller av ett landsting. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

TLV gör följande bedömning.

Svårighetsgraden bedöms som mycket hög för de patienter med GIST som, enligt den godkända indikationen, är aktuella för behandling med Stivarga. Tillståndet är fortskridande (progredierade), saknar bot och den förväntade överlevnaden är kort. Behovet av Stivarga i behandlingsarsenalen är stort.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att bästa möjliga omvårdnad är ett relevant jämförelsealternativ. TLV gör även bedömningen att imatinib i en rechallenge-situation utgör ett relevant behandlingsalternativ.

I studien som låg till grund för marknadsgodkännande visades att behandling med Stivarga ledde till en signifikant förbättring av PFS jämfört med placebo. Hasardkvoter för total överlevnad som justerats för byte till Stivarga under studiens gång visade signifikant förbättring för Stivarga jämfört med placebo.

I den indirekta studien jämfördes Stivarga med rechallenge med imatinib, men TLV bedömer data som mycket osäkra. Det är generellt svårt att tolka resultat från indirekta jämförelser, eftersom det inte är säkert att de ingående studierna är jämförbara. I detta fall finns det vissa olikheter mellan de jämförda patientgrupperna och analysen bygger delvis på icke signifikanta skillnader.

I den europeiska godkännandemyndighetens (EMA) rapport om Stivarga beskrivs rechallenge med imatinib som en metod med marginell nytta. TLV anser att det förefaller rimligt att anta att effekten av rechallenge inte blir lika bra som första gången läkemedlet används, eftersom det bara är eventuella kvarvarande känsliga (det vill säga inte resistent) tumörkloner som kan påverkas. TLV bedömer därför att det är sannolikt att progression i högre utsträckning

senareläggs mer vid behandling med Stivarga jämfört med vid ytterligare en behandling med imatinib.

Skillnaden i överlevnad mellan Stivarga och placebo var, när data var ojusterat för byte till Stivarga under studiens gång, inte statistiskt signifikant i studien som låg till grund för marknadsgodkännande. Vid justering för byte var överlevnaden på gränsen till statistiskt signifikant med den data som bedömdes av EMA. I uppföljande data var skillnaden mellan behandlingsarmarna dock statistiskt signifikant med justering för byte.

Enligt en studie sponsrad av Bayer finns det ett samband mellan progressionsfri och total överlevnad inom GIST med en korrelationskoefficient på 0,91¹.

TLV bedömer mot bakgrund av det ovanstående att det är sannolikt att det finns en överlevnadsfördel med Stivarga jämfört med bästa möjliga omvårdnad.

Stivargamodellen avviker inte på något anmärkningsvärt sätt från vad som är brukligt vid modellering av cancersjukdomar. TLV:s bedömning är att kostnaden för behandling med Stivarga sannolikt är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger jämfört med bästa möjliga omvårdnad för patienter med GIST när tumörerna inte går att operera eller canceren har spritt sig. Jämfört med imatinib rechallenge är osäkerheten mycket större. Sannolikt är behandlingskostnaden Stivarga även rimlig i förhållande till nyttan jämfört med imatinib rechallenge.

Den största osäkerheten ligger i överlevnadsfördelen för Stivarga. TLV har i en beräkning lagt in antagandet att ökad överlevnad enbart är en följd av att progression senareläggs. Antagandet är alltså att överlevnaden efter progression är lika lång. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår stiger då till 740 000 kronor jämfört med bästa möjliga omvårdnad och 490 000 kronor jämfört med imatinib rechallenge. TLV ser detta som relevanta grundscenarion. TLV bedömer att kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som uppnås.

Det finns en risk för att patienter med kolorektal cancer kan komma att förskrivas Stivarga inom förmånssystemet, även om TLV begränsar subventionen till att endast gälla indikationen behandling av vuxna patienter med icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib.

Om företagets uppskattade försäljningsvolym överskrider i sådan utsträckning att det får anses tyda på att patienter med metastaserande kolorektal cancer felaktigt förskrivits Stivarga inom ramen för förmånssystemet kan TLV, med stöd av 13 § 1 st lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m, komma att vidta en prisjustering av Stivarga för att korrigera för felanvändningen. TLV har, enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. även möjlighet att ompröva frågan om Stivargas subventionsstatus.

¹ Özer-Stillman I et al *Meta-analysis for the association between overall survival and progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor* Clin Cancer Res 2015;21(2):295-302

2646/2015

Företaget har föreslagit att de ska utföra en registerstudie i syfte att undersöka fördelningen av försäljning inom förmånssystemet mellan de två indikationerna. TLV välkomnar detta. Med tanke på den hittillsvarande låga försäljningen av Stivarga utanför förmånen finner TLV dock inte anledning att ålägga företaget som ett villkor att utföra registerstudien utan TLV kommer istället att kontinuerligt följa försäljningen av Stivarga. En orimligt hög total försäljningssiffra för Stivarga får anses vara en tillräckligt tydlig indikation på en felaktig förskrivning.

Sammantaget anser TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och att Stivarga med nedan angivna begränsning och villkor enligt 11 § samma lag, ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

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.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Maria Storey