

Datum
2014-02-27Vår beteckning
3583/2013**SÖKANDE**Pfizer AB
Att: Pricing & Reimbursement,
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-02-28 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
XALKORI®	Kapsel, hård	250 mg	Blister, 60 kapslar	081305	43518,02	43685,00
XALKORI®	Kapsel, hård	200 mg	Blister, 60 kapslar	073313	34814,42	34981,50

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).

Villkor

Företaget ska senast den 1 april 2016 komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för Xalkori. Analysen ska baseras på hur patienter väljs ut för behandling och användningsmönstret för Xalkori i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
XALKORI®	Kapsel, hård	250 mg	Blisters, 60 kapslar	081305	43518,02
XALKORI®	Kapsel, hård	200 mg	Blisters, 60 kapslar	073313	34814,42

UTREDNING I ÄRENDET

Lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige men den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken. Lungcancer delas in i två huvudgrupper, icke småcellig respektive småcellig lungcancer. Icke småcellig lungcancer utgör cirka 80 procent av all lungcancer och småcellig lungcancer utgör cirka 15 procent. De vanligaste formerna av icke småcellig lungcancer är adenocarcinom och skivepitelcancer.

Lungcancer är en av de cancersjukdomar som har sämst prognos. Femårsöverlevnaden är cirka 12 procent bland män, och cirka 15 procent bland kvinnor. Ungefär hälften av alla som insjuknar i lungcancer är över 70 år, mindre än en procent är under 40 år.

Behandling av icke-småcellig lungcancer skiljer sig åt beroende på hur långt sjukdomen har utvecklats innan diagnos ställs. Grovt kan sjukdomen delas in i stadierna lokaliserad, lokalt avancerad och avancerad sjukdom. Vid lokaliserad sjukdom kan patienten opereras och i utvalda fall även erbjudas adjuvant (tilläggsbehandling) med cytostatika. Dessa patienter har den bästa prognosen. Vid lokalt avancerad sjukdom är det inte möjligt att operera bort tumören i sin helhet, utan patienten erbjuds istället onkologisk behandling som innefattar en kombination av strålning och cytostatika.

För lokal avancerad sjukdom utgår första linjens behandling från en cisplatinbaserad kemoterapi tillsammans med ett annat cytostatikum beroende på vilken typ av tumör det är.

Enligt svenska riktlinjer¹ rekommenderas antingen docetaxel eller pemetrexed för andra linjen behandling för lokal avancerad sjukdom där docetaxel är förstahandsval till patienter med skivepitelcancer, medan pemetrexed bör förbehållas patienter med adenocarcinom eller storcellig cancer.

Xalkori är indicerat för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).

¹ Läkemedelsboken 2014

ALK tillhör en familj proteiner som kallas receptortyrosinkinaser (RTK), som medverkar till tillväxten och spridningen av vissa cancerformer samt till utvecklingen av nya blodkärl som försörjer dessa. Den aktiva substansen i Xalkori, crizotinib, är en RTK-hämmare. Den verkar främst genom att blockera ALK-aktiviteten och minskar på så vis cancers tillväxt och spridning vid ALK-positiv NSCLC.

En korrekt och validerad ALK-analys krävs för att identifiera vilka patienter som ska behandlas med Xalkori.

Rekommenderad doseringsregim för Xalkori är 250 mg två gånger dagligen (500 mg per dygn), som tas kontinuerligt. Behandlingen ska pågå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Xalkori är behandling med pemetrexed. Enligt företaget anger de svenska riktlinjer som finns för behandling av lungcancer att pemetrexed är att föredra framför docetaxel vid icke-skivepitelcancer och ska användas i första hand i andra linjens behandling medan docetaxel ska användas i andra linjens behandling till patienter med skivepitelcancer

Xalkori har studerats i en fas III-studie, PROFILE 1007, där det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS). PFS definierades som tiden från datumet på randomiseringen fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS, overall survival) objektiv responsfrekvens (ORR), tumörrespons (TTR), responsens varaktighet (DR) och sjukdomskontroll (DCR).

Xalkori gav en statistiskt signifikant förbättring i PFS i jämförelse med kemoterapi (7,7 månader mot 3 månader). Hasardkvoten var 0,487 för Xalkori jämfört med kemoterapiarmen. I subgruppsanalysen av Xalkori mot pemetrexed var skillnaden i PFS 7,7 månader för Xalkori mot 4,2 månader i pemetrexed. Hasardkvoten var 0,59 mot pemetrexed.

OS mättes till 20,3 månader för patienter som fick Xalkori och 22,8 månader för patienter som fick kemoterapi. Hasardkvoten beräknades vara 1,02 och skillnaden var inte statistisk signifikant ($p=0,5394$). Sannolikheten för överlevnad vid 12 månader var 70 % för patienter som fick Xalkori och 72 % för patienter som fick kemoterapi. Analyserna av OS har inte justerats för den cross-over-effekt som uppstod då över 64 % av patienterna i kemoterapiarmen fick gå över till Xalkoribehandling efter verifierad sjukdomsprogression. En OS för pemetrexed har inte uppmätts i studien.

Analyser av de andra sekundära effektmåten ORR, TTR, DR och DCR visade samma trend som för det primära utfallsmåttet PFS. Den objektiva responsfrekvensen visade en signifikant förbättring för patienter med Xalkori med en ORR på 65 % jämfört med 20 % för kemoterapiarmen. En snabbare och mer hållbar respons observerades för patienter som fick Xalkori med en median TTR på 6 veckor och median DR på 36 veckor. Motsvarande siffra för kemoterapiarmen var för TTR 13 veckor och DR på 24 veckor.

Subgruppsanalyser av Xalkori jämfört med pemetrexed och docetaxel gav en bättre ORR för Xalkori 66 % jämfört med en ORR på 29 % för patienter som fick pemetrexed och 7 % för patienter som fick docetaxel.

Majoriteten av biverkningarna från fas III-studien var av mild grad (grad 1 och 2), såsom syn, yrsel och magproblem.

Andelen biverkningar av grad 3 och grad 4 var högre hos patienter som behandlades med Xalkori än med kemoterapi. Förhöjda levervärden var en biverkan som var väsentligt högre med Xalkori jämfört med pemetrexed och docetaxel. Denna biverkan har också observeras i de tidigare studierna.

Febril neutropeni förekom i högre grad i kemoterapiarmen än i Xalkoriarmen. Nästan alla patienter i kemoterapiarmen som fick febril neutropeni hade fått docetaxel. Endast 2 % av de patienter som behandlades med pemetrexed fick denna typ av biverkan, motsvarande 2 patienter. Det ska ställas till att det var 1 patient i Xalkoriarmen som fick febril neutropeni.

När det gäller behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar, så var förekomsten av dessa 11,6 % i Xalkoriarmen jämfört med 9,1 % hos patienterna som behandlades med pemetrexed och 20,8 % i gruppen som behandlades med docetaxel.

Företaget har bifogat en artikel om en studie från en klinik i Tyskland, där erfarenheterna från att systematiskt testa och behandla patienter med lungcancer redovisas².

I artikeln redovisas bland annat resultat för patienter som testats vara ALK-positiva. Av sammanlagt 44 patienter som var ALK-positiva hade 22 patienter avancerad NSCLC. 12 av dessa patienter behandlades med Xalkori och 10 med kemoterapi. Totala överlevnaden för patienter med ALK-positiv NSCLC behandlade med Xalkori var signifikant bättre jämfört med patienter i denna genetiskt definierade subgrupp som inte behandlades med Xalkori. Totala överlevnaden var i medeltal 23 månader för de patienter som fick Xalkori jämfört med 11 månader för de som fick kemoterapi. Hasardkvoten var 0,238. Det fanns inga skillnader i antalet tidigare behandlingar mellan grupperna. Företaget har inte kunnat klargöra hur stor andel av kemoterapiarmen som bestod av pemetrexed.

En annan analys gjordes med en retrospektiv studie³ med ALK-positiva patienter som deltog i en fas I studie, PROFILE 1001, med Xalkori, ALK-positiva patienter som inte behandlats med Xalkori samt en mer generell icke småcellig lungcancer population från några av de center som deltog i fas III studien, PROFILE 1007.

Överlevnaden hos de 30 ALK-positiva patienter som fick Xalkori i andra eller tredje linjen var signifikant längre än de 23 ALK-positiva patienter som behandlades enligt klinisk praxis

²Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP); Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 2013 Oct30;5(209):209ra153. doi: 10.1126/scitranslmed.3006802.

³ Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in advanced NSCLC harboring anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004–12.

med standardkemoterapi. Medianöverlevnaden var vid tidpunkten för analysen inte uppnådd för gruppen som fick Xalkori då många fortfarande levde i genomsnitt 14 månader, medan medianöverlevnaden i jämförelsegruppen var 6 månader. Ettårsöverlevnad var 70 % för ALK-positiva gruppen som fick Xalkori och 44 % för ALK-positiva gruppen som fick annan behandling (figur 5). Tvåårsöverlevnaden var 55 % för ALK-positiva gruppen med Xalkori mot 12 % för ALK-positiva gruppen som fick annan terapi. Hasardkvoten mellan dessa grupper var 0,36.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där Xalkori jämförs med pemetrexed. Patienterna behandlas med respektive läkemedel fram tills progression konstaterats. Det finns tre olika hälsotillstånd i modellen; före progression, efter progression och död. Varje tillstånd är associerat med olika livskvalitet och kostnader. Tidshorisonten är 6 år.

Företaget har utgått ifrån data av progressionsfri överlevnad och total överlevnad för 24 månader från fas III-studien PROFILE 1007 för modelleringen av dessa parametrar. Exponentialfunktioner togs fram utifrån Kaplan-Meier-skattning för Xalkoriarmen. För att beräkna progressionsfri och total överlevnad för jämförelsealternativet appliceras hasardkvoter utifrån resultatet i studien. För den progressionsfria överlevnaden bygger hasardkvoten på de patienter som fick pemetrexed. För total överlevnad bygger hasardkvoten på hela kemoterapiarmen i studien, vilket även innefattar patienter som fick docetaxel. På grund av den stora crossover som gjordes i studien (patienter från kemoterapiarmen bytte till Xalkori vid progression) har företaget justerat hasardkvoten för total överlevnad till 0,83 med metoden RPSFT (Rank-Preserving Structural Failure Time).

För överlevnaden efter 24 månader har företaget antagit att behandlingseffekten som uppvisas innan den perioden behålls men att effekten för överlevnaden är den samma i båda behandlingsarmar. I modellen kan dock även andra antaganden göras.

Kostnaden för läkemedlet under behandling har tagit hänsyn till kassation, dosreduktion samt uppehåll i behandlingen på grund av biverkningar. För Xalkori tillkommer kostnaden för att avgöra om patienter är lämpliga för behandling. Det antas att dessa hittas genom att ett IHC-test görs, och att i de fall ALK-positivitet indikeras görs ett FISH-test för att bekräfta detta. För pemetrexed så har det tagits hänsyn till de behandlingsspecifika kostnaderna som uppkommer genom den intravenösa administreringen. Kostnadsuppgifter har i stor utsträckning hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista. För vård i livets slutskede har kostnader beräknats utifrån material från Svenska palliativregistret.

Livskvalitetsvikter för patienterna före progression har tagits fram med EQ-5D-formulär i fas III-studien för båda behandlingsarmar. Företaget har justerat värdena för initiala skillnader mellan patienterna och för andra faktorer. Efter progression antas patienterna behandlas med bästa möjliga omvårdnad och palliativ vård. För detta tillstånd har företaget hämtat livskvalitetsvikten från en studie⁴ där 24 onkologer som behandlat patienter med lungcancer fick skatta livskvaliteten i hälsotillståndet.

⁴ Berthelot JM, Will BP, Evans WK et al. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer (Structured abstract). Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 1321-9.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat ett yttrande till TLV

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.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. 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.

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 gör följande bedömning.

Xalkori är ett läkemedel i tablettform för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC). Sjukdomens svårighetsgrad i förhållande till andra sjukdomar bedöms av TLV vara mycket hög.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Xalkori är pemetrexed. I EMAs utredningsrapport avseende Xalkori och i de svenska riktlinjer som finns för behandling av lungcancer anges att pemetrexed ska användas i första hand i andra linjens behandling vid NSCLC av adenocarcinom typ. Xalkori verkar nästan uteslutande i tumörer av adenocarcinom.

I den direkt jämförande studien mot pemetrexed ledde behandling med Xalkori till en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad (7,7 månader för Xalkori mot 4,2 månader för pemetrexed). Det fanns ingen skillnad i total överlevnad. Studiedesignen tillät att patienter som progredierat fick möjlighet att byta till behandling med Xalkori. Detta gör att den totala överlevnaden inte direkt kan utläsas från studien. Företaget har därför använt en

statistisk metod (RPSFT) för att skatta vad skillnaden i total överlevnad hade varit om crossover inte hade skett. Företaget beräknar den genomsnittliga skillnaden till 2,4 månader.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som jämför Xalkori med pemetrexed utifrån data från fas III-studien. En svaghet i modellen är att den modellerade totalöverlevnaden bygger på skillnaden mellan Xalkori och en kemoterapiarm, där vissa patienter fick pemetrexed, och andra fick docetaxel. Det råder också viss osäkerhet avseende livskvaliteten för patienter som progredierat i sin sjukdom och som behandlas med bästa möjliga omvårdnad. Hur dessa osäkerheter påverkar kostnadseffektiviteten har undersökts i känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyserna visar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår påverkas av vissa alternativa antaganden om hasardkvoten för total överlevnad samt livskvaliteten efter progression. Det finns således en stor osäkerhet kring hur det faktiska utfallet kommer att bli vid behandling med Xalkori i klinisk vardag.

TLV:s bedömning utifrån nuvarande tillgängliga dokumentation är att behandling med Xalkori innebär en kostnad per QALY på cirka 900 000 kronor. Detta får anses vara en hög kostnad. Med hänsyn tagen till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad kan dock en så hög kostnad per QALY anses vara rimlig.

Xalkori godkändes av EMA för användning trots att fas III-studierna vid tidpunkten för godkännandet ännu inte färdigställts. Det villkorliga godkännandet beviljades, trots osäkerheter i det kliniska underlaget, bland annat mot bakgrund av det stora medicinska behov som föreligger i den patientgrupp som Xalkori är avsett för.

Synen på behovet av nya behandlingsalternativ för aktuell patientgrupp delas av TLV. Osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för behandling med Xalkori bedöms emellertid vara så stor att ett beslut om bifall måste förenas med villkor att komma in med ytterligare dokumentation som säkerställer att användningen av Xalkori förblir kostnadseffektiv till nuvarande pris. Dokumentationen ska bestå av en uppdaterad hälsoekonomisk analys för behandling med Xalkori. Analysen ska baseras på hur patienter väljs ut för behandling och användningsmönstret för Xalkori i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

Det pågår för närvarande studier, där Xalkori används i första linjens behandling för avancerad lungcancer. Kostnadseffektiviteten för en sådan användning har inte utretts av TLV. Därför förenas beslutet om subvention även med en begränsning till nuvarande indikation, d.v.s. till behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet. Beslutet ska förenas med ett marknadsföringsvillkor.

Vid en sammantagen bedömning finner TLV att kostnaden för Xalkori framstår som rimlig och att förutsättningarna enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är sålunda uppfyllda med ovan angivna begränsning och villkor. Ansökan ska därför bifallas.

För det fall förutsättningarna för detta beslut ändras, kan TLV komma att ompröva sitt beslut.

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. TLV sänder överklagandet vidare 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), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Wing Cheng. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson, och juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Wing Cheng