

## SÖKANDE

Swedish Orphan Biovitrum AB

-

112 76 Stockholm

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-11-21 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cometriq	Kapsel, hård	20 mg + 80 mg	Bliester, 84 x 20 mg kapslar + 28 x 80 mg kapslar (140 mg dos)	432953	48 916,00	49 083,00

### *Begränsningar*

Subventioneras för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoideacancer.

### *Villkor*

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

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cometriq	Kapsel, hård	20 mg + 80 mg	Blister, 84 x 20 mg kapslar + 28 x 80 mg kapslar (140 mg dos)	43 2953	48 916,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Cabozantinib är en receptor-tyrosinkinashämmare och är den aktiva substansen i läkemedlet Cometriq, vilket är klassificerat som säräkemedel.

Cabozantinib blockerar aktiviteten hos ett enzym som benämns tyrosinkinasa. Detta enzym finns i vissa receptorer, som VEGF-, MET- och RET receptorer, ovanpå cellernas yta, däribland cancerceller, där de aktiverar många olika processer såsom celledelning och tillväxt av nya blodkärl för att försörja canceren. Cometriq hjälper till att begränsa cancerens tillväxt och spridning genom att blockera dessa receptorers aktivitet i cancercellerna.

Cometriq är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET- (Rearranged during Transfection) mutationsnegativ eller där status inte är känt ska man, enligt indikationen för Cometriq, beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre.

Den rekommenderade doseringen av Cometriq är 140 mg dagligen. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen gällande behandling av tyreoidcancer.

Enligt Nationellt Vårdprogram för sköldkörtelcancer 2013 nämns följande behandling till patienter med icke resektabel eller påvisade fjärrmetastaser/inoperabel modullär tyreoidcancer:

- Tyrosinkinashämmare bör övervägas (evidensgrad B). Särskilt intresse knyts till tyrosinkinashämmare med hög affinitet till RET.
- Extern strålbehandling vid icke radikal kirurgi eller icke resektabel tumör. Erfarenheter av denna är baserade på små retrospektiva studier (evidensgrad C).
- Cytostatika kan prövas som palliativ behandling i vissa situationer vid högproliferativ medullär tyreoidcancer (evidensgrad C).

Ur ett medicinskt perspektiv är behandling med vandetanib det mest relevanta jämförelsealternativet till cabozantinib. Vandetanib ingår emellertid inte i förmånerna. Det pris som vandetanib säljs för i vården är på grund av det okänt för TLV.

Effekt och säkerhet för cabozantinib har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie, benämnd EXAM, hos patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande medullär tyreoideacancer och dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression inom 14 månader före inträdet i studien. I studien inkluderades 330 patienter som initialt fick Cometriq (cabozantinib) 140 mg en gång dagligen eller placebo.

Resultaten visar att mediandurationen för progressionfri överlevnad, dvs. den tid som patienten lever innan sjukdomen förvärras, var 11,2 månader för patienter som behandlades med cabozantinib jämfört med 4,0 månader för patienter som fick placebo.

Det finns en trend till förlängd totalöverlevnad för cabozantinib jämfört mot placebo. Stratifierad HR (95% KI) 0,83 (0,60–1,14); median 26,0 månader cabozantinib jämfört med 20,3 månader för placebo. Företaget ska till EMA bland annat redovisa en mogen analys för totalöverlevnad senast 30 april 2015.

Företaget har i sin hälsoekonomiska analys utgått från en Markovmodell med tre stadier; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter börjar i det progressionsfria stadiet. Cykellängden har anpassats för att motsvara det kortaste intervallet för bedömning av en tumör, samt längden på behandlingscyklerna i de kliniska studierna. I enighet med Markovmodellering möter samtliga patienter i givet hälsostadie samma sannolikhet för att förflyttas till annat hälsostadie. Den ekonomiska analysen baseras på progression och risk för biverkningar från den kliniska studien (EXAM). Alla kostnader och effekter har diskonterats med 3%. Företaget har utöver detta antagit ett sjukvårdsperspektiv för att inte inkludera kostnaden för ökad överlevnad.

Vidare har företaget räknat på att patienterna i modellen har dosreducerat sin behandling i motsvarande utsträckning som patienterna i den kliniska studien. Detta medför en lägre kostnad per QALY än om företaget istället räknat på full dosering då läkemedelskostnaderna är en av de parametrar som främst driver modellen. Progression är den andra parametern som har stor inverkan på resultatet. Företaget inkluderar även kostnader för monitorering, biverkningar och övriga sjukdomsrelaterade sjukvårdskostnader.

Företagets analys resulterar i en kostnad per QALY på ca 650 000 kronor.

I en alternativ analys har TLV analyserat kostnaden per QALY utifrån läkemedelskostnader för full dosering enligt rekommendationen i produktresumén. Därtill har TLV även lagt till kostnader för sjukvårdsresurs vid provtagning samt korrigerat ner tidshorisonten för analysen för att motsvara klinisk relevant tidshorisont. TLV:s grundanalys resulterar i en kostnad per QALY på ca 975 000 kronor.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Cometriq är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

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.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. En begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet 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.

TLV gör följande bedömning.

Cabozantinib är den aktiva substansen i läkemedlet Cometriq. Cometriq är klassificerat som sär läkemedel och används för att behandla medullär sköldkörtelcancer. Sjukdomen är en ovanlig cancer i sköldkörteln som inte kan tas bort med kirurgi eller som har spridit sig till andra delar av kroppen.

TLV anser att ur ett medicinskt perspektiv är vandetanib det mest relevanta jämförelsealternativet till Cometriq. Vandetanib ingår dock inte i förmånerna. Det pris som vandetanib säljs för i vården är för TLV okänt. TLV anser därför att bästa möjliga omvårdnad är det relevanta jämförelsealternativet.

Behandling med cabozantinib har jämförts mot placebo i en randomiserad och dubbelblind studie. Hos patienter med progressiv sjukdom gav behandling med cabozantinib en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad på 11,2 månader i median mot 4,0 månader för placebogruppern.

TLV bedömer att det antagande rörande dosjustering som företaget gjort i sin hälsoekonomiska analys är osäker med hänsyn till utformningen i den kliniska studien. Därtill saknas information om hur justering görs för de patienter som progredierar och hur detta påverkar det potentiella svinn som då uppstår. I TLV:s alternativa analys görs ingen dosreducering hos patienterna under hela tidshorisonten. Detta bedöms dock vara ett konservativt antagande utifrån faktisk läkemedelsanvändning där någon form av dosjustering ändå är rimligt att anta. TLV har i sin analys även gjort justeringar rörande tidshorisont samt tillägg av resursanvändning, vilket saknas i företagets grundanalys.

TLV bedömer utifrån dessa justeringar att kostnaden per QALY är 975 000 kronor för hela patientpopulationen. Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är dock hög. Detta främst på grund av att överförbarheten till svensk klinisk praxis är osäker då det är väldigt få patienter som är aktuella för behandling med Cometriq och någon uttalad behandlingsrekommendation därför inte finns att tillgå. Då TLV:s analyser vilar på konservativa antaganden ifråga om både läkemedelskostnader och dosjustering är det rimligt att anta att kostnaden per QALY åtminstone inte är underskattad.

Mot bakgrund av de höga kostnaderna och för att motverka risken för indikationsglidning ska subventionen begränsas till gällande indikationen. Cometriq bör således endast subventioneras för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

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.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Cometriq med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor.

## 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. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt samt fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Gunilla Eriksson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sofie Larsson samt juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Gunilla Eriksson