

SÖKANDE

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning från och med 2015-02-03 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tyverb	Filmdragerad tablett	250 mg	Burk, 70 tabletter	384211	11512,00	11679,00

Begränsningar

Subventioneras endast i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Tyverb	Filmdragerad tablett	250 mg	Burk, 70 tabletter	384211	11512,00

UTREDNING I ÄRENDET

Medicinskt underlag

Tyverb innehåller den aktiva substansen lapatinib och används vid metastaserad HER-2 positiv bröstcancer. Läkemedlet godkändes 2008 i kombination med kapecitabin. Under 2010 fick Tyverb en utökad indikation, i kombination med aromatashämmare, och 2013 godkändes även Tyverb i kombinationsbehandling tillsammans med trastuzumab (Herceptin). Den här ansökan gäller kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi.

Lapatinib är en tyrosinkinashämmare och hämmar både epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och human epidermal tillväxtfaktorreceptor typ 2 (HER2).

Socialstyrelsen anger i sina riktlinjer rörande bröst-, prosta-, tjocktarms- och ändtarmscancervård från år 2014 att för personer med obotlig bröstcancer är syftet med en läkemedelsbehandling att kontrollera sjukdomsförloppet så länge som möjligt. Enligt riktlinjerna bör cytostatika och trastuzumab erbjudas i första linjens palliativa behandling till patienter med fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer. Även pertuzumab (Perjeta) kan erbjudas i första linjen, som tillägg till docetaxel och trastuzumab.

Vid HER2-positiv, metastaserad bröstcancer som har progredierat efter första linjens behandling rekommenderas behandling med T-DM1 (Kadcyla), ett konjugat av en antikropp (trastuzumab) och ett cytostatikum (DM1) med rekommendationsgrad 7. Palliativ behandling med kemoterapi och trastuzumab, i andra linjen, har rekommendationsgrad 8. Likaså har palliativ behandling, i andra linjen, med trastuzumab och lapatinib (den kombination som ansökan gäller) rekommendationsgrad 8.

Socialstyrelsens rekommendationer sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Socialstyrelsens rekommendationer 2014 för behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer.

Behandlingssteg	Rekommenderad behandling (rekommendationsgrad)
Första linjen	Trastuzumab och cytostatika (4) Trastuzumab, docetaxel med tillägg av pertuzumab (6)
Andra linjen	T-DM1 (7) Trastuzumab och cytostatika (8) Trastuzumab och lapatinib (8)

Enligt företaget är bästa understödjande behandling det mest relevanta jämförelsealternativet. Som motivering anger de att patientgruppen befinner sig i ett allvarligt och svårbehandlat tillstånd där vården redan är palliativ. Vidare har dessa patienter redan progredierat, trots tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi, och alla övriga behandlingsalternativ är uttömda. Enligt företaget kommer alltså Tyverb (lapatinib), i kombination med trastuzumab, i sista linjen för denna patientgrupp.

TLV har noterat att Socialstyrelsens riktlinjer placerar kombinationen lapatinib i kombination med trastuzumab i andra linjen för behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer, där även alternativ som T-DM1 (Kadcyla) och fortsatt behandling med trastuzumab och cytostatika rekommenderas. TLV har också noterat att Socialstyrelsens rekommendationer gäller patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer generellt utan att ta hänsyn till de med både HER2-positiv och HR (hormonreceptor)-negativ metastaserad bröstcancer.

TLV har därför anlitat en expert och frågat hur behandling av patienter med HER2-positiv, HR-negativ, metastaserande bröstcancer ser ut i klinisk praxis. Enligt experten behandlas dessa patienter med trastuzumab och pertuzumab i kombination med cytostatika i första linjen, i andra linjen med T-DM1 (Kadcyla) och med kombinationen lapatinib (Tyverb) och trastuzumab i tredje linjen. Om patienten är i gott skick kan cytostatika läggas till kombinationen av lapatinib och trastuzumab i tredje linjen.

Kombinationen lapatinib och trastuzumab har i den randomiserade och öppna studien EGF104900 utvärderats mot lapatinib i monoterapi hos patienter som progredierat trots tidigare behandling med trastuzumab och kemoterapi. Som monoterapi är lapatinib inte godkänt för behandling av HER2-positiv metastaserande bröstcancer. På grund av detta är studiens kontrollarm inte helt optimal.

Företaget menar att vid tidpunkten för studiens design (2005) fanns det ingen tillgänglig standardbehandling för dessa patienter. Dessutom hade lapatinib i monoterapi tidigare visats ha effekt hos patienter med HER2-positiv avancerad bröstcancer som hade progredierat efter behandling med trastuzumab.^{1,2} Vid tidpunkten för studiens design antogs därför lapatinib i

¹ Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, *et al.*, "Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens," *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):1026-31.

monoterapi vara relevant som kontrollarm. Även i utredningsprotokollet påpekar EMA att så var fallet.

Kombinationsbehandlingen visade signifikant bättre totalöverlevnad hos patienterna med hormonreceptor (HR) -negativ status. För de HR-negativa patienterna var mediantiden för total överlevnad 8,9 (6,7–11,8) månader och 17,2 (13,9–19,2) månader för monoterapiarmen respektive kombinationsterapiarmen och statistiskt signifikant till fördel för kombinationsterapiarmen, HR=0,62 (95 % KI 0,42–0,90).

En numerisk, men inte statistiskt signifikant, fördel sågs med kombinationen lapatinib + trastuzumab jämfört med lapatinib i monoterapi även i det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS). För HR-negativa patienter var mediantiden för bedömd PFS 8,2 (7,4–9,3) veckor och 15,4 (8,4–16,9) veckor för monoterapiarmen respektive kombinationsterapiarmen HR=0,73 (95 % KI 0,52–1,03).

Oönskade händelser drabbade i princip alla patienter, 94 procent i kombinationsterapiarmen och 90 procent i monoterapiarmen. Den största skillnaden mellan behandlingsarmarna var frekvensen av diarré vilket förekom hos 62 procent i kombinationsarmen och 48 procent i monoterapiarmen.

Hälsoekonomisk modell

Den hälsoekonomiska modellen är en AUC-modell (Area under kurvan). Två parametriska funktioner skattas. Den ena avser total överlevnad och den andra progressionsfri överlevnad. Modellen har en tidshorisont på sex år.

Klinisk effekt

Den pivotala studien EGF104900 är utgångspunkten för uppskattningen av effekten av Tyverb.

Eftersom ingen placeboarm fanns i den studien antar företaget att det relevanta jämförelsealternativet "ingen behandling" är ekvivalent med Tyverb i monoterapi. Det finns stöd för att det är ett konservativt antagande. Tyverb i monoterapi har sannolikt bättre effekt än "bästa understödjande behandling".

Då studien är för kort för att överblicka konsekvenserna under en patients livstid extrapoleras patienternas progressionsfria och totala överlevnad. Existerande data används för att skatta en parametrisk funktion som följer kurvans utveckling för den tid som det finns data för. Värden för tiden efter det finns data för uppskattas med hjälp av funktionens parametervärden.

Eftersom det inte var någon skillnad mellan hasardkvoterna för progression för patienter med HR+ och HR- och inte heller någon numerisk skillnad i punktskattning använder

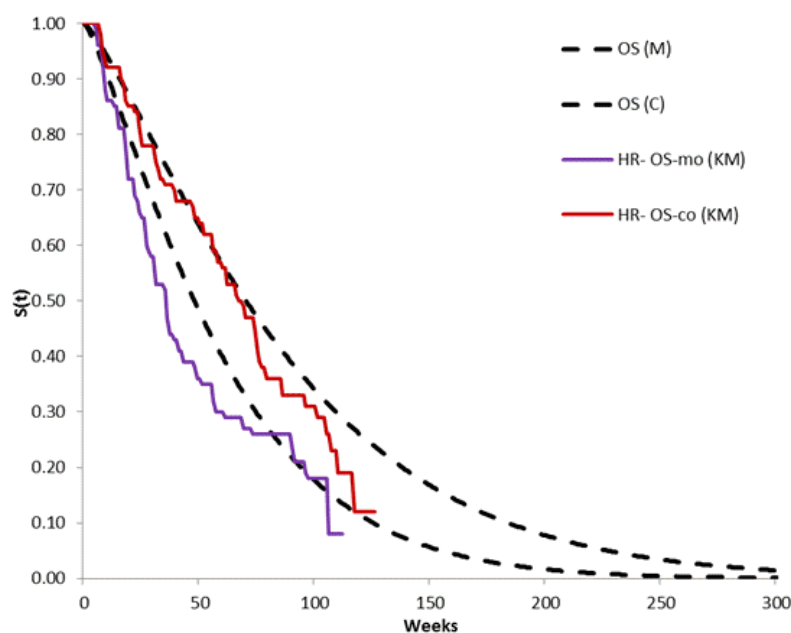
² Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, *et al.*, "A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer," *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1068-74.

företaget progressionsdata avseende hela patientpopulationen. Under studien progredierade nästan alla patienterna. Extrapolering blir därför ingen viktig faktor vad gäller progressionsfri överlevnad. I figuren nedan visas extrapoleringen av progressionsfri överlevnad.

Den log-logistiska funktionen stämde bäst med data enligt Akaikes informationskriterium (AIC) och Bayes informationskriterium (BIC). Den modellerade progressionen är något högre än Kaplan-Meier-data i kombinationsbehandlingsarmen.

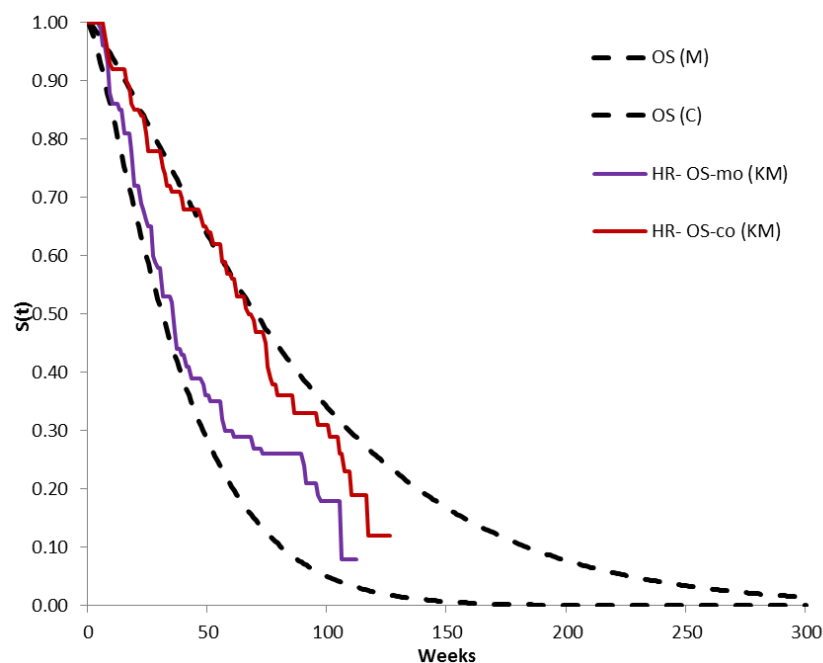
Valet av extrapoleringsfunktion för total överlevnad utgår inte från AIC eller BIC. Företaget anser att Weibullfördelningen är lämpligast, eftersom funktionerna med bättre AIC och BIC implicerar en orealistiskt lång överlevnad. I figur 1 framgår den visade och den modellerade totala överlevnaden.

Figur 1. Extrapolering av total överlevnad för patienter, HR-, med Tyverb och trastuzumab (kombinationsbehandling) eller enbart Tyverb (monoterapi)



I företagets modellering är justering gjord för att patienter som progredierade på monoterapi fick byta till kombinationsterapi. De har använt en etablerad metod; rank preserving structural failure time model (RPFST). Antagandet som görs är att den relativa överlevnadseffekten är den samma efter att patienter som inledningsvis hade monoterapi har progredierat som före de progredierade. Med korrigeringen får de modellerade kurvorna nedanstående utseende (figur 2).

Figur 2. Extrapolering av total överlevnad för patienter, HR-, med Tyverb och trastuzumab (kombinationsbehandling) eller enbart Tyverb (monoterapi) med korrigering för cross-over



Eftersom korrigering är gjord för cross-over hamnar den modellerade kurvan i monoterapiarmen nedanför Kaplan-Meier-kurvan. Det betyder att överlevnaden i monoterapiarmen antas vara lägre i verkligheten än i studien.

De biverkningar som modellen tar hänsyn till är diarré, illamående, hudutslag, trötthet, kräkningar och akne.

Företaget använder sig endast av en källa för hälsorelaterad livskvalitet³. I den generella befolkningen tillfrågades 100 personer genom metoden standard gamble om den hälsorelaterade livskvaliteten för stabil metastaserad bröstcancer, sjukdomsprogression, behandlingssvar samt de viktigaste biverkningarna.

För en patient som är 51 år är nyttovikten 0,773 för en patient som inte har progredierat. I samband med progrediering minskar den hälsorelaterade livskvaliteten med 0,253 enheter.

Kostnader och resursutnyttjande

Det ansökta priset för Tyverb motsvarar en månatlig kostnad om 20 300 kronor. Därtill kommer kostnaden för trastuzumab. Totalt blir läkemedelskostnaden ca 50 000 kronor per månad fram till progression.

³ Lloyd A et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006;95:683-690

I den hälsoekonomiska modellen antar företaget att det inte förekommer något svinn med Tyverb, men att vid varje administrering av trastuzumab avrundas dosen uppåt så att hela flaskor förbrukas.

Utöver läkemedelskostnaden tillkommer en administreringskostnad för trastuzumab. Den första intravenösa infusionen antas kosta 4865 kronor medan de fortsättningsvis antas kosta 3123 kronor⁴. Företaget antar i huvudsak att kostnaderna för sjukvården därutöver sker i samma omfattning och till lika hög kostnad oberoende av vilken behandling patienten får. I samband med progression antar företaget dock att vårdbehovet ökar.

Resultat i den hälsoekonomiska modellen

Enligt företagets hälsoekonomiska modell leder kombinationsbehandling med Tyverb och trastuzumab till längre överlevnad, fler kvalitetsjusterade levnadsår men högre kostnader än bästa understödande behandling. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår beräknar de till 678 000 kronor.

Företaget har gjort många känslighetsanalyser. Kostnaden per qaly ökar ganska mycket om ingen justering av extrapoleringen av överlevnaden görs för att patienter i monoterapiarmen tilläts byta behandling vid progression. Utan antagande om cross-over är, enligt modellen, kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår över 1 000 000 kronor.

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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i

⁴ Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2014
Socialstyrelsen. Hälsoekonomiskt underlag – Nationella riktlinjer för bröstcancer 2014

läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

Metastaserande bröstcancer som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi bedöms ha hög svårighetsgrad.

Av expertens svar i ärendet framkommer att kombinationen lapatinib och trastuzumab används i tredje linjen i klinisk praxis. Eventuellt kan ett cytostatikum läggas till om patienten är i tillräckligt gott skick. TLV håller därför med företaget om att bästa understödjande behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet.

I den kliniska studien EGF104900 har kombinationsbehandling med lapatinib och trastuzumab visat en statistiskt signifikant och kliniskt relevant fördel avseende total överlevnad jämfört med lapatinib i monoterapi. På grund av den öppna studiedesignen samt att totalöverlevnad var ett sekundärt effektmått bedöms osäkerheten i effektbedömningen som måttlig.

Den kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår som företaget har beräknat bedömer TLV som trovärdig.

Progressionsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant skild mellan behandlingsarmarna i den pivotala studien. Vid en justering av det så att behandlingseffekten rensas påverkas kostnadseffektiviteten i relativt liten utsträckning.

Den modellerade överlevnaden tenderar att överdriva överlevnaden för båda armarna under olika perioder. För kombinationsarmen överdrivs överlevnaden i synnerhet i slutet av intrapoleringsperioden. Möjligen skulle det kunna tala för att även extrapoleringsperioden är överdriven. Det går i viss mån att undersöka hur det påverkar kostnadseffektiviteten genom att korta modellens tidsperiod. Även om tidsperspektivet förkortas ner till knappt 3 år påverkas inte kostnadseffektiviteten i någon stor omfattning.

Det är rimligt att statistiskt justera för att patienterna tilläts byta behandling. Det är dessutom mycket viktigt att ha i åtanke att effektdata för bästa understödjande behandling är hämtad från en behandlingsarm som innehåller Tyverb i monoterapi. Effekten av Tyverb och trastuzumab är därmed sannolikt konservativt skattad.

Av ovanstående bedömer TLV att Tyverb ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsning:

Subventioneras endast i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi.

För att bidra till att begränsningen får genomslag ska företaget i all marknadsföring och annan information tydligt informera om denna.

En kostnad på 678 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår bedöms som rimlig med hänsyn tagen till tillståndets svårighetsgrad.

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 Tyverb med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående 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 hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit den medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även deltagit den medicinska utredaren Anna Lampa.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård