

SÖKANDE

AstraZeneca AB
Legal Department
151 85 Södertälje

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-09-24 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Faslodex®	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	250 mg	Förfylld spruta, 2 st (2 x 5 ml)	099215	5600,00	5758,25

Begränsning

Subventioneras endast för behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen.

Villkor

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

ANSÖKAN

AstraZeneca AB (företaget) har ansökt om att Faslodex, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs, i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor men prognosen är bättre än för många andra cancersjukdomar. Trots det så är antalet dödsfall i bröstcancer i Sverige mellan 1 400 och 1 500 per år.

Upp till 80–85 % av alla diagnostiserade fall av bröstcancer innehåller östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörcellerna och stimulera dessa till celledelning vilket leder till tumörtillväxt. Många av patienterna har även progesteronreceptorer (PgR). Tumörceller med ER och/eller PgR svarar på behandling med endokrina läkemedel såsom aromatashämmare och tamoxifen.

Faslodex innehåller den aktiva substansen fulvestrant. Faslodex används för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer hos kvinnor efter klimakteriet, då canceren är östrogenreceptorpositiv. Faslodex används vid återfall av sjukdomen under eller efter behandling med ett antiöstrogen (exempelvis tamoxifen) eller när sjukdomen har förvärrats under behandling med ett antiöstrogen.

Rekommenderad dos är 500 mg en gång per månad, med en extra dos på 500 mg två veckor efter den initiala dosen. Faslodex administreras som två efter varandra följande 5 ml injektioner långsamt intramuskulärt, en i vardera skinkan.

Enligt aktuella behandlingsrekommendationer är förstahandsvalet vid första återfall av en verifierat endokrint känslig bröstcancer hos kvinnor som passerat klimakteriet i allmänhet en aromatashämmare. För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: tamoxifen, aromatashämmare (anastrozol, letrozol, exemestan), fulvestrant samt gestagener.

I en fas III-studie visade Faslodex 500 mg statistiskt signifikant längre progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med Faslodex 250 mg i totalpopulationen samt i den grupp av patienter som tidigare behandlats med antiöstrogen. Ingen statistiskt signifikant skillnad observerades för total överlevnad.

En nätverksmetaanalys visar numerära effektfördelar för Faslodex 500 mg jämfört med aromatashämmare i den population som omfattas av läkemedlets godkända indikation. I utredningsprotokollet från EMA som publicerades 2004 för Faslodex 250 mg konkluderas att effekten av Faslodex 250 mg i alla fall inte är sämre än anastrozol.

Företaget jämför Faslodex mot anastrozol och letrozol (aromatashämmare) och presenterar en hälsoekonomisk analys i form av en Markovmodell.

Behandlingskostnaden för Faslodex är ca 6 000 kr per månad. Aromatashämmare är tabletter och har även generisk konkurrens varför priset för dessa läkemedel varierar.

Behandlingskostnaden per månad är betydligt lägre för jämförelsealternativen än för Faslodex.

Det grundscenario som företaget presenterar innebär att behandling med Faslodex har en relativ effekt på den totala överlevnaden på ca 0,7 år, alltså ca 8,4 månaders bättre överlevnad än om man exempelvis behandlar med letrozol. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Faslodex uppskattar företaget till 320 000 kr i jämförelse med anastrozol och letrozol.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att värden ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till värden samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning.

För de patienter som omfattas av indikationen finns ingen botande behandling. Målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. TLV bedömer att svårighetsgraden av sjukdomen är mycket hög.

Behandlingen vid den aktuella indikationen är individuell och beror på flera olika faktorer. TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är aromatashämmarna anastrozol och letrozol. Enligt indikationen ska Faslodex användas när antiöstrogen (såsom tamoxifen)

inte längre fungerar. TLV:s uppfattning är att behandling med aromatashämmarna Arimidex (anastrozol), Femar (letrozol) och eventuellt Aromasin (exemestan) vanligtvis används i denna situation medan gestagenen megestrol används i senare linjer.

Den direkta jämförelsen i fas III-studien visade statistiskt signifikant bättre effekt för Faslodex 500 mg jämfört med Faslodex 250 mg avseende progressionsfri överlevnad i den patientpopulation som indikationen innefattar. Det är svårt att dra slutsatser om effektskillnader jämfört med aromatashämmare utifrån den insända dokumentationen. Detta beror bland annat på osäkerheter i den indirekt jämförande nätverksmetaanalysen.

Vid beaktande av att effekten av Faslodex 250 mg enligt EMA:s konklusion inte visats vara sämre än effekten av anastrozol, att de tre aktuella aromatashämmarna anses vara jämförbara samt att en effektfördel för styrkan 500 mg är visad i den population av patienter som tidigare behandlats med antiöstrogen, anser TLV att det är rimligt att anta att det finns en positiv effektskillnad mellan Faslodex 500 mg och aromatashämmare.

Eftersom effektskillnaden visades i post-AO-populationen bedömer TLV att subventionen ska begränsas till indikationen.

TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet kring den relativa effekten vilket grundar sig i den nätverksmetaanalys som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen. TLV anser att det inte finns stöd för att den totala överlevnaden i modellen återspeglar faktisk överlevnad. På grund av osäkerheten i den relativa effekten i total överlevnad, presenterar TLV inget punkttestimat som grundscenario utan visar endast en mycket konservativ känslighetsanalys beträffande tidshorisont för beräkningen av kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

I TLV:s känslighetsanalys har tidshorisonten förkortats från 40 år (livstidsperspektiv) till 2 år. Detta innebär bland annat att den relativa effekten i total överlevnad minskar med 86 procent (till ca 0,1 år) mellan Faslodex och aromatashämmarna. Anledningen varför TLV valt en tidshorisont på specifikt 2 år grundas inte i någon klinisk data utan visar hur kostnaden per QALY förändras om man antar en kraftigt minskning av den relativa effekten i total överlevnad.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i den konservativa känslighetsanalysen är ungefär 800 000 kr.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundprincip i sjukvården. Principen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården. TLV bedömer att det sjukdomstillstånd som inkluderas i indikationen för Faslodex har en mycket hög svårighetsgrad.

Trots osäkerheten i relativ effekt och svårigheten att räkna fram en korrekt punktskattning anser TLV att kostnaden per QALY är acceptabel i förhållande till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de

begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/ överläkaren Susanna Wallerstedt samt fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit den medicinska utredaren Gunilla Eriksson. I handläggningen har även deltagit den medicinska utredaren Maria Storey, hälsoekonomen Madeleine Jacobi samt juristen Martin Söderstam.

Stefan Lundgren

Gunilla Eriksson

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.