

Datum  
2018-04-20Vår beteckning  
67/2018**SÖKANDE**Roche AB  
Box 47327  
100 74 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-04-21 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn     | Form         | Styrka | Förp.                            | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------|--------------|--------|----------------------------------|--------|-----------|-----------|
| Alecensa | Kapsel, hård | 150 mg | Blister, 224<br>(4 x 56) kapslar | 474675 | 46676,20  | 47655,97  |
| Alecensa | Kapsel, hård | 150 mg | Burk, 240<br>kapslar             | 594016 | 50011,20  | 51057,45  |

## ANSÖKAN

Roche AB har ansökt om att läkemedlet Alecensa ska ingå i läkemedelsförmånerna, även för första linjens behandling, i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Alecensa (alectinib) godkändes i den centrala proceduren av European Medicines Agency (EMA) i februari 2017 för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. I december 2017 utökades Alecensas indikation till att även omfatta första linjens behandling.

TLV beslutade i november 2017 att Alecensa ska subventioneras för behandling i andra linjen, med begränsning till behandling i monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

Den rekommenderade dosen för Alecensa är 600 mg (4 kapslar á 150 mg) två gånger dagligen och behandlingen ska fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Behandling med Alecensa har jämförts mot Xalkori i en randomiserad, multicenter, öppen fas-III-studie, benämnd ALEX.

Hos tidigare obehandlade vuxna patienter med ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer gav Alecensa en statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (PFS). Enligt prövarens bedömning, hade medianen i PFS vid första analysen ännu inte nåtts hos patienterna som fått Alecensa medan patienterna som fått Xalkori hade median-PFS 11,1 månader (hasardkvot 0,47,  $p < 0,0001$ ). Skillnaden i median kan därför ännu inte beräknas. När PFS bedömdes av en oberoende kommitté, var skillnaden 15,3 månader mellan grupperna (25,7 månader för Alecensa versus 10,4 månader för Xalkori) (hasardkvot= 0,50,  $p < 0,001$ ).

Alecensa visar även en tydlig samt statistiskt signifikant effekt på metastaser i det centrala nervsystemet (CNS) jämfört mot Xalkori. Detta är av hög klinisk relevans för patientens livskvalitet och överlevnadsprognos.

Vid mättillfället hade 23 procent av patienterna i Alecensagruppen och 27 procent i Xalkorigruppen avlidit. Medianöverlevnaden hade inte uppnåtts i studien. En analys är planerad då 50 procent har avlidit.

Allvarliga biverkningar inträffade i samma andel i båda behandlingsgrupperna.

För att utvärdera kostnadseffektiviteten av Alecensa jämfört med Xalkori har företaget inkommit med en hälsoekonomisk modell. Modellen bygger på effektdata från den ovan beskrivna kliniska studien ALEX.

Den hälsoekonomiska modellen innehåller tre olika stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. De viktigaste effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS), tid till CNS-progression (CPFS) och total överlevnad (OS). Eftersom studien endast ger data för en begränsad tidsperiod extrapoleras effektmåtten PFS, CPFS och OS baserat på det kliniska underlaget. Modellens tidshorisont är patientens livstid eller som längst 20 år.

Det grundscenario som företaget presenterar innebär att behandling med Alecensa har en relativ effektfördel på total överlevnad som fortlöper under hela modellens tidshorisont. Företaget uppskattar att vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,86 vilket resulterar i en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 800 000 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.

*I förmånslagen stadgas även följande*

8 § (första stycket) 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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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.**

Det kliniska underlaget bygger på en jämförelse av Alecensa och Xalkori. Resultaten från den direkt jämförande fas III-studien (ALEX) visar att Alecensa ger en statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad jämfört mot Xalkori. Alecensa associeras även med en statistiskt signifikant längre tid till CNS-progression jämfört med Xalkori vilket är av hög klinisk relevans för patientens livskvalitet och prognos. Medianöverlevnaden hade inte uppnåtts i studien, då endast 23 procent respektive 27 procent av patienterna hade avlidit. Därför kan ännu inte en säker uppskattning av Alecensas effekt på överlevnad göras.

67/2018

I studien ALEX inträffade både allvarliga biverkningar och biverkningar som leder till behandlingsavbrott, i liknande andel både hos de som fått Alecensa och Xalkori. Alecensa verkar dock ha en mer fördelaktig säkerhetsprofil jämfört med Xalkori när det gäller icke allvarliga biverkningar som tenderar påverka livskvaliteten liksom de allvarliga biverkningarna av grad  $\geq 3$ . Patienterna som fick Alecensa hade i ALEX-studien en kliniskt meningsfull förbättring av uppmätt livskvalitet under en längre tid än de som fått Xalkori, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Cirka två till sju procent av patienterna med lungcancer har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4<sup>1</sup> och ALK<sup>2</sup>). Denna och andra ALK-mutationer är vanligare hos icke-rökare, personer som röker lite ("light smokers") och patienter med adenokarcinom. Det är en sjukdom med snabbt sjukdomsförlopp som ofta upptäcks först när sjukdomen hunnit sprida sig till andra organ. Patienterna kan utveckla resistens och sjukdomsprogression särskilt i CNS, vilket ger en försämrad livskvalitet och överlevnad. Svårighetsgraden bedöms därför vara mycket hög.

TLV bedömer att Xalkori är ett relevant jämförelsealternativ eftersom det stämmer överens med vårdprogrammet för lungcancers rekommendationer och är det vanligaste alternativet enligt TLV:s expert för den här gruppen av patienter.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög. Detta gäller främst Alecensas effekt över tid samt hur behandling efter progression faktiskt kommer att se ut i klinisk vardag.

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen antagit att Alecensa genererar en relativ effektfördel på total överlevnad som fortlöper över hela modellens tidshorizont. TLV bedömer att det inte finns tillräckligt stöd för antagandet och antar därför i sina analyser att Alecensa endast ger en överlevnadsfördel under en begränsad tidsperiod. I TLV:s analyser uppgår vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår till 0,74, vilket är lägre än i företagets analys.

Genom ett antal analyser har TLV även hanterat osäkerheten i efterföljande behandling. I modellen antas att patienter behandlas med antingen ALK-hämmare eller kemoterapi efter progression. Kemoterapi har en lägre behandlingkostnad och antas pågå under en kortare period än behandling med ALK-hämmare, varför detta har en betydande inverkan på resultatet. TLV kan inte avgöra hur patienter kommer att behandlas efter avslutad behandling med Alecensa respektive Xalkori. Mot bakgrund av detta presenteras kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som ett intervall.

Utifrån nuvarande tillgängliga dokumentation är den bästa uppskattningen att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ligger inom intervallet 680 000 till 890 000 kronor för Alecensa jämfört med Xalkori. Trots osäkerheterna bedömer TLV att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Alecensa ska ingå i läkemedelsförmånerna. Vid denna bedömning finner

---

<sup>1</sup> EML4= Echinoderm microtubule-associated proteinlike 4

<sup>2</sup> ALK= anaplastiskt lymfomkinas

67/2018

TLV, med stöd av 10 § förmånslagen, skäl att besluta att Alecensa ska subventioneras utan begränsning.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius och universitetslektorn Martin Henriksson. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Strömgren och hälsoekonomen Hannah Folkesson. I handläggningen har även juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Anna Strömgren

## 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.