

SÖKANDE

Novartis Sverige AB
Kemistvägen 1B
S-183 79 Täby

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-02-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kisqali	Filmdragerad tablett	200 mg	21 st	183485	10 132,51	10 381,41
Kisqali	Filmdragerad tablett	200 mg	42 st	107785	20 265,02	20 716,57
Kisqali	Filmdragerad tablett	200 mg	63 st	539793	30 397,53	31 051,73

Villkor

Företaget ska inkomma med en uppföljning som redovisar hur Kisqali används i klinisk vardag senast den 30 juni 2019.

ANSÖKAN

Företaget har ansökt om att läkemedlet Kisqali, filmdragerad tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor. Cirka 25 procent av alla kvinnor som drabbas av bröstcancer kommer att insjukna i metastaserande bröstcancer. Femårsöverlevnaden uppskattas till cirka 25 procent. För en majoritet av de personer som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2 år.

Den aktiva substansen i Kisqali, ribociklib, är en proteinkinashämmare. Ribociklib blockerar aktiviteten hos speciella enzymer som kallas cyklinberoende kinaser 4 och 6 (CDK4/6). I aktiverad form leder dessa enzymer till en kraftigt uppskruvad celltillväxt/celldelning. Genom att blockera CDK4/6 saktar Kisqali ner tillväxten av hormonreceptor (HR)-positiva bröstcancer celler.

Kisqali i kombination med en aromatashämmare är godkänt för behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptor- (HR-) positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2- (HER2-) negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, som initial endokrinbaserad behandling.

Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar. Behandlingen ska pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet inträffar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare.

Enligt vårdprogrammet för bröstcancer från 2014 samt 2017 års remissversion av vårdprogrammet utgör aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) i allmänhet första linjens behandling vid första återfallet av HR-positiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. I 2017 års remissversion slås det dessutom fast att kombinationen letrozol och CDK 4/6 hämmare (palbociklib och ribociklib) ger längre progressionsfri överlevnad än letrozol enbart, men att ingen total överlevnadsvinst är påvisad.

Effekten och säkerheten av ribociklib i kombination med letrozol har undersökts i fas III-studien MONALEESA-2. Studien inkluderade 668 postmenopausala kvinnor med metastaserande bröstcancer som tidigare inte erhållit systemisk behandling för sin sjukdom. Efter en medianuppföljningstid på 26,4 månader visade studiedata att kombinationsbehandlingen leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på 9,3 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. Överlevnadsdata från studien är omogna (och därmed osäkra) men tyder numerärt sett på bättre överlevnad hos patienter i kombinationsgruppen. Indirekt jämförelse mellan ribociklib och palbociklib (Ibrance), båda i kombination med aromatashämmaren letrozol, visar på jämförbar effekt mellan alternativen avseende progressionsfri överlevnad, grad av tumörrespons och total överlevnad.

1781/2017

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för KISQALI i kombination med aromatashämmaren letrozol mot Ibrance i kombination med aromatashämmaren letrozol. Företaget har i sin modell använt apotekens försäljningspris (AUP) för Ibrance. För Ibrance (dnr. 3686/2017) finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen som medförde att TLV kunde acceptera osäkerheterna i ärendet i och med att behandlingens kostnaden därigenom bedömdes som rimlig utifrån bestämmelsen i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Enligt företagets modell är behandling med KISQALI i kombination med letrozol kostnadsbesparande till samma behandlingseffekt som Ibrance i kombination med letrozol.

Företaget har även inkommit med en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnadseffektiviteten för KISQALI i kombination med letrozol jämfört med letrozol i monoterapi. Modellen bygger på underliggande data från fas III-studien MONALEESA-2. Företagets hälsoekonomiska modell innehåller tre olika stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. De viktigaste effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Dessa effektmått har extrapolerats med parametriska överlevnadskurvor för att täcka hela modellens tidshorisont. Modellens tidshorisont är patientens livstid eller som mest 35 år.

I företagets grundscenario används livskvalitetsvikter som har uppmätts i den kliniska studien MONALEESA-2. Företaget antar olika livskvalitetsvikter för patienter som svarar respektive patienter som inte svarar på behandling. Därutöver antar företaget en livskvalitetsförbättring för långtidsöverlevande patienter. Livskvalitet i den kliniska studien har uppmätts med EQ-5D-5L. Detta är ett formulär som mäter patienters livskvalitet med fem dimensioner (hygien, smärtor/besvär, förmåga att utföra huvudsakliga aktiviteter, rörlighet och rädsla/oro) och för varje dimension finns fem olika nivåer. Svaren från formuläret har viktats samman för att ta fram en livskvalitetsvikt som används i den hälsoekonomiska modellen.

Företaget har även med data från MONALEESA-2 extrapolerat en kurva som följer hur patienter behandlas över tid med KISQALI. Företaget antar doseringar i enlighet med de som gavs till patienter i den kliniska studien MONALEESA-2.

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 400 000 kronor i jämförelsen mot letrozol.

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse som har tillförts ärendet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården 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 vården 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög. Tillståndet leder till en för tidig död. För en majoritet av de personer som får återfall av bröstcancer är överlevnaden cirka 2 år.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till ribociklib i kombination med en aromatashämmare är att behandla med palbociklib (Ibrance) i kombination med en aromatashämmare. Eftersom båda behandlingarna jämförts mot aromatashämmare i monoterapi kan slutsatser även dras gällande huruvida kostnaden för Kisqali kan bedömas vara rimlig i förhållande till nyttan när Kisqali jämförs mot en aromatashämmare i monoterapi.

1781/2017

Data visar att kombinationen ribociklib och aromatshämmaren letrozol leder till en förlängd progressionsfri överlevnad på 9,3 månader i median jämfört med letrozol i monoterapi. Denna grad av effekt bedöms som kliniskt relevant av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Tillgängliga överlevnadsdata i dagsläget är omogna och därmed osäkra. En indirekt jämförelse tyder på jämförbar effekt av ribociklib respektive palbociklib.

TLV har i sitt grundscenario justerat de extrapolerade överlevnadskurvorna så att sannolikheten att avlida blir lika stor i båda behandlingsarmarna fyra och ett halvt år efter behandlingsstart. TLV har även modellerat progressionsfri överlevnad i den hälsoekonomiska modellen med en annan metod än den som företaget antar. Därutöver har TLV antagit en annan metod för att vikta samman enkätsvar kring patienternas livskvalitet i den kliniska studien. TLV har inte heller antagit något livskvalitetsförbättring hos långtidsöverlevande patienter.

Det föreligger stora osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten, vilket främst beror på osäkerheter kring extrapolering av den totala överlevnaden i modellen. Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen om riskdelning kring överlevnadsvinsten, som tillförts ärendet.

TLV:s analyser utan sidoöverenskommelsen och med hänsyn till rådande osäkerheter visar på en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen innebär att TLV kan acceptera osäkerheterna i och med att behandlingskosten minskar.

Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario för Kisqali i kombination med letrozol mot letrozol i monoterapi cirka 880 000 kronor och i genomsnitt vinner patienten 0,55 kvalitetsjusterade levnadsår.

I TLV:s tidigare bedömning av Ibrance (dnr. 3686/2016) uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance i kombination med en letrozol jämfört mot letrozol (dnr. 3686/2016) till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan landsting och företaget som marknadsför Ibrance. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet bedöms ligga i nivå med Ibrance (dnr. 3686/2016). TLV bedömer därmed att kostnaden per hälsovinst för Kisqali i likhet med Ibrance 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 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med det villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivet villkor.

Sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 februari 2018, varför det nu aktuella beslutet också ska börja gälla först den 1 februari 2018. Den

1781/2017

sidoöverenskommelse som tecknats av parterna inom ramen för TLV:s utredning av ärendet gäller till och med den 30 juni 2020 om inte en förlängning sker.

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, universitetslektorn Martin Henriksson och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av den medicinska utredaren Nima Salari och hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Olof Lindgren samt juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Konstantin Macheridis

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.