

**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 2017-11-25 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	150 mg	224 Kapsel/kapslar	474675	46 676,20	47 655,97

**Begränsningar**

Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

Roche AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Alecensa, kapsel, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

I Sverige drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer varje år. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer, NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av alla lungcancerfall. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligaste formerna är skivepitelcellscancer och adenokarcinom, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen. Cirka 2 till 7 procent av patienterna med adenokarcinom har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4 och ALK). Denna och andra ALK-mutationer är vanligare hos icke-rökare, personer som röker lite "light smokers" och patienter med adenokarcinom.

Enligt Socialstyrelsen har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) redan vid diagnos och går då i många fall inte att bota. Ungefär 75 procent av personerna med lungcancer i dessa stadier avlider inom ett år. De drabbas ofta av svår smärta, hosta, andnöd och ångest. Lungcancer är även den vanligaste bakomliggande orsaken till hjärnmetastaser. Sjukdomsprogression kan bero på systemiska orsaker eller att patienten enbart utvecklar metastaser i det centrala nervsystemet (CNS). Enligt företaget har 20 till 30 procent av ALK-positiva NSCLC-patienter redan vid diagnos utvecklat CNS-metastaser.

Alecensa innehåller den aktiva substansen alectinib. Läkemedlet är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas ALK-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare fått behandling med Xalkori (krizotinib). Alecensa fick marknadsgodkännande i Europa i februari 2017. Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval) vilket innebär att EMA:s (European Medicines Agency) rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker.

Vid ett villkorat godkännande ställs särskilda krav på företaget att till exempel genomföra nya studier eller fullfölja pågående studier. Godkännandet förnyas årligen fram till dess att alla åtaganden och villkor är uppfyllda och då övergår godkännandet i ett vanligt godkännande. Ett villkorat godkännande kan endast beviljas för läkemedel som riktar sig till patientgrupper där det finns ett medicinskt behov som inte är tillgodosett, det vill säga där det i dagsläget saknas behandlingsalternativ eller när befintliga behandlingar ger otillräcklig effekt. I dessa fall är en tidig tillgång av läkemedlet av stor medicinsk betydelse.

Det medicinska underlaget i ärendet består av två öppna, globala, multicenterstudier utan kontrollarm NP28761, NP28673 där effekt och säkerhet för Alecensa utvärderats hos ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med krizotinib. I det medicinska underlaget ingår även kliniska data från studien ALUR, en öppen, randomiserad, multicenter fas III studie där Alecensa jämförts mot kemoterapi. Resultaten från ALUR visar att alectinib har en statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad jämfört mot kemoterapi. Alectinib visar även en tydlig effekt på CNS-metastaser jämfört mot kemoterapi.

93/2017

Rekommenderad dosering av Alecensa är 600 mg (4 kapslar à 150 mg) två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller då oacceptabel toxicitet uppnås. Priset för Alecensa är i utvärderingen 47 655,97 kronor (AUP) för en förpackning med 224 kapslar à 150 mg och kostnaden per månad uppgår till 51 805 kronor.

Företaget presenterade en hälsoekonomisk analys där Alecensa jämförs mot kemoterapi. Eftersom de kliniska studierna endast ger data för en begränsad tidsperiod extrapoleras progressionsfri och total överlevnad baserat på det kliniska underlaget. För progressionsfri överlevnad har effektdata hämtats från den direkta jämförelsestudien ALUR för både kemoterapi och Alecensa. Effektdata för total överlevnad har för kemoterapi hämtats från ALUR-studien och för Alecensa har data istället hämtats från de kliniska fas II-studierna NP28673 och NP28761. I studien ALUR tilläts ett stort antal patienter som initialt behandlades med kemoterapi att byta till att sedan behandlas med Alecensa. Således kunde även ett stort antal kemoterapipatienter tillgodose sig effekten av Alecensa utan att detta justerats för. Företaget har i sitt grundscenario även exkluderat kostnader för Alecensa för de kemoterapipatienter som bytte behandling under studiens gång.

I det grundscenario företaget presenterar uppskattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 900 000 kronor i jämförelse med kemoterapi. Företaget menar att den kliniska studien ALUR visar på en minskad risk att utveckla CNS-metastaser för patienter behandlade med Alecensa i jämförelse med patienter behandlade med kemoterapi. Metastaser i det centrala nervsystemet kan sammankopplas med en förhöjd sjukvårdskostnad. Företaget har dock valt att inte ta hänsyn till dessa kostnader i sitt grundscenario.

## SKÅLEN 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*

93/2017

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.

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 som mycket hög då tillståndet medför ett stort fysiskt och psykiskt lidande, är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet. Förekomsten av ALK-mutationer utgör en negativ prognostisk faktor.

Enligt godkänd indikation ska Alecensa ges när patienterna har sviktat på Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) har också har denna indikation. Kemoterapi är ett behandlingsalternativ som numera blir aktuellt i senare behandlingslinjer. TLV anser därför att Zykadia är det mest relevanta jämförelsealternativet. Eftersom båda behandlingarna jämförts mot kemoterapi kan slutsatser även dras gällande huruvida kostnaden för Alecensa kan bedömas vara rimlig i förhållande till nyttan när Alecensa jämförs mot Zykadia.

I ALUR där Alecensa jämförs med kemoterapi påvisades statistisk signifikans för progressionsfri överlevnad till Alecensas fördel. För patienter som behandlades med Alecensa dröjde det cirka 9,6 månader innan canceren förvärrades, jämfört med 1,4 månader för patienter som behandlades med kemoterapi. Däremot kunde inte statistisk signifikans påvisas för total överlevnad (OS), vilket kan förklaras av att det var relativt få händelser i analysen av OS samt att patienter i kemoterapigruppen tilläts korsa över till behandling med Alecensa.

TLV bedömer att den stora andelen som korsar över från behandling med kemoterapi till att behandlas med Alecensa (och således kan tillgodose sig effekten av läkemedlet) utan att detta justeras för, medför att den relativa effekten på total överlevnad mellan Alecensa och kemoterapi med stor sannolikhet underskattas. Resultaten när justering genomförts visar även en betydligt sämre effekt av kemoterapi. Denna analys baseras dock på mycket omogna data.

Det kliniska underlaget indikerar även att Alecensa har en tydlig effekt på metastaser i det centrala nervsystemet jämfört med kemoterapi. TLV anser det som rimligt att anta en försämrad livskvalitet som följd av CNS-metastaser, både med avseende på sjukdomstillståndet men även sett till den behandling som följer. TLV instämmer även med företaget vad gäller resonemanget gällande ökade kostnader vid utveckling av CNS-metastaser. Däremot finns det svårigheter att validera storleken av dessa kostnader.

Osäkerheten i resultaten från den hälsoekonomiska modellen bedöms vara medelhög. Den grundar sig främst i företagets jämförelse av total överlevnad, vilket innebär svårigheter att validera den relativa effektskillnaden mellan Alecensa och kemoterapi. TLV finner företagets grundscenario i sin helhet som konservativt och använder sig av scenarioanalyser för att belysa identifierade osäkerheter. Resultaten i TLV:s analyser visar att osäkerheterna nästintill uteslutande indikerar en lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad som erhålls i företagets grundscenario.

93/2017

Antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,46 och kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår beräknas i företagens grundscenario till cirka 900 000 kronor, jämfört med kemoterapi. Utifrån TLV:s analyser, samt företagens grundscenario identifieras en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår inom spannet 280 000 – 900 000 kronor. Mot bakgrund av att en så stor andel av TLV:s analyser befinner sig i den lägre delen av intervallet är en rimlig uppskattning att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger under den kostnad som presenteras i företagens grundscenario. TLV anser det däremot vara svårt att uttala sig om hur långt under 900 000 kronor den faktiska kostnaden är.

I TLV:s tidigare beslut för Zykadia (dnr:2250/2015) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zykadia mot kemoterapi till mellan 480 000 och 940 000 kronor. Bedömningen tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan landstingen och företaget som marknadsför Zykadia. Sidoöverenskommelsen hanterar osäkerheter i ärendet och sänker behandlingskosten för Zykadia.

Det finns en svårighet att jämföra effekten mellan Alecensa och Zykadia eftersom baslinjekarakteristika i respektive studie skiljer sig åt. Resultaten antyder dock att Alecensa är mer effektivt än Zykadia. När Alecensa jämförs mot Zykadia uppskattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 och 840 000 kronor. TLV bedömer kostnaden som rimlig i förhållande till sjukdomens 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 bifallas med angivna begränsningar och villkor.

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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), läkemedelschefen Maria Landgren, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Gunilla Eriksson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomerna Hannah Folkesson, Olof Lindgren och juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

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.