

Datum
2018-01-31Vår beteckning
2432/2017**SÖKANDE**Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-01-31 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Rydapt	Kapsel, mjuk	25 mg	Blister, 112 (4 x 28) kapslar	500476	125 654,00	126 700,25

ANSÖKAN

Novartis Sverige AB har ansökt om att läkemedlet Rydapt, kapsel, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Rydapt är ett sär läkemedel för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML), som är positiv för mutation i FLT3-genen. Rydapt ges i kombination med standard induktionsbehandling med daunorubicin och cytarabin, samt i kombination med högdos cytarabin som konsolideringskemoterapi. Efter avslutad konsolideringsbehandling ges Rydapt som enda läkemedel som efterföljande underhållsbehandling. Utvärderingen omfattar hela behandlingssekvensen där induktionsfas, konsolideringsfas samt underhållsfas ingår.

Rydapt är också godkänt för behandling av det sällsynta tillståndet avancerad systemisk mastocytos: ”som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcellsleukemi (MCL)”. Indikationen som berör avancerad systemisk mastocytos ligger inte till grund för bedömningen. Företaget beräknar det totala antalet patienter med avancerad systemisk mastocytos till ungefär 5 per år, och har angett att inga nya indikationer för Rydapt är att vänta inom de närmaste fem åren.

AML är en cancersjukdom som utgår från benmärgens blodbildande celler. Vid AML sker en ansamling av omogna förstadier till myeloiska celler (granulocyter, erythrocyter och/eller trombocyter). Den normala blodbildningen hämmas därmed kraftigt, och leder till blodbrist samt brist på granulocyter och blodplättar. Detta ger symptom i form av sjukdomskänsla, låggradig feber, blåmärken/blödningstendens, samt återkommande infektioner. I Sverige drabbas cirka 350 personer av AML varje år, och i ungefär 30 procent av fallen har de maligna cellerna en mutation i FLT3-genen, vilket innebär högre risk för återfall och för tidig död.

De flesta AML-patienter under 70 år med nyupptäckt AML, liksom de som är 70–80 år och inte har några andra svåra sjukdomar, bör erbjudas en så kallad induktionsbehandling. Induktionsbehandlingen innebär intensiv cytostatikaterapi i syfte att uppnå komplett remission, vilket är en symtomfri period efter den första behandlingsomgången, med normal blod- och benmärgsbild. Patienter som efter induktionsbehandling uppnår komplett remission bör få konsoliderande behandling med en till tre cytostatikakurer och/eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-SCT) med en väl matchad donator. Allo-SCT är förstahandsalternativet för patienter under 65–70 år som har negativa prognosfaktorer (intermediär-/högriskcytogenetik, trögt/dåligt svar på första cytostatikakuren) och som inte har några andra svåra sjukdomar. Mutation i FLT3-genen innebär att sjukdomen klassas som intermediär eller högrisk.

Den aktiva substansen i Rydapt, midostaurin, hämmar flera receptortyrosinkinaser såsom FLT3- och KIT-kinas. Genom sin bindning till den katalytiska domänen hos dessa kinaser hämmar midostaurin därmed motsvarande signaleringsvägar i cellerna, vilket leder till cellcykelstopp och celledöd hos leukemiceller som överuttrycker FLT3- receptorn.

Företaget har angett att standard kemoterapibehandling med daunorubicin och cytarabin är jämförelsealternativet till Rydapt i induktions och konsolideringsfasen. Man har vidare

angett att jämförelsealternativet till Rydapt som underhållsbehandling är ingen behandling. Företagets val av jämförelsealternativ stöds av det nationella vårdprogrammet för AML från 2016, samt av en utvärdering utförd av EUnetHTA¹.

I den kliniska studien RATIFY har Rydapt i kombination med standardkemoterapi jämförts med placebo plus standardkemoterapi. Dessutom utvärderades Rydapt som monoterapi som efterföljande underhållsbehandling efter avslutad konsolideringsbehandling, jämfört med placebo. Huvudeffektmaatet var total överlevnad, dvs. hur länge det dröjde från studiestart tills patienten avled. Det viktigaste sekundära effektmaatet var händelsefri överlevnad, definierat som överlevnad utan återfall för de patienter som uppnått komplett remission senast 60 dagar från studiestart.

En statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad uppvisades hos patienter som behandlats med Rydapt i kombination med standardbehandling jämfört med de patienter som behandlats med placebo i kombination med standardbehandling. Medianöverlevnaden efter behandling med Rydapt var 74,7 månader, jämfört med 25,6 månader för gruppen som fått placebo. Efter fem år var andelen överlevande 51 procent hos gruppen som fått Rydapt jämfört med 43 procent för gruppen som fått placebo. Rydapt förlängde även den händelsefria överlevnaden från 3 månader i median till 8,2 månader i median jämfört med placebo. Fler patienter som fått Rydapt uppnådde komplett remission. Av de patienter som uppnådde komplett remission var den sammanlagda återfallsfrekvensen efter 12 månader lägre efter behandling med Rydapt (26 procent) jämfört med efter behandling med placebo (41 procent). Känslighetsanalyser utförda av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) visar även att effekten av Rydapt på den totala överlevnaden och den händelsefria överlevnaden var oberoende av om patienterna genomgått allogen stamcellstransplantation eller ej. Detta stödjer ytterligare den kliniska nyttan med Rydapt.

Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall. Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen. Rydapt doseras dag 8–21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera. Hos patienter som får en hematopoetisk stamcellstransplantation, ska behandling med Rydapt avbrytas 48 timmar innan den förberedande behandlingen för stamcellstransplantation.

Priset för Rydapt är 126 700 kronor (apotekets utförsäljningspris, AUP) för en förpackning om 112 tabletter (motsvarande 28 dagars förbrukning), och 1 131,25 kronor per tablett.

Företaget presenterar en hälsoekonomisk modell där Rydapt i kombination med standardbehandling jämförs med enbart standardbehandling. De viktigaste kliniska effektmaatet i modellen är total överlevnad, komplett remission, återfall och stamcellstransplantation, vilka hämtats från den kliniska studien RATIFY. Andelen patienter som befinner sig i varje hälsostadium över tid beräknas med hjälp av funktioner som skattar tid till relevanta händelser.

Patientkaraktäristika är hämtad från RATIFY studien. Patienterna inleder behandling vid en genomsnittlig ålder av 45 år. En cykel i modellen är 28 dagar. Tidshorisonten är 30 år, vilket enligt företaget är den tid som behövs för att visa på alla kostnader och fördelar med Rydapt.

¹ Europeiskt nätverk för HTA-organisationer (HTA: health technologies assessment) med stöd från EU.

2432/2017

Företaget antar en kroppsvikt på 70 kg och kroppsyta på 1,90 m². Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

I det grundscenariot presenterar företaget uppskattad kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 330 000 kronor när Rydapt jämförs med standardbehandling.

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.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Trots att behandlingen vid AML syftar till att bota sjukdomen är det en stor andel av patienterna som inte uppnår komplett remission, och även bland dem som gör det är risken stor för återfall och för en för tidig död. Patienter med återfall av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos och få kan botas. Vid bekräftad FLT3-mutation klassificeras sjukdomen som intermediär eller högrisk vilket medför högre risk för återfall och död än vid AML som är negativ för FLT3-mutation.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Rydapt under induktions- och konsolideringsbehandling är standard kemoterapibehandling med daunorubicin och cytarabin. TLV anser vidare att jämförelsealternativet till Rydapt som underhållsbehandling är ingen behandling. Valet av jämförelsealternativ baseras på det nationella vårdprogrammet för AML från 2016, samt på den utvärdering av Rydapt som utförts av EUnetHTA.

TLV anser att effektfördelar tydligt är visat i RATIFY studien för Rydapt i kombination med standardbehandling jämfört med standardbehandling i kombination med placebo, hos patienter med FLT3-muterad AML.

I studien sågs ingen överlevnadsfördel av Rydapt hos kvinnor, och i dagsläget finns det ingen entydig förklaring till den observerade könsskillnaden. TLV delar dock EMA:s bedömning att det inte finns tillräckligt med stöd för att utesluta kvinnor från indikationen då en numerisk effektfördel sågs hos kvinnor i alla sekundära effektmått. En annan osäkerhet är att patienternas ålder i den kliniska studien, och därmed i den hälsoekonomiska modellen, är lägre (47,5 år i median) jämfört med hos den patientpopulation som är lämpad för högdos kemoterapi i Sverige (64 år i median). Högre ålder vid AML innebär generellt sett fler observerade kromosomförändringar, vilket är förenat med resistens mot cytostatika och högre återfallsrisk. EMA:s bedömning är att gruppen patienter med FLT3-mutation vilka är aktuella för högdos kemoterapi kan anses vara mer homogen vad gäller cytogenetiska variationer, och att ålder därför sannolikt inte har lika stor inverkan på dödlighet och svar på behandling som hos övriga subgrupper av AML utan FLT3-mutation. Säkerhetsprofilen för Rydapt hos äldre bedöms vara jämförbar mot hos yngre, baserat på en stödjande enarmad fas-II studie med 145 patienter, 18-70 år, där Rydapt gavs som tillägg till standardbehandling med cytostatika.

TLV anser att EMA:s bedömning kring den relativa effektskillnaden är rimlig, dock tar EMA:s bedömning inte hänsyn till hur de absoluta effektskillnaderna kan komma att påverkas av att genomsnittsåldern i modellen höjs. Detta skulle kunna innebära en betydligt högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår när Rydapt jämförs mot standardbehandling. En känslighetsanalys som delvis kan belysa osäkerheten vad gäller patienternas ålder är att justera modellens tidshorisont. Justeras tidshorisonten till att endast inkludera den aktuella uppföljningsperioden (6,8 år) blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ungefär 660 000 kronor när Rydapt jämförs mot standardbehandling. Denna justering innebär ett antagande om att samtliga patienter i de båda behandlingsarmarna avlider efter 6,8 år, vilket TLV anser är ett konservativt antagande. Sammanfattningsvis bedömer TLV att den förhållandevis låga genomsnittliga åldern i den kliniska studien RATIFY, vilken modellen bygger på, bidrar till en mycket hög osäkerhet i de resultat som modellen genererar.

Företaget har angett att sjukdomen vid AML generellt sett blir mer stabil efter de första två åren, varefter återfall och död blir relativt sällsynt. En plåtå i den totala överlevnaden är enligt företaget förväntad cirka 2,5 – 3 år efter diagnos. Vidare antas patienter som fortfarande lever 5 år från att behandling startat (standardbehandling vid AML) ha samma mortalitetsrisk som normalbefolkningen.

I den hälsoekonomiska modellen är det framförallt läkemedelskostnaden för Rydapt som är drivande för resultaten. Även vårdkostnader och resursutnyttjande, främst för hälsostadiet återfall, har en mycket stor inverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. I modellen leder vårdkostnader efter behandling till ökade kostnader på ungefär 470 000 kronor för jämförelsealternativet standardbehandling. Eftersom det är tydligt visat i RATIFY-studien att behandling med Rydapt leder till att en lägre andel patienter får återfall under studieperioden (6,8 år), är det även rimligt att anta att kostnader associerade med relapserad sjukdom kommer att vara betydligt lägre för de patienter som behandlas med Rydapt. TLV delar företagets antaganden om resursåtgången för patienter som relapserar i sin sjukdom

2432/2017

TLV har genomfört känslighetsanalyser där tidshorizonten justerats till 10 år eller 15 år samtidigt som resursåtgången vid återfall kraftigt reducerats. Dessa känslighetsanalyser resulterar i att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 780 000 kronor och 970 000 kronor.

TLV:s bedömning är att osäkerheten i resultaten främst ligger i patienternas ålder i den kliniska studien samt företagets estimering av kostnader för resursutnyttjande inom sjukvården.

De känslighetsanalyser som TLV utfört indikerar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger vad som kan anses vara rimligt baserat på sjukdomens 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 Rydapt ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Överläkaren Inge Eriksson, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Universitetslektorn Martin Henriksson, Överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Hanna Zirath och hälsoekonomen Olof Lindgren. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Hanna Zirath

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.