

Vår beteckning

196/2013

SÖKANDEMeda AB
Box 906
170 09 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-09-06 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zyclara	Kräm	3,75%	Dospåse, 28 st	186620	1095,00	1164,00

196/2013

ANSÖKAN

Meda AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zyclara	Kräm	3,75%	Dospåse, 28 st	186620	1095,00

UTREDNING I ÄRENDET

Zyclara används för fältbehandling av aktinisk keratos (AK). AK är hudförändringar som uppkommer av långvarig solexponering, vanligtvis på hjässan, ansiktet eller på handryggarna. Det finns en risk, beräknad till 10 % över 10 år, att AK övergår i skivepitelcancer. Det är emellertid idag inte möjligt att veta vilka patienter som utvecklar skivepitelcancer, därför behandlas samtliga.

Zyclara är en kräm som innehåller den aktiva substansen imikvimod (3,75 %). Zyclara är godkänt för topikal behandling av AK i ansiktet eller på skalpen hos vuxna, när andra lokala behandlingsalternativ är kontraindicerade eller mindre lämpliga. Krämen appliceras en gång per dag under två veckor, därefter inträder två behandlingsfria veckor som följs av ytterligare två veckors behandling med applicering en gång per dag. Doseringen är en till två dospåsar per applikation.

Zyclara har i studier visat sig vara effektivare än en kräm som inte innehåller den aktiva substansen. Det primära effektmåttet var antalet patienter som uppnådde total utläkning av AK. Sekundära effektmått var partiell utläkning (andelen patienter som uppnådde 75 % reduktion av antalet lesioner) samt förändringen i totala antalet lesioner från studiestart.

Företaget har i sin ansökan jämfört Zyclara med Aldara som har samma indikation avseende AK. Detta jämförelsealternativ framstår som relevant eftersom Aldara också är en kräm som innehåller imikvimod (5 %).

Inga direkt jämförande studier har gjorts mellan Zyclara och Aldara. Företaget har i sin ansökan bifogat en indirekt jämförelse som visar hur effekten av Zyclara förhåller sig till effekten av Aldara baserat på läkemedlens respektive pivotala studier. I dessa studier nådde Zyclara en fullständig utläkning hos 35,6 % av patienterna och 6,3 % hos placebo medan motsvarande siffra för Aldara (två behandlingscykler) var 55,0 % respektive 2,3 %.

Företaget hävdar att effektmåttet fullständig utläkning inte ger en rättvisande jämförelse av effekten, eftersom både antalet lesioner som patienterna hade vid studiernas början och hudytan som behandlades skiljer sig åt. Aldara har studerats på hudområden som understiger 25 cm², där patienterna hade 4–9 lesioner. Zyclara har istället studerats på hudområden större än 25 cm², där patienterna hade 5–20 lesioner. Företaget menar att effektmåttet partiell utläkning är mer lämpat för jämförelser mellan Aldara och Zyclara, då resultatet är oberoende av antalet lesioner vid studiens start. Företaget har beräknat oddskvot och relativ risk vad

196/2013

gäller partiell utläkning. Då konfidensintervallen för båda dessa inbegriper 1 kan ingen skillnad mellan Zyclara eller Aldara visas. Företaget sammanfattar den indirekta jämförelsen med att Zyclara och Aldara är lika effektiva med avseende på antalet patienter som uppnår en 75 % reduktion av antalet lesioner.

Företaget har även bifogat en kostnadsminimeringsanalys som bygger på antagandet om likvärdig patientnytta vid behandling med antingen Zyclara eller Aldara följt av kryoterapi. Den totala behandlingsekostnaden för respektive behandling inkluderar kostnader för läkemedel, läkarbesök och för vissa patienter efterföljande kryoterapi. I analysen har företaget antagit en något sämre total utläkning med Zyclara vilket ger något högre kostnader för kryoterapi. Enligt analysen resulterar behandling med Zyclara i en lägre kostnad jämfört med en behandling med Aldara på grund av att kostnaden för uppföljning blir lägre.

Mängden läkemedel som går åt beror på hudytans storlek. Enligt de europeiska behandlingsrekommendationer¹ som företaget hänvisar till bör behandling med Aldara av ytor större än 25 cm² ske sekventiellt, uppdelat i mindre områden om 25 cm². Enligt ett expertutlåtande företaget bifogat förekommer dock även direkt behandling av större ytor. Eftersom varje dospåse av Aldara och Zyclara innehåller lika mycket kräm och krämernas konsistens och utseende anses vara nästintill identiska förefaller det rimligt att anta att patienten skulle applicera krämerna likadant och i lika stor mängd. En öppnad dospåse av respektive läkemedel kan inte sparas och kostnadsminimeringsanalysen beaktar därför åtgången av dospåsar per applikationstillfälle av respektive läkemedel. Beräkningar har gjorts där en och två dospåsar av respektive läkemedel går åt och där hela ytan behandlas från det första behandlingstillfället. Enligt dessa resulterar behandling med Zyclara i en lägre totalkostnad. I de fall där behandling med Aldara sker sekventiellt innebär detta ytterligare vårdbesök som inte skulle uppkomma vid behandling med Zyclara. Även för dessa patienter skulle därför behandling med Zyclara ske till en lägre totalkostnad.

Osäkra variabler i analysen innefattar antagandet om likvärdig effekt och patientnytta, åtgång av läkemedel, hur behandlingen följs upp och på vilket sätt stora hudytor behandlas med Aldara i klinisk praxis.

Patientnyttan påverkas av graden av utläkning, behandlingens tidsåtgång, antalet vårdbesök och omfattningen av kryoterapi. Om utläkningen med Zyclara är sämre än med Aldara och behovet av kryoterapi i senare behandlingsled därför större påverkas patientnyttan negativt eftersom terapin i sig tar tid och kan ge kosmetiska resttillstånd. På samma gång bör dock patientnyttan påverkas positivt genom att tiden som patienten står under behandling är kortare samt att kontakterna med vården är färre.

TLV har haft överläggningar med företaget.

¹ http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratosis-update2011.pdf

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.

TLV gör följande bedömning.

AK är en typ av hudförändring som kan övergå i skivepitelcancer. Eftersom det inte går att förutse vilka patienter som kommer att utveckla cancer behandlas samtliga.

TLV anser att Aldara är relevant jämförelsealternativ till Zyclara.

TLV bedömer att det är svårt att dra slutsatser om hur den kliniska effekten av behandlingarna förhåller sig till varandra. Det saknas direkt jämförande studier och den indirekta jämförelsen innehåller osäkerheter som beror på att de olika studierna har olika upplägg med avseende på antalet lesioner hos patienterna och hur stor hudyta som behandlats. Indirekta jämförelser har dessutom generellt lägre evidensgrad än direkt jämförande studier.

När det gäller effekten av Zyclara i förhållande till Aldara har företaget beräknat oddskvot och relativ risk för effektmåttet partiell utläkning. Då konfidensintervallen för båda dessa inbegriper 1 kan ingen skillnad mellan Zyclara eller Aldara visas.

Beräkningarna i företagets kostnadsminimeringsanalys bygger på ett antal osäkra variabler. Dessa innefattar antaganden om läkemedelsåtgång och på vilket sätt stora hudytor behandlas med Aldara i klinisk praxis. Trots de osäkra variablerna faller kostnaderna ut väl i analysen och gör det ändå rimligt att anta att behandling med Zyclara inte sker till en högre kostnad jämfört med Aldara.

Om utläkningen med Zyclara skulle vara sämre än vid behandling med Aldara och behovet av kryoterapi i senare behandlingsled därför blir större påverkas patientnyttan negativt. Detta eftersom kryoterapi tar tid och kan ge kosmetiska resttillstånd. På samma gång bör patientnyttan vid behandling med Zyclara påverkas positivt jämfört med Aldara på grund av att den tid som patienten står under behandling är kortare samt att kontakterna med vården under denna period är färre. Patientnyttan bedöms sammantaget av TLV vara likvärdig vid behandling med antingen Aldara eller Zyclara följt av kryoterapi.

Vid en samlad bedömning finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Zyclara ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan bör därför bifallas.

196/2013

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit Martin Eriksson. I handläggningen har även deltagit medicinsk utredare Anna Lampa, hälsoekonom Ylva Kalin och jurist Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Martin Eriksson