

Datum
2012-12-11Vår beteckning
2312/2012**SÖKANDE**Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2012-12-12 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mepact	Pulver till infusionsvätska, suspension	4 mg	Injektionsflaska, 4 mg	130982	25 833,00	26 000,00

2312/2012

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Mepact	Pulver till infusionsvätska, suspension	4 mg	Injektionsflaska, 4 mg	130982	25 833,00

UTREDNING I ÄRENDET

Mepact används för att behandla icke-metastaserat osteosarkom (en typ av skelettcancer) med hög malignitetsgrad hos patienter i åldrarna 2–30 år. ”Hög malignitetsgrad” betyder att canceren är av en allvarlig typ, och ”icke-metastaserat” betyder att canceren befinner sig i ett tidigt stadium och inte har spritt sig i kroppen. Mepact används tillsammans med andra cancerläkemedel efter att canceren har avlägsnats med kirurgi.

Den aktiva substansen i Mepact, mifamurtid, är en immunmodulator. Den verkar genom att aktivera makrofager och monocyter (typer av vita blodkroppar som utgör en del av immunsystemet). Exakt hur mifamurtid verkar vid osteosarkom är inte helt klarlagt, men man tror att det får de vita blodkropparna att frisätta kemiska ämnen som dödar cancercellerna.

Trots att kemoterapi har förfinats under de senaste årtiondena har överlevnaden nått en plåtå på 60-70 procent. Detta är den första nya behandlingen för den här patientgruppen på över 20 år.

Standardbehandling vid osteosarkom är att kirurgiskt avlägsna tumören (resektion) i kombination med kemoterapi före och efter kirurgin. Kemoterapi innan kirurgin är för att minska tumören för att rädda så mycket som möjligt av benet, för att sterilisera den reaktiva zonen och minska risken för metastaser. Kemoterapi efter kirurgin är primärt för att minska risken för metastaser.

Dosen av Mepact beror på patientens längd och vikt. Rekommenderad dos av mifamurtid för alla patienter är 2 mg/m^2 kroppsytta. Det ska administreras som adjuvant terapi efter resektion två gånger i veckan med minst 3 dagars mellanrum i 12 veckor, följt av behandlingar en gång i veckan i ytterligare 24 veckor, till totalt 48 infusioner under 36 veckor. Mepact ges som en långsam infusion som varar en timme. Det får inte ges som en bolusinjektion (allt på en gång).

Företaget jämför Mepact tillsammans med kemoterapi mot kemoterapi utan tillägg av Mepact. Dagens behandlingsregimer (kemoterapi) består av ifosamid, högdos metotrexat, cisplatin och doxorubicin, eller metotrexat, doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid och dactinomycin med eller utan cisplatin, enligt EMA. I Sverige brukar man starta med neoadjuvant högdos metotrexat, cisplatin och doxorubicin, men även andra preparat används.

Mepacts kliniska effekt har dokumenterats i en fas 3-studie, Intergroup study 0133. Huvudstudien omfattade 678 patienter i åldrarna 1–31 år med icke-metastaserat osteosarkom med hög malignitetsgrad. Efter att cancer avlägsnats kirurgiskt fick alla patienterna olika kombinationer av cancerläkemedel. Hälften av patienterna fick även Mepact. I studien jämfördes patienter som fick Mepact med dem som inte fick Mepact. Huvudmålet på effekt var antalet patienter som överlevde utan att sjukdomen kom tillbaka. Patienterna följdes i upp till tio år.

Denna studie hade flera uppsatta mål, inkluderande förbättrad överlevnad för patienter med osteosarkom, att jämföra resultat för kombinerad kemoterapi med och utan ifosfamid, att undersöka effekten av ifosfamid på histologiskt svar och att undersöka om Mepact kan öka den sjukdomsfria överlevnaden för patienter med osteogeniskt sarkom. Patienterna randomiserades till att få eller att inte få ifosfamid och samtidigt till att få eller inte få Mepact. Således hade studien fyra behandlingsarmar. Denna studiedesign vilar på antagandet att det inte finns någon interaktion mellan ifosfamid och Mepact, det vill säga att effekten av endera substansen är oberoende av om den andra ges. Nackdelen med denna typ av studiedesign är att den sällan ger tillräcklig statistisk styrka för att definitivt klargöra huruvida en interaktion föreligger.

Primärt effektmått var totalöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad (som en intermediär endpoint). Sjukdomsfri överlevnad definieras som överlevnad från randomisering till återfall i osteosarkom eller död.

Preliminära resultat från INT-0133 rapporterades år 2005, och ytterligare uppföljning och uppdaterade slutsatser rapporterades år 2008. Båda analyserna visade en fördel för tillägg av Mepact till standard kemoterapi i behandlingen av resektabelt icke-metastaserande osteosarkom.

I den första publikationen av Intergroup study 0133 skriver författarna att de inte kan analysera resultaten eftersom de observerat en interaktion mellan tillägget av ifosfamid och tillägget av Mepact.

I den andra publikationen (med längre uppföljningsdata) konstaterar författarna att det inte finns belägg för någon interaktion. Författarna drar slutsatsen att tillägg av ifosfamid till cisplatin, doxorubicin och metotrexat inte ökade den sjukdomsfria överlevnaden eller totalöverlevnaden för patienter med osteosarkom. Tillägg av Mepact till kemoterapi resulterade i statistisk signifikant förbättring av totalöverlevnaden och en trend mot bättre sjukdomsfri överlevnad. De kommenterar också att de tidigare publicerat preliminära resultat från denna studie och att de nu när de har mer data, reviderar sina slutsatser och rapporterar uppdaterade resultat.

Det kan finnas en interaktion med ifosfamid och Mepact men den är sannolikt liten och av mindre klinisk betydelse, enligt EMA.

I studien var andelen som avbröt behandlingen högre i gruppen som fick Mepact jämfört med gruppen som inte fick Mepact. Företaget uppgav att de flesta avhopp inte orsakades av

biverkningar som krävde kliniskt signifikanta åtgärder, att biverkningarna inte var livshotande, och inte heller krävde att behandlingen med Mepact avbröts. Detta var en öppen studie och behandlingen med Mepact fortgick efter det att övrig cancerbehandling var avslutad. Företaget har framfört att det i detta fall finns det anledning att tro att de studiedeltagare som hoppade av i viss utsträckning gjorde detta eftersom de ville undvika extra besök för en terapi som var under utvärdering.

När Mepact användes tillsammans med andra cancerläkemedel ökade den tid som patienterna överlevde utan att deras sjukdom kom tillbaka signifikant jämfört med om patienten enbart fick andra cancerläkemedel. Den relativa risken för att dö minskade med 28 procent hos de patienter som fick Mepact. ($p = 0.0313$, hazard ratio (HR) = 0.72 [95 % confidence interval (CI): 0.53, 0.97]).

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som följer en population under en tidshorisont på 60 år. Denna bygger på effektdata från 12,25 års uppföljning från den pivotala studien och har kompletterats med data från den medicinska litteraturen. I modellen beräknas kostnader bland annat för läkemedlet, dess administrering och amputation. Den tar även hänsyn till produktions- och konsumtionseffekter för ökad överlevnad. Kostnaden för läkemedlet utgör merparten av de ökade kostnaderna som behandlingen medför.

Företaget har inte kunnat hitta publicerade livskvalitetsvikter specifika för osteosarkom. Därför har man utgått ifrån liknande sjukdomstillstånd i andra cancerformer och beräknat genomsnitt av dessa. Utfallet av analysen är inte känsligt för olika värden på dessa vikter. För symptomfria tillstånd appliceras åldersrelaterad förväntad livskvalitet hos en svensk population. I och med den långa tidshorisonten kan patienterna befinna sig länge i dessa tillstånd vilket medför att modellen här är känslig för alternativa antaganden. Att hälsoeffekten är utspridd över tid innebär även att analysen är känslig för alternativa antaganden om diskonteringsränta.

Vid antagande om att antalet doser som administreras kommer att vara lika som i studien blir utfallet 700 000 kronor per livskvalitetsjusterat levnadsår. Vid antagande om att antalet doser följer det rekommenderade i produktresumén blir utfallet 900 000 kronor. Modellen justerar inte effekt utifrån antalet doser som anges utan använder den i studien uppmätta effekten.

TLV har haft överläggning med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Mepact är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningsstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

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.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög. Detta mot bakgrund av att trots att kemoterapi har förfinats under de senaste årtiondena har överlevnaden nått en plåtå på 60-70 procent.

TLV anser att man i utvärderingen av Mepact bör se till hela studiepopulationen, det vill säga kemoterapi (utan tillägg av Mepact) jämfört med kemoterapi med tillägg av Mepact. Vår bedömning är att detta är en relevant jämförelse för svenska förhållanden eftersom även andra preparat än cisplatin, doxorubicin och högdos metotrexat används.

När Mepact användes tillsammans med andra cancerläkemedel ökade den tid som patienterna överlevde utan att sjukdomen kom tillbaka signifikant jämfört med om patienten enbart fick andra cancerläkemedel. Den relativa risken för att dö minskade med 28 procent hos de patienter som fick Mepact. Mepact använt i tillägg till kemoterapi har visat sig öka sexårsöverlevnaden från 70 till 78 procent. Detta motsvarar att risken för att avlida minskar med nästan en tredjedel. Däremot är det inte visat att Mepact ökat den sjukdomsfria överlevnaden då dessa resultat inte var signifikanta, men det fanns en trend för detta.

TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger någonstans mellan 700 000 och 900 000 kronor. Kostnaden är visserligen hög, men eftersom Mepact är avsett att behandla ett allvarligt sjukdomstillstånd får den ändå anses rimlig. Den lägre av de två kostnadsskattningarna baseras på genomsnittet doser som gavs i studien och den högre på det högre antal som anges i produktresumén. När fler doser administreras inom intervallet bör detta innebära en bättre effekt än i studien, vilket inte har kunnat justeras för i modellen. Med ett antagande om avtagande marginalnytta per dos administrerad bedöms kostnaden i klinisk praxis därför ligga någonstans mellan dessa två skattningar.

Vid en sammantagen bedömning finner därför TLV att kostnaden för Mepact framstår som rimlig och förutsättningarna enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är sålunda uppfyllda.

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

2312/2012

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: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit hälsoekonom Martin Eriksson. I handläggningen har även deltagit medicinska utredaren Fredrika Rydén och juristen Mikael Hedberg.

Catarina Andersson Forsman

Martin Eriksson