

SÖKANDE

Celgene AB
Kista Science Tower, Färögatan 33
164 51 Kista

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-06-19 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Imnovid	Kapsel, hård	1 mg	Blisters, 21 kapslar	118823	72 624,00	72 791,00
Imnovid	Kapsel, hård	2 mg	Blisters, 21 kapslar	590263	73 765,00	73 932,00
Imnovid	Kapsel, hård	3 mg	Blisters, 21 kapslar	546345	74 905,00	75 072,00
Imnovid	Kapsel, hård	4 mg	Blisters, 21 kapslar	579260	76 046,00	76 213,00

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Imnovid	Kapsel, hård	1 mg	Blister, 21 kapslar	118823	72 624,00
Imnovid	Kapsel, hård	2 mg	Blister, 21 kapslar	590263	73 765,00
Imnovid	Kapsel, hård	3 mg	Blister, 21 kapslar	546345	74 905,00
Imnovid	Kapsel, hård	4 mg	Blister, 21 kapslar	579260	76 046,00

UTREDNING I ÄRENDET

Multipelt myelom är en cancerform som uppstår i benmärgen. Benmärgen producerar bland annat en typ av vit blodkropp som kallas plasmaceller. Ur plasmacellerna utvecklas immunglobuliner som är en del av immunförsvaret. Multipelt myelom uppstår när en plasmacell börjar dela sig okontrollerat.

Imnovid (pomalidomid) är ett läkemedel som i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. Innovid är också registrerat som ett sällsynt läkemedel och angelägenhetsgraden kan anses vara hög.

I registreringsstudien¹ inkluderades patienter med diagnostiserat multipelt myelom som tidigare genomgått två behandlingslinjer av läkemedel mot multipelt myelom och progredierat trots behandling. Patienterna randomiserades till behandling med Innovid kombinerat med lågdos dexametason eller till behandling med högdos dexametason. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid till sjukdomsprogression eller död. Mediantiden för PFS var statistiskt signifikant till fördel för patienterna som behandlades med Innovid och lågdos dexametason (HR=0,45, 95 % KI: 0,35–0,59). Ett sekundärt effektmått var total överlevnad. Vid en interimanalys som inföll vid tidpunkten för den slutgiltiga PFS-analysen visades att behandling med Innovid hade fördelar även på total överlevnad. Efter det erbjöds, av etiska skäl, patienterna som behandlades med högdos dexametason att byta till behandling med Innovid, så kallad cross-over.

Företaget modellerar den kliniska effekten med utgångspunkt i den kliniska studien och anpassar parametriska kurvor för möjligheten att extrapolera effekten. Eftersom det är en påtaglig cross-over från dexametasonarmen efter tidpunkten för den finala PFS-analysen är det nödvändigt att justera för den effekten avseende utfallsmåttet total överlevnad. Det resulterar i att den relativa behandlingsvinsten av Innovid ökar.

¹ San Miguel J et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial, [Lancet Oncol.](#) 2013 Oct;14(11):1055-66.

Ett flertal olika parametriska fördelningar prövas och den som har den bästa statistiska passformen väljs. Det är den log-normala fördelningen och det visuella intrycket när fördelningen visas mot Kaplan-Meier skattningarna tyder på en god överensstämmelse. Användningen av log-normal fördelning innebär dock i det här fallet en mycket långsam konvergering av behandlingsarmarna vilket på längre sikt inte är fullt rimlig.

För den progressionsfria överlevnaden bygger analysen på avsevärt mer kompletta data i jämförelse med den totala överlevnaden. Den parametriska formen med bäst statistisk passform är i det här fallet extreme-värde modellen. Även den ger en synbart bra överensstämmelse med Kaplan-Meier skattningarna. Då data är relativt kompletta uppkommer endast en kortare extrapoleringsperiod.

Företaget utgår från gällande listpriser för dexametasonbehandling. Det pris på Imnovid som används i ansökan är det pris som företaget sökt om vilket innebär en kostnad om 76 213 kronor per 28 dagars cykel. Övriga vårdkostnader och kostnader för hantering av biverkningar förefaller rimliga.

I den kliniska studien mättes livskvalitet med instrumenten QLQ-MY20, QLQ-C30 och EQ-5D. Resultaten visade genomgående ett bättre utfall för patienterna i Imnovid armen än för patienterna i dexametasonarmen. Företaget har använt resultaten för EQ-5D i sin analys. I TLV:s analys har livskvalitetsvikterna justerats så att det är samma nivå i båda armarna efter att patienterna har progredierat.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Imnovid är ett Orphan Drug eller särläkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som särläkemedel 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 ansökningstillfället. 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:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra

patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning:

Imnovid är indicerat vid behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

Det mest relevanta jämförelsealternativet är bästa understödjande behandling, där effekten antas vara den av högdos dexametason.

Imnovid kombinerat med lågdos dexametason har fördelar, både avseende PFS och total överlevnad, jämfört med högdos dexametason. Osäkerheten för PFS är låg. För total överlevnad är osäkerheten något större på grund av att patienterna som behandlades med högdos dexametason tilläts övergå till behandling med Imnovid.

Den hälsoekonomiska analysen är primärt känslig för antaganden avseende extrapoleringen av den totala överlevnaden och antaganden om hur länge patienter står kvar på behandling efter att de har progredierat. Med utgångspunkt i den parametriska extrapoleringen av överlevnaden, rimliga antaganden om avtagande effekt på längre sikt och viss användning av Imnovid även efter progression så är en rimlig bedömning att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 750 000 kronor.

Det är värt att observera att kostnaden för ökad överlevnad, det vill säga skillnaden mellan produktion och konsumtion inte relaterad till behandlingen eller sjukdomen under den förlängda livslängden, inte ingår i ovanstående beräkningar. Som ett resultat av TLV:s pågående överväganden kring tillämpningen av den etiska plattformen gör TLV bedömningen att dessa kostnader inte bör ingå i beslutsunderlaget.

TLV bedömer att kostnaden är rimlig med hänsyn tagen till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad.

Sammantaget och med hänsyn även taget till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kostnaden för Imnovid framstår som rimlig och att kriterierna enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

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), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Lampa. I handläggningen har även hälsoekonomen Fredrik Nilsson deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa