

Datum  
2014-02-27Vår beteckning  
3362/2013**SÖKANDE**GlaxoSmithKline AB  
Box 516  
169 29 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-02-28 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

<b>Namn</b>	<b>Form</b>	<b>Styrka</b>	<b>Förp.</b>	<b>Varunr</b>	<b>AIP (SEK)</b>	<b>AUP (SEK)</b>
TAFINLAR	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 28 kapslar	409732	9053,00	9220,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 120 kapslar	066091	38800,00	38967,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	75 mg	Burk, 28 kapslar	079519	13580,00	13747,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	75 mg	Burk, 120 kapslar	507219	58200,00	58367,00

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
TAFINLAR	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 28 kapslar	409732	9053,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	50 mg	Burk, 120 kapslar	066091	38800,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	75 mg	Burk, 28 kapslar	079519	13580,00
TAFINLAR	Kapsel, hård	75 mg	Burk, 120 kapslar	507219	58200,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Malignt hudmelanom var den sjätte vanligaste tumörsjukdomen i Sverige år 2011. Incidensen av sjukdomen ökar. Medianålder vid diagnos är 60 år för kvinnor och 64 år för män. Cirka 500 personer dör av sjukdomen per år i Sverige.

Tafinlar innehåller dabrafenib och är avsett att användas som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.

Innan patienterna behandlas med Tafinlar måste BRAF V600-mutationen ha bekräftats genom ett validerat test. Hudmelanom innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i melanom som har uppkommit i solbelyst hud. Av melanomen har 30-60% BRAF-mutationer, vanligast är BRAFV600E-mutationen.

Malignt melanom kan indelas i olika stadier. Metastaserat malignt melanom (MMM) är en mycket allvarlig sjukdom som tillhör antingen stadium IIIC (spridning till  $\geq 4$  näraliggande lymfnoder eller metastasering till näraliggande lymfvävnad eller hud) eller stadium IV.

MMM kan enligt svenska riktlinjer behandlas med kemoterapi (dakarbazin (DTIC), temozolomid), immunterapi och målsökande behandling (Yervoy, Zelboraf), samt kirurgi/strålning i palliativt syfte.

Tafinlar har i den pivotala studien (BREAK-3) visat kliniskt signifikant effekt gällande progressionsfri överlevnad (PFS) i jämförelse med DTIC (median 6,9 månader jämfört med 2,7 månader). En större andel patienter i Tafinlargruppen svarade delvis eller helt på behandlingen. Inga stora skillnader i livskvalitet mellan patientgrupperna uppmättes.

Överlevnadsdata från en analys cirka ett och ett halvt år efter inklusion av den sista patienten i BREAK-3 visar att medianöverlevnaden var 18,2 månader för Tafinlar och 15,6 månader för DTIC. Mer än hälften av patienterna som från början behandlades med DTIC gick över till Tafinlar under studiens gång.

3362/2013

De vanligast förekommande ( $\geq 15\%$ ) biverkningarna var lokala abnorma förhårdnader och förtjockningar i överhuden, huvudvärk och feber. De vanligaste allvarliga biverkningarna var skivepitelcancer (10%) och febertillstånd.

EMA konkluderade i sin Assessment report att effekten av Tafinlar avseende PFS var kliniskt signifikant för denna patientgrupp. EMA konkluderade också att effekten avseende PFS och andel patienter som svarade på behandlingen var likartad för Tafinlar och Zelboraf, baserat på indirekta jämförelser.

Enligt den i produktresumén rekommenderade dosen är läkemedelskostnaden för att behandla med Tafinlar 13 747 kronor per vecka, eller cirka 59 000 kronor per månad. Listpriset på det läkemedel som är det mest lika alternativet, Zelboraf, är 19 557 kronor per förpackning om 56 tabletter. Det innebär att läkemedelskostnaden för Zelboraf enligt den i produktresumén rekommenderade dosen är cirka 84 000 kronor per månad.

TLV har tidigare (dnr 1205/2012) bedömt att Zelboraf inte är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ i förhållande till kemoterapi, DTIC.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys. I analysen använder företaget data från decemberavstämningen 2012 av BREAK-3 för att skatta överlevnadsvinsten av behandlingen. Företaget hanterar cross-over problematiken i den kliniska studien genom att tillämpa RPSFT-metoden på utfallsmåttet total överlevnad. För extrapolering av måttet total överlevnad förlitar sig företaget på amerikanska registerdata som sedan stämts av mot svenska registerdata. I extrapoleringen är mortalitetsrisken densamma i båda armarna.

Den progressionsfria överlevnaden i den hälsoekonomiska modellen bygger initialt på Kaplan-Meier skattningar från juni 2012 avstämningen av BREAK-3. Efter den initiala fasen antas en exponentialfördelning vilket innebär att effekten antas avta tämligen snabbt.

I den pivotala studien användes EQ-5D för att mäta patienternas livskvalitet och företaget använder den brittiska tariffen för att ta fram de livskvalitetsvikter som används i kostnadseffektivitetsberäkningarna. Resultaten visar att Tafinlar-patienterna före progression har en livskvalitet som är marginellt bättre än DTIC-patienternas livskvalitet. Efter progression antas livskvaliteten vara lika i båda behandlingsarmarna.

Enligt den hälsoekonomiska modellen vinner patienterna i genomsnitt 0,76 levnadsår, vilket motsvarar 0,55 kvalitetsjusterade levnadsår. Av de vunna levnadsåren infinner sig 0,4 år innan det att patienterna progredierat och 0,36 år efter det att patienterna progredierat.

Kostnadseffektivitetsberäkningarna är speciellt känsliga för variation i vissa parametrar, framförallt avseende läkemedelsåtgång och resursåtgång i senare behandlingsled. Företaget utgår i sin ansökan från antagandet om att 40 procent av DTIC-patienterna och 20 procent av Tafinlar-patienterna kommer att behandlas med Yervoy. Om skillnaden mellan behandlingsarmarna är mindre stiger kostnaden per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår snabbt.

3362/2013

Om kostnadseffektivitetsberäkningarna baseras på den faktiska läkemedelsåtgången i BREAK-3 fram till avstämningen i juni 2012, samt listpriserna för läkemedel som används i senare behandlingsled, så blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 810 000 kronor.

Om beräkningarna istället baseras på antaganden om ett tjugo procent lägre pris på Yervoy, som används i senare behandlingsled, så stiger kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 875 000 kronor.

## 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.

Tafinlar är avsett att användas som monoterapi för behandling av vuxna patienter som drabbats av malignt melanom med BRAF V600-mutation som inte går att operera eller som metastaserat (tillhör stadium IIIC eller IV), det vill säga mycket allvarliga former av sjukdomen melanom, varför sjukdomens svårighetsgrad bedöms som mycket hög.

Tafinlar har i den pivotala studien visat effekt mätt som PFS samt andel patienter som svarar på behandlingen. I studien jämfördes Tafinlar med DTIC i den aktuella patientgruppen. Det fanns dessutom en skillnad i medianöverlevnad mellan grupperna trots att många patienter i DTIC-gruppen bytt till Tafinlar under studiens gång.

Det finns primärt två olika behandlingsalternativ att välja mellan, DTIC och Zelboraf. TLV har tidigare, till de officiella listpriser som fortfarande gäller, bedömt att Zelboraf inte är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till DTIC. Därav följer att Zelboraf inte är det relevanta jämförelsealternativet till Tafinlar.

TLV bedömer därför att det relevanta jämförelsealternativet är DTIC.

Med antaganden som TLV bedömer vara de mest troliga ifråga om primär läkemedelsåtgång samt läkemedels och resursåtgång i senare behandlingsled, så uppgår merkostnaden för Tafinlarbehandling till cirka 480 000 kronor över patienternas förväntade kvarvarande livstid.

Den inkrementella hälsovinst som patienterna får av behandlingen, d.v.s. den ytterligare nytta som patienterna får vid behandling med Tafinlar, uppgår till 0,55 kvalitetsjusterade levnadsår.

Det innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Tafinlar jämfört med DTIC beräknas till cirka 875 000 kronor.

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.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet.

TLV bedömer att kostnaden för nyttan av behandling med Tafinlar som hög men rimlig. Sjukdomens mycket höga svårighetsgrad gör att läkemedlet får bedömas vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Tafinlar ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

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 Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektör Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson Forsman, förbundsordförande Elisabeth Wallenius, läkemedelschef Maria Landgren, professor Per Carlsson, docent Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektör Gunnar Persson. Föredragande har varit hälsoekonom Fredrik Nilsson. I handläggningen har även deltagit medicinsk utredare Maria Storey och jurist Marianne Aufrecht- Gustafsson.

Stefan Lundgren

Fredrik Nilsson