

Datum
2015-12-02Diarienummer
1351/2015**SÖKANDE**Eisai AB
Svärdvägen 3A
182 33 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-12-03 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lenvima	Hårda kapslar	4 mg	Blister, 30 hårda kapslar	478672	15 818	15 985
Lenvima	Hårda kapslar	10 mg	Blister, 30 hårda kapslar	387479	15 818	15 985

SKÅL FÖR BESLUT

TLV:s bedömning

TLV gör följande bedömning.

- Det finns flera typer av sköldkörtelcancer varav den differentierade typen är vanligast förekommande. Vissa av patienterna i denna grupp svarar inte på behandling med radioaktivt jod, vilket bidrar till mer aggressiva tumörer. Tillståndet är svårbehandlat, fortskridande, saknar bot och leder till en förtidig död. 10-årsöverlevnaden sjunker i denna patientgrupp från 85%, som är generell för sköldkörtelcancerpatienter, till 10%. Svårighetsgraden bedöms därmed vara mycket hög.
- Nexavar (sorafenib) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Lenvima (lenvatinib). Nexavar är det enda godkända behandlingsalternativet vid samma indikation och ingår i läkemedelsförmånerna. Nexavar är inte prövat för indikationen sköldkörtelcancer av TLV och det kan finnas patienter som inte är lämpliga för Nexavar. Därför kan det vara relevant att även jämföra med bästa möjliga omvårdnad utan aktiv behandling.
- Lenvima har i en indirekt jämförelse visat en längre tid till progression jämfört med Nexavar. En längre total överlevnad har inte kunnat påvisas. I den hälsoekonomiska modellen ingår även förlängd överlevnad som ett moment. I den hälsoekonomiska modellen motsvarar dock inte den extra överlevnaden för Lenvima förlängningen av den progressionsfria tiden. I kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår om 890 000 kronor för Lenvima jämfört med Nexavar ingår ett antagande om att patienterna lever kortare efter progression med Lenvima än med Nexavar. Med ett antagande om att överlevnaden efter progression är lika lång efter progression oavsett om patienten har använt Lenvima eller Nexavar så skulle kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i detta ärende bli lägre än 890 000.
- I underlaget ingår även en hälsoekonomisk jämförelse av Lenvima med bästa möjliga omvårdnad där kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är mycket hög. Kostnaden ligger dock inom spannet för vad TLV tidigare bedömt vara rimligt med hänsyn taget till sjukdomens svårighetsgrad.
- Det finns behov av ytterligare ett behandlingsalternativ för patienterna, vilket inte minst beror på att biverkningsprofilen delvis skiljer sig åt mellan Lenvima och Nexavar.
- TLV anser att en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår går att acceptera utifrån sjukdomens mycket höga svårighetsgrad.
- Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lenvima ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.
- Ansökan ska därför beviljas och Lenvima subventioneras.

Tillämpliga bestämmelser

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) 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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

ÄRENDET**Ansökan**

Eisai AB har ansökt om att följande läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris ska fastställas:

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)
Lenvima	Hårda kapslar	4 mg	Blistert, 30 hårda kapslar	478672	15 818
Lenvima	Hårda kapslar	10 mg	Blistert, 30 hårda kapslar	387479	15 818

Utredning i ärendet

Lenvima erhöU regulatoriskt godkännande i Europa 2015-05-29 med indikationen: *Lenvima är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv, lokalt framskriden eller metastaserad, differentierad (papillär/follikulär/Hürthle-cell) sköldkörtelcancer (DTC), som är refraktär mot radioaktivt jod (RAI).*

Den rekommenderade dosen för Lenvima är 24 mg dagligen.

Behandling med Lenvima har jämförts mot placebo i en randomiserad och dubbelblind studie, benämnd SELECT. Hos patienter med en progressiv sjukdom gav behandling med Lenvima en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) på 14,7 månader jämfört med placebo (18,3 versus 3,6). En signifikant bättre objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs i Lenvimagruppen; 64,8 % jämfört med 1,5 % hos placebogruppen. Medianöverlevnaden (OS) uppnåddes inte. Nästan alla patienter i placeboarmen övergick till aktiv behandling efter progression, vilket ger en osäkerhet i tolkning av överlevnadsdata. Lenvimagruppen visade dock ett bättre numeriskt resultat än placebogruppen. En signifikant skillnad i totalöverlevnad till Lenvimas fördel visades efter

justering för cross-over från placebogrupper till användning av Lenvima (HR=0,62). EMA betraktade denna uppgift som explorativ. I den sekundära analysen var det efter justering för cross-over fortfarande en signifikant fördel för Lenvima gentemot placebo (HR=0,53). Denna uppgift är dock ännu inte publicerad.

De oftast rapporterade biverkningarna förekommande hos ≥ 30 % av patienterna, är hypertoni, diarré, minskad aptit, viktnedgång, trötthet, illamående, proteinuri¹, inflammerad mun, kräkningar, heshet, huvudvärk och så kallat "hand- och fotsyndrom"². Biverkningarna hos Lenvima är i linje med andra läkemedel i samma grupp. I studien har sex dödsfall bedöms som antingen möjligt eller troligt relaterade till behandlingen med Lenvima. EMA bedömer dock att säkerhetsprofilen för Lenvima är acceptabel och hanterbar och likvärdig med den för Nexavar. Det mest relevanta jämförelsealternativet är enligt företagets mening Nexavar. Nexavar är det enda godkända behandlingsalternativet vid differentierad sköldkörtelcancer som inte svarar på behandling med radioaktivt jod, och ingår i läkemedelsförmånerna.

I en indirekt jämförelse av PFS mellan Lenvima och Nexavar framgår en signifikant skillnad till Lenvimas fördel med låg hasardkvot.

Vid den indirekta jämförelsen av OS mellan Lenvima och Nexavar påvisas en numerisk fördel för Lenvima jämfört med Nexavar. Det finns dock ingen statistisk signifikans i uppgifterna över relativ överlevnad från den indirekta jämförelsen. Det är så vitt TLV känner till inte studerat hur sambandet ser ut mellan progression och överlevnad för denna patientgrupp. Den stora skillnaden i progressionsfri överlevnad och det numeriska värdet för OS till Lenvimas fördel kan tala för att det sannolikt finns en överlevnadsfördel för Lenvima jämfört med Nexavar.

Läkemedelskostnaden för Lenvima är 35 000 kronor per månad. För Nexavar är motsvarande kostnad 28 000 kronor.

Företaget har i hälsoekonomisk modell beräknat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Lenvima jämfört med Nexavar. Enligt företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 390 000 kronor jämfört med Nexavar.

TLV har funnit att flera av företagets antaganden inte är rimliga att göra. Det rör antaganden om dos, upplevd hälsorelaterad livskvalitet vid behandling med Lenvima eller Nexavar, extrapolering av progressionsdata samt behandling efter progression på Lenvima eller Nexavar. Med mer rimliga antaganden uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i företagets modell till 890 000 kronor jämfört med Nexavar. Resultatet förutsätter att patienter som behandlas med Lenvima lever längre än patienter som behandlas med Nexavar. Det är det främsta osäkerhetsmomentet i analysen.

Med samma hälsoekonomiska modell har företaget jämfört Lenvima med bästa möjliga omvårdnad. Enligt företaget är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 830 000 kronor för Lenvima jämfört med bästa möjliga omvårdnad. TLV har på motsvarande sätt justerat

¹ Förändringar av urinprovresultat beträffande protein (högt)

² Rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter

antaganden och har i modellen kommit fram till en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med bästa möjliga omvårdnad om 960 000 kronor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 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.

BESLUTFATTARE OCH UTREDARE

Beslutet har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet:

Förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Susanna Wallerstedt, f.d. läkemedelschefen Karin Lendenius.

Föredragande har varit den medicinska utredaren Anna Strömgren och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även juristen Anna Mård deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Anna Strömgren