

Datum  
2011-05-02Vår beteckning  
1547/2010**SÖKANDE**Meda 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 3 maj 2011 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ceplene	Injektionsvätska, lösning	0,5 mg/ 0,5 ml	Injektionsflaskor, 14 x 0,5 ml	487608	10 500,00	10 667,00

## 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)
Ceplene	Injektionsvätska, lösning	0,5 mg/0,5 ml	Injektionsflaskor, 14 x 0,5 ml	487608	10 500,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Ceplene är ett särläkemedel som används i kombination med interleukin-2 (IL-2, ett läkemedel mot cancer) som underhållsbehandling av vuxna med akut myeloid leukemi (AML), en cancerform som angriper de vita blodkropparna. Ceplene används under patientens första remission (en symtomfri period efter den första behandlingsomgången).

Vid AML sker en ansamling i benmärgen av omogna förstadier till myeloiska celler (granulocyter, monocyter, trombocyter och erythrocyter). Den normala blodbildningen hämmas kraftigt och ger symptom i form av feber, trötthet, svaghet, blödningar, infektioner och avmagering.

Med hjälp av intensiv cytostatikabehandling kan komplett remission (CR) uppnås i relativt hög grad hos yngre patienter, men i lägre grad hos äldre. Benmärgstransplantation kan i vissa fall utföras när CR erhållits och är en effektiv anti-leukemisk behandling. Patienter som transplanteras efter första remission har generellt en återfallsrisk på 10-20 procent. Behandlingen är dock förenad med betydande toxicitet och därmed risker varför denna behandling inte passar alla. Vinsten med behandling skiljer sig också åt mellan olika patienttyper och passande donator finns inte alltid. Få behandlingscentra accepterar patienter äldre än 60 år. Cirka 40 procent av patienter under 60 år blir transplanterade. Återfall är vanligt, majoriteten av AML-patienter som inte genomgår benmärgstransplantation, får återfall efter ungefär ett år. Patienter med återfall av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos och få kan botas.

Den aktiva substansen i Ceplene, histamindihydroklorid, är en immunmodulator. Det innebär att Ceplene förändrar immunsystemets aktivitet (kroppens naturliga försvar). Histamin finns naturligt i kroppen, där det deltar i många processer. Vid behandling av AML tror man att Ceplene verkar genom att skydda immunsystemets celler från skador, att det förstärker effekten av IL-2, ett läkemedel som stimulerar immunsystemet till att angripa cancerceller. När Ceplene ges tillsammans med IL-2 hjälper det immunsystemet att döda de leukemiceller som finns kvar i kroppen under remission. Därmed kan tiden tills AML kommer tillbaka förlängas.

Ceplene i kombination med IL-2 har jämförts med ingen behandling på 261 patienter i första remission (CR1) och på ytterligare 59 patienter i efterföljande remission efter återfall (CR>1). Huvudeffektmaatet var hur länge det dröjde tills sjukdomen kom tillbaka eller patienten avled.

Kombinationen av Ceplene och IL-2 var mer effektiv än ingen behandling när det gällde att förlänga tiden tills AML kom tillbaka eller patienten avled. För CR1-patienterna ökade mediandurationen för den sjukdomsfria överlevnadstiden från 291 dagar (9,7 månader) till 450 dagar (15 månader) efter Ceplene, i kombination med IL-2, jämfört med för de patienter som inte fick någon underhållsbehandling. Antalet CR1-patienter som förblev leukemifria i tre år var 40 procent efter Ceplene, i kombination med IL-2, jämfört med 26 procent av dem som inte fick denna behandling. Ingen effekt av Ceplene, i kombination med IL-2, kunde iakttas hos patienter som hade sin andra eller senare remission.

Ceplene har godkänts enligt förfarandet för undantagsfall. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om Ceplene eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelmyndigheten (EMA) går varje år igenom eventuell ny information som kan ha kommit fram och aktualiserar sin sammanfattning när så behövs.

För ett och ett halvt års behandling uppgår kostnaden för Ceplene, tillsammans med IL-2, och beredning till [REDACTED].

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modell där de ställer effekterna och kostnaderna för Ceplene, tillsammans med IL-2, mot ingen behandling. Enligt modellen är kostnaden låg för den hälsovinst som patienten gör.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Ceplene är ett Orphan Drug eller säräkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som säräkemedel 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 gör följande bedömning.

Ceplene är ett säräkemedel som kan användas vid underhållsbehandling av vuxna med akut myeloid leukemi (AML), en cancerform som angriper de vita blodkropparna. Ceplene ska

1547/2010

användas tillsammans med interleukin-2 (IL-2). Ceplene används under patientens första remission (en symtomfri period efter den första behandlingsomgången). Patienter med återfall av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos och få kan botas. Vi bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.

Ceplene har godkänts enligt förfarandet för undantagsfall. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om Ceplene eftersom sjukdomen är sällsynt.

Kombinationen av Ceplene och IL-2 var mer effektiv än ingen behandling när det gällde att förlänga tiden tills AML kom tillbaka eller patienten avled: hos patienter som hade sin första fullständiga remission förlängdes mediandurationen för den sjukdomsfria överlevnadstiden från 9,7 månader utan behandling till 15 månader med behandling med Ceplene och IL-2.

Det har inte tidigare funnits något läkemedel som visat att det förlänger tiden fram till ett återfall utan ingen behandling alls har varit det alternativ som funnits förutom benmargstransplantation. Benmargstransplantation är dock inte ett alternativ för alla patienter. Prognosen för överlevnaden efter ett återfall är dålig. Med tanke på bland annat det stora medicinska behovet som föreligger i denna patientgrupp har Ceplene blivit godkänt för användning trots att det inte varit möjligt att få fullständig information om Ceplene.

Det saknas fullständig information om Ceplenes effekt. I det underlag som finns framstår det dock som att Ceplene förlänger den återfallsfria tiden med cirka sex månader. Kostnaden per vunnen QALY framstår som, i sammanhanget, låg även om även denna bedömning är behäftad med osäkerhet. Mot bakgrund av att sjukdomen har hög svårighetsgrad, patienternas låga livskvalitet och behov av behandlingsalternativ anser TLV att förutsättningarna för att bevilja Ceplene subvention är uppfyllda. Ansökan ska således beviljas.

## 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: Generaldirektör Stefan Lundgren, Medicinsk rådgivare Stefan Back, Docent Lars-Åke Levin, Docent Ellen Vinge, Chef för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Mikael Hedberg.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén