

SÖKANDE

Roche AB
Box 47327
100 74 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-04-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Zelboraf	Filmdragerad tablett	240 mg	Blister, 56x1 tabletter	438759	14 111,46	14 278,50

Villkor

Företaget ska senast den 31 december 2017 inkomma till TLV med uppgift om hur Zelboraf och Tafinlar doseras i klinisk praxis.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Zelboraf	Filmdragerad tablett	240 mg	Blister, 56 x 1 tabletter	438759	14 111,46

UTREDNING I ÄRENDET

Zelboraf innehåller vemurafenib och är avsett att användas för att behandla patienter vars melanom har spridit sig till andra delar av kroppen eller inte kan tas bort med kirurgi. Läkemedlet kan enbart användas för behandling av melanom som har en förändring (mutation) i den så kallade "BRAF"-genen.

Malignt hudmelanom var den sjätte vanligaste tumörsjukdomen i Sverige år 2011. Incidensen av sjukdomen ökar. Medianåldern vid diagnos av melanom är 60 år hos kvinnor och 64 år hos män. Tidig upptäckt har stor betydelse för att minska mortaliteten vid sjukdomen.

Ultraviolet (UV) strålning anses vara den viktigaste omgivningsfaktorn involverad i uppkomst av melanom, men det är oklart vilka våglängder inom UV-området som är betydelsefulla.

Hudmelanom innehåller en stor mängd mutationer, framför allt melanom som har uppkommit i solbelyst hud. BRAFV600-mutationer är de vanligaste kända mutationerna i melanomtumörer och de uppträder på ett tidigt stadium. Zelboraf är en så kallad BRAF-hämmare och verkar genom att blockera proteinet BRAF som normalt medverkar till att stimulera celledelning.

I den kliniska studie som låg till grund för registreringen av Zelboraf visade Zelboraf bättre effekt än jämförelsealternativet (dakarbazin) avseende total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) vid behandling av den aktuella patientgruppen. Den genomsnittliga doseringen i denna studie var lägre än rekommenderad dosen enligt produktresumén. Säkerhetsprofilen av Zelboraf ansågs vid registreringen vara acceptabel och generellt hanterbar. Biverkningar kan dock leda till dossänkningar och behandlingsavbrott.

Den europeiska registreringsmyndigheten EMA har konkluderat att effekten avseende OS och PFS var likvärdig för de två i Sverige registrerade BRAF-hämmarna Zelboraf och Tafinlar, baserat på indirekta jämförelser.

Priset för Zelboraf är 14 278,50 kronor per förpackning (56 tabletter).

Företaget har utfört en kostnadsminimeringsanalys där kostnaden för behandling med Zelboraf jämförs med kostnaden för behandling med Tafinlar. Analysen omfattar endast den faktiska läkemedelskostnaden. Företaget antar alltså att inga skillnader beträffande vårdkostnader och resursutnyttjande eller övriga kostnader föreligger mellan dessa läkemedel.

Företaget har baserat läkemedelsåtgången på dosering enligt kliniska studier (RDI).

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.

De patienter som omfattas av de godkända indikationerna för Zelboraf har drabbats av en hög svårighetsgrad av sjukdomen. Prognosen för metastaserat malignt melanom är mycket dålig, särskilt när sjukdomen spridit sig bortom den regionala lymfkörtelstationen.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Zelboraf är Tafinlar. Båda dessa läkemedel är BRAF-hämmare och de har samma indikation. TLV har antagit likvärdig klinisk effekt för Zelboraf som för Tafinlar.

TLV anser att det är befogat att jämföra kostnaden vid dosering enligt produktresumé. Även om en viss dosering har observerats i en klinisk studie så är det inte säkert att detta blir den verkliga dosen när läkemedlet används i klinisk praxis.

Vid beräkning utifrån rekommenderad dos för båda läkemedlen enligt produktresumén, överstiger kostnaden för behandling med Zelboraf kostnaden för behandling med Tafinlar (med cirka 2 600 kronor per patient och period om 28 dagar). Vid antagande om dosering enligt Relative Dose Intensity (RDI), det vill säga doseringen i studien, har behandling med Zelboraf däremot en lägre kostnad (cirka 5 700 kronor) än behandling med Tafinlar.

Det föreligger osäkerhet gällande hur Zelboraf doseras men TLV anser att det kan vara rimligt att anta att Zelboraf i högre grad än Tafinlar behöver dossänkas. Därför bedömer TLV att doserna som används i den pivotala studien kan ge en mer rättvisande bild av användningen jämfört med dosering utifrån produktresumén. Emellertid så kvarstår en hög osäkerhet om hur mycket dosen sänks i genomsnitt och hur detta påverkar de totala kostnaderna vid användning av Zelboraf. Därför kopplas subventionen till ett uppföljningsvillkor i form av att företaget

senast den 31 december 2017 ska inkomma till TLV med uppgifter om hur Zelboraf och Tafinlar doseras i klinisk praxis.

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 hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet.

Trots stora osäkerheter beträffande doseringsförfarandet anser TLV att det är rimligt att anta att behandling med Zelboraf inte kostar mer än behandling med Tafinlar. För att hantera osäkerheten kopplas beslutet med ett uppföljningsvillkor.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och Solidaritetsprincipen finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Zelboraf med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med det ovan beskrivna villkoret. Ansökan ska därför bifallas med ovan beskrivna villkor om uppföljning.

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: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, samt läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey och hälsoekonomen Sara Dalin. I handläggningen har även deltagit juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Maria Storey