

Datum
2012-10-25**Vår beteckning**
1205/2012**SÖKANDE**Roche AB
Box 47327
100 74 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Zelboraf, filmdragerad tablett ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

1205/2012

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	56 tablett(er)	438759	19390,00

UTREDNING I ÄRENDET

Maligt hudmelanom är en elakartad tumör som utgår från melanocyter, celler vars funktion är att producera melaninpigment. De vanligaste symtomen vid maligt melanom är att ett födelsemärke har vuxit, ändrat färg eller form, börjat klia eller blöda.

Den främsta orsaken till maligt melanom är solens ultravioletta strålning. Solning i solarier ökar också risken för maligt melanom. Maligt melanom är den sjätte vanligaste cancersjukdomen både bland kvinnor och bland män i Sverige.

Zelboraf innehåller den aktiva substansen vemurafenib, som är en så kallad kinashämmare (BRAF-hämmare). Vemurafenib hämmar proteinet BRAF som normalt medverkar till att stimulera celledelningen. I melanomtumörer med BRAF V600-mutation har aminosyra nummer 600 i proteinraden muterat. Mutationen leder till att tumörcellerna kan dela sig okontrollerat. Genom att blockera BRAF hämmar Zelboraf cancers tillväxt och spridning. Vid omuterat BRAF, så kallad vildtyp, ska Zelboraf inte ges.

Enligt företaget förekommer mutationer i BRAF-genen i cirka 40 procent hos maligt melanomfallen och V600 är den vanligaste mutationen.

Zelboraf är ett läkemedel i tablettform och är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med BRAF V600-mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom. Före behandlingsstart med Zelboraf måste patienten genomgå ett test som bekräftar att tumörcellerna har en BRAF V600-mutation. Rekommenderad dos är 960 mg (4 tabletter à 240 mg) två gånger dagligen. Zelboraf kan tas med eller utan mat men ska tas på samma sätt varje dag. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogress eller till oacceptabel toxicitet.

Företaget anger att behandling med dakarbazin är det relevanta jämförelsealternativet.

Zelboraf är studerat som monoterapi för behandling av patienter med metastaserat, icke-resektabelt melanom med BRAF V600-mutation. Inför studiestart screenades 2107 patienter. Av dessa exkluderades 1432 patienter från studien eftersom de inte uppfyllde kriterierna för BRAF-mutation. Till studien inkluderades 675 patienter med BRAF V600-mutation icke-resektabelt eller metastaserat melanom som tidigare var obehandlade.

1205/2012

Av de 338 patienterna i dakarbazin-gruppen så fick 48 patienter (14 %) aldrig någon behandling och utgick ur studien. Det berodde i de flesta fallen på att patienterna drog tillbaka sina medgivanden eller att de motsatte sig behandling. Det medför att evidensen för dakarbazin-gruppen inte är lika stark som om alla randomiserade patienterna hade inkluderats i analysen.

Randomiseringen stratifierades avseende geografisk region, patienternas funktionsstatus, metastasklassificering och serum-laktatdehydrogenas (LDH, normalt eller förhöjt värde).

Patienterna randomiserades till Zelboraf 960 mg (4 tabletter à 240 mg) två gånger dagligen eller dakarbazin, 1000 mg/m² på dag 1 var tredje vecka. I studien fortsatte behandlingen fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller tillbakadraget medgivande från patient att delta i studien. Studien var öppen, randomiserad, multicenter och internationell.

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS, overall survival) och progressionsfri överlevnad (PFS, progression-free survival). Med total överlevnad avsågs tiden från randomisering fram till död oavsett orsak. PFS definierades som tiden från randomisering fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak.

Vid den första interimanalysen hade 43 patienter (13 %) i Zelboraf-gruppen och 75 patienter (22 %) i dakarbazin-gruppen avlidit. Resultaten från analysen visade signifikanta förbättringar för studiens båda primära effektmått, total överlevnad och progressionsfri överlevnad, till Zelborafs fördel.

Zelboraf i monoterapi har i registreringsstudien vid en första analys visat en signifikant riskkvot för mortalitet (hazard ratio) på 0,37 för Zelboraf jämfört med dakarbazin. För progressionsfri överlevnad var hazard ratio 0,26 (95 % KI 0,20-0,33). Tabell 1 presenterar total överlevnad vid tre olika tidpunkter.

I samband med den första analysen av registreringsstudien beslutade Data and Safety Monitoring Board att patienter som behandlades med dakarbazin skulle tillåtas byta till behandling med Zelboraf.

Tabell 1. Total överlevnad

Sista datum för data-insamling	Behandling	Antal avlidna patienter (%)	Hazard Ratio (95% KI) Censurerade data	Hazard Ratio (95% KI) Icke censurerade data	Antal patienter som bytte behandling (%)
30 december 2010	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26-0,55)		0 (ej relevant)
	vemurafenib	43 (13)			
31 mars 2011	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33-0,59)	0,47 (0,35-0,62)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)			
3 oktober 2011	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49-0,77)	0,67 (0,54-0,84)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)			

1205/2012

Vid en uppdaterad analys den 3 oktober 2011 sågs en statistisk signifikant förbättring av medianen av total överlevnad i Zelboraf-gruppen jämfört med dakarbazin-gruppen, 13,2 månader respektive 9,6 månader, det vill säga 3,6 månader. Nästan en fjärdedel av patienterna hade då bytt behandling från dakarbazin till Zelboraf.

Även studiens sekundära effektmått, så som responsfrekvens, BORR (best overall response rate), responsens varaktighet samt tid till respons, var statistiskt signifikanta till Zelborafs fördel. Zelboraf har en förhållandevis god biverkningsprofil.

Enligt den i produktresumén rekommenderade dosen är läkemedelskostnaden för att behandla med Zelboraf 19 557 kronor per vecka, eller cirka 84 000 kronor per månad.

Den initialt goda effekten som ledde till rekommendation att tillåta dakarbazin-patienterna att byta behandling leder till vissa problem att tolka de kliniska resultaten från studien samt att uppföljningstiden för den relativa behandlingseffekten blir tämligen kort. Det innebär att den del av den hälsoekonomiska analysen som bygger på antaganden är lång.

Företaget antar i sin hälsoekonomiska modell att risken att dö de 14 första månaderna är lägre för patienter som får Zelboraf än för patienter som inte får Zelboraf. Efter dessa 14 månader antas risken att dö vara densamma oavsett om patienterna får Zelboraf eller ej. Baserat på registerdata för malignt melanompatienter används en mycket låg mortalitetsrisk för de patienter som har överlevt de första fem åren. Det resulterar i den extrapolerade perioden i en mycket långsam konvergering mellan behandlingsarmarna.

Enligt den hälsoekonomiska modellen vinner patienterna i genomsnitt 0,87 levnadsår, vilket motsvarar 0,7 kvalitetsjusterade levnadsår.

Kostnadseffektivitetsberäkningarna är speciellt känsliga för variation i vissa parametrar, framförallt avseende läkemedelsåtgång och resursåtgång i senare behandlingsled. Relativt små förändringar av enskilda parametrar har en stor påverkan på slutresultatet.

Om Zelboraf används en tid efter det att patienterna progredierat i sin sjukdom, eller om patienter har läkemedel hemma som behöver kasseras, så stiger kostnadseffektkvoten snabbt.

Väsentliga variabler avseende resursåtgång i senare behandlingsled bygger till stor del på expertskattningar. Speciellt viktig är den relativa läkemedelsåtgången av andra läkemedel som används efter det att patienter progredierat i sin sjukdom. Med ett antagande där det inte föreligger någon skillnad i hur stor andel av patienterna i andra linjens behandling som behandlas med ipilimumab så beräknas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 1 172 000 kronor.

Att det skulle vara en skillnad i ipilimumab-användning beroende på tidigare behandling kan dock vara rimligt. Företaget baserar sin uppskattning avseende framtida ipilimumab-användning på ett utlåtande från en klinisk expert i Sverige. Eftersom estimatet är viktigt har TLV tillfrågat två andra experter om deras bedömning av användningen. Samtliga experter bedömer att det kommer vara en skillnad i resursåtgång, men företagets expert skattar att

1205/2012

skillnaden kommer att vara större än vad de två experterna som bedömt frågan på TLV:s uppdrag gör. Med ett antagande om att 40 procent av dakarbazin-patienterna och 20 procent av Zelboraf-patienterna kommer att behandlas med ipilimumab så blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka en miljon kronor. Om skillnaden mellan behandlingsarmarna är mindre stiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår snabbt.

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande.

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:s huvuduppgift är att verka för en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av medlen inom läkemedelsförmånerna. Ett av huvudmotiven med lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är att de statliga anslag som finansierar systemet med läkemedelsförmåner ska utmynna i så mycket medicinsk nytta som möjligt.

Enligt kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska ett läkemedel subventioneras om kostnaderna för att använda läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Det är det sökande företaget som ska visa att villkoren är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs (8 § samma lag).

TLV gör följande bedömning.

Malignt melanom är en allvarlig sjukdom med hög mortalitet där det saknas fullgod behandling. Sjukdomens svårighetsgrad bedöms vara hög och enligt två nyare studier är medianöverlevnaden med dakarbazinbehandling cirka 9 månader.

TLV bedömer att behandling med dakarbazin är det mest relevanta jämförelsealternativet. Zelboraf har i en jämförande studie visat en bättre effekt än dakarbazin vid behandling av BRAF V600-positiva patienter vid icke-resektabelt eller metastaserat melanom.

Med antaganden som TLV bedömer vara de mest troliga ifråga om läkemedelsåtgång och resursåtgång i senare behandlingsled så uppgår merkostnaden för Zelborafbehandling till cirka 740 000 kronor över patienternas förväntade kvarvarande livstid. Resultaten påverkas i hög grad av bedömningar kring senare behandling. TLV anser att störst vikt ska tillskrivas bedömningarna från de experter myndigheten tillfrågat. Såväl bedömningen från den expert

1205/2012

som uttalat sig i företagens inlägga, som antagandet att det inte är någon skillnad mellan behandlingsarmarna, bedömer TLV vara mindre sannolika.

Den inkrementella hälsovinst som patienterna får av behandlingen, d.v.s. den ytterligare nytta som patienterna får vid behandling med Zelboraf, uppgår till 0,7 kvalitetsjusterade levnadsår. Det innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Zelboraf jämfört med dakarbazin beräknas till cirka 1 050 000 kronor. Det finns dock en påtaglig osäkerhet i denna bedömning, och utfallet av enskilda variabler har en mycket stor påverkan på hur kostnadseffektiviteten kommer att falla ut i klinisk praxis.

Trots sjukdomens höga svårighetsgrad bedömer TLV, med hänsyn tagen till osäkerhet avseende förväntade hälsovinster och kostnader, att kostnaden per hälsovinst vid behandling med Zelboraf är allt för hög. TLV finner det inte rimligt att bifalla ansökan till nuvarande pris.

Vid en samlad bedömning finner TLV därmed att Zelboraf inte uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden 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, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson och docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinske utredaren Gunilla Eriksson och hälsoekonomen Fredrik Nilsson. I handläggningen har även juristen Lena Telerud, medicinske utredaren Laila Straubergs och hälsoekonomen Gustaf Befrits deltagit.

Stefan Lundgren

Fredrik Nilsson