

**SÖKANDE**

Astellas Pharma A/S  
Kajakvej 2  
2770 Kastrup, DENMARK

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-10-04 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Modigraf	Granulat till oral suspension	0,2 mg	Dospåsar, 50 st	059882	505,74	563,00
Modigraf	Granulat till oral suspension	1 mg	Dospåsar, 50 st	059938	2528,50	2626,00

**Begränsning**

Läkemedlet subventioneras endast för barn under fem år som inte kan svälja kapslar.

**Villkor**

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

## ANSÖKAN

Astellas Pharma A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Modigraf	Granulat till oral suspension	0,2 mg	Dospåsar, 50 st	059882	505,74
Modigraf	Granulat till oral suspension	1 mg	Dospåsar, 50 st	059938	2528,50

## UTREDNING I ÄRENDET

Modigraf, granulat till oral suspension, innehåller substansen takrolimus. Läkemedlet är indicerat som profylax mot transplantationsavstötning hos vuxna och barn vid njur-, hjärt- eller levertransplantation. Läkemedlet är även indicerat vid behandling av transplantationsavstötning hos vuxna och barn vid resistens mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

Efter en transplantation av t.ex. lever, njure, hjärta ser kroppen det transplanterade organet som något främmande som ska förstöras, en immunologisk process. För att undvika avstötning av det transplanterade organet behandlas patienten med läkemedel efter operationen. Behandlingen anpassas individuellt med en strävan efter balans mellan läkemedlets effekt och biverkningar. De allra flesta av de transplanterade patienterna behöver kontinuerlig immunsuppressiv behandling för att förhindra att transplantatet stöts bort.<sup>1</sup>

Det har visat sig att över hälften av alla dödsfall efter levertransplantationer är relaterade till den immunsuppressiva behandlingen och dess biverkningar.<sup>2</sup> Avstötning är fortfarande en begränsande faktor på lång sikt. Kliniskt ses en avstötning antingen som akut eller kronisk. Vid en akut avstötning är celldöd det dominerande inslaget och vid kronisk avstötning sker denna som en proliferativ process. Sena akuta avstötningar är oftast associerade med låga koncentrationer av immundämpande mediciner eller dålig följsamhet. Vid misstanke om avstötning ska biopsi utföras innan behandlingsstart. Behandlingen är vanligtvis högdos steroider. Vid steroidresistent avstötning ges anti-T-lymfocytglobulin (ATG).<sup>2</sup> En avstötning leder till lidande hos patienterna och är förenad med höga kostnader. Det är av största vikt att följsamheten till den immunsuppressiva behandlingen är god och att läkemedelsnivåerna i blodkoncentrationen hålls på en stabil nivå.

Det finns idag ingen konsensus i världen angående vilket immunsuppressivt protokoll som är det bästa. Det viktigaste budskapet är att immunsuppression ska adaptas till den enskilda patientens behov. Det är vanligt att läkemedelsbehandlingen består av en trippelkombination av en kalcineurinhämmare (t.ex. takrolimus eller ciklosporin), en antiproliferativ drog (t.ex. mykofenolatmofetil eller azatioprin) och därtill en steroid.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Läkemedelsboken 2011-2012, Transplantationsimmunologi och organtransplantationer.

<sup>2</sup> SGF Nationella riktlinjer, 2011. På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse.

Inom gruppen kalcineurinhämmare finns idag följande läkemedel inom förmånerna:

#### *Ciklosporin*

Ciklosporin IVAX, kapslar 25 mg, 50 mg, 100 mg, oral lösning 100 mg/ml.

Sandimmun Neoral, kapslar 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, oral lösning 100 mg/ml.

#### *Takrolimus*

Advagraf, depotkapslar 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg.

Prograf, kapslar 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, koncentrat till infusionsvätska 50 mg/ml.

Tacni, kapslar 0,5 mg, 1 mg, 5 mg.

Tacrolimus Accord, kapslar 0,5 mg, 1 mg.

Tacrolimus Sandoz, kapslar 0,5 mg, 1 mg, 5 mg.

Modigraf, dospåsar, innehåller ett granulat med den aktiva substansen takrolimus i styrkorna 0,2 mg och 1 mg. Takrolimus i styrkan 0,2 mg är ny och finns inte sedan tidigare inom förmånerna. Den nya styrkan innebär, enligt företaget, ökad möjlighet att finjustera dosen för växande barn. Vid beredning av Modigraf tillsätts granulatet till vatten och suspensionen kan sedan sugas upp via en spruta eller sväljas direkt av patienten. Smaken är söt på grund av tillsatt laktos. Delmängder ur Modigraf dospåsar får inte användas.

Gällande effekt och säkerhet har kommittén för humanläkemedel (CHMP) gjort bedömningen att Modigraf är likvärdigt med andra takrolimusläkemedel i form av kapslar. Enligt företaget är det primära medicinska behovet av Modigraf för barn (<5 år) och företaget har därför utformat sin subventionsansökan utifrån en begränsning till barn. Enligt företaget transplanteras cirka 15 barn per år som kan komma ifråga för behandling med Modigraf. I frånvaro av en idag lämplig beredningsform för patienter som inte kan svälja kapslar bereds takrolimus extempore genom att föräldrar eller vårdpersonal öppnar kapslarna och slamar upp innehållet i vatten innan intag.<sup>3</sup>

När en avstötning ska förhindras bestäms dosen Modigraf av vilken typ av transplantat patienten har fått och doseras efter kroppsvikt.

Stabila transplantationspatienter som underhållsbehandlas med Modigraf granulat och som kräver överföring till Prograf kapslar kan föras över på en 1:1 mg basis för den totala dygnsdosen. Modigraf ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av transplanterade personer.

Företaget har ansökt om priset 11,26 kronor (AUP) för en dospåse med styrkan 0,2 mg och 52,52 kronor (AUP) för styrkan 1 mg. Kostnaden för en kapsel Tacrolimus Sandoz i styrkan 1 mg är 17,36 kronor (AUP) och kostnaden för en kapsel Prograf är 28,35 kronor (AUP). Kostnaden för Ciklosporin, oral lösning, är lägre än för takrolimus kapslar.

Det finns inte, enligt företaget, någon studie som visar skillnaden i läkemedelskoncentration i blodet mellan Modigraf och en suspension av takrolimus. Utredningen bygger därför på en

---

<sup>3</sup> Assessment Report for Modigraf, Procedure No. EMEA/H/C/000954

hög grad av antaganden. Företaget har genom sin hälsoekonomiska analys kommit fram till att kostnaden för Modigraf blir lägre än kostnaden för Prograf, kapslar, och Ciklosporin, oral lösning, genom en minskad risk för avstötning. Antagandena gällande Prograf, kapslar, bygger på en studie av Otte *et al.*<sup>4</sup> från 1999 där de barn som fick takrolimus i form av granulat fick färre avstötningar än de som fick takrolimus i kapselform. I företagens beräkningar uppgår kostnaden för behandling av en avstötning hos barn till 194 000 kronor, vilket är betydligt högre än kostnadsskillnaden mellan Modigraf och övriga behandlingsalternativ. I modellen har företaget antagit att de barn som behandlas med Modigraf går över till att behandlas med kapslar vid i genomsnitt fem års ålder. Även om priset för ciklosporin används i den ovan beskrivna beräkningen blir Modigraf kostnadsbesparande med de gjorda antagandena.

För barn från fem år och uppåt har företaget inte inkommit med något hälsoekonomiskt material.

Företaget framför även att den nya beredningen är speciellt framtagen för att granulatet enkelt ska lossna, till skillnad från Prograf, kapsel, där sådana aspekter inte vägts in. Företaget framför också att granulatet i dospåsen i styrkan 1 mg motsvarar 500 mg, medan en kapsel i styrkan 1 mg motsvarar 65 mg. Effekten av eventuella förluster under öppnandet av Prograf, kapseln har därmed större inverkan på förlusten av aktivt substans jämfört med Modigraf där volymen av granulat är avsevärt större.

Landstingets förmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande.

Företaget har haft överläggning med TLV.

## 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.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

---

<sup>4</sup> Otte JB et al *Experience with living related liver transplantation in 63 children* Acta Gastro-Enterologica Belgica 1999;57:355-62

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånssystemet är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen.

TLV ska vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna väga vilka kostnader för användningen av ett läkemedel som är rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Grundtankarna i förmånssystemet är att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar.<sup>5</sup>

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att behandling med anledning av genomgången transplantation är ett tillstånd av hög svårighetsgrad.

De beredningsformer av takrolimus som idag finns inom förmånerna är kapslar, infusionsvätska och depotkapslar. Ciklosporin finns tillgängligt inom förmånerna både som oral lösning och kapslar. Ciklosporin, oral lösning, kan, i likhet med Modigraf, utgöra ett alternativ för barn som inte kan svälja kapslar av takrolimus.

Av rapporten från EMA framgår att det idag, i avsaknad av en lämplig beredningsform, förekommer en extemporeberedning av takrolimus för patienter som har svårt att svälja kapslar. CHMP har konstaterat att Modigraf kan doseras mer exakt och därmed lättare administreras till små barn.

För nya beredningsformer av läkemedel brukar TLV göra en jämförelse mot den eller de beredningsformer av läkemedlet som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Om den nya beredningsformen ger upphov till likvärdig medicinsk effekt och behandlingskosten är densamma som för befintlig beredningsform så har nämnden i tidigare ärenden bifallit ansökan. Modigraf har i studier bedömts ha likvärdig effekt jämfört med takrolimus, kapslar. Då läkemedelskostnaden för Modigraf emellertid är högre än för både takrolimus och ciklosporin, kan TLV inte bevilja generell subvention.

Läkemedelskostnaden för Modigraf är högre än motsvarande kostnad för behandling med befintliga läkemedel inom förmånerna. Företagets hälsoekonomiska modell bygger på att kostnaderna som är förenade med behandling av en akut avstötning hos barn är så pass höga att de väger upp den högre läkemedelskostnaden för Modigraf. TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är stor, vilket framför allt beror på att de kliniska belägen för Modigrafets mervärde i förhållande till redan befintlig behandling med takrolimus är mycket begränsade. Det vetenskapliga underlaget i nuvarande ärende bedöms därmed ha en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver.

---

<sup>5</sup> Se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46.

TLV bedömer emellertid att företaget får anses ha visat vikten av att koncentrationerna av takrolimus i blodet hålls så stabila som möjligt för att undvika komplikationer i form av akut organavstötning efter en organtransplantation. Den nya styrkan av takrolimus torde innebära en större möjlighet att finjustera dosen hos växande barn och därmed också öka möjligheterna att uppnå rätt koncentration av läkemedlet i blodet. TLV anser att det medicinska behovet av en ny beredningsform av takrolimus är mycket stort för barn som inte kan svälja kapslar och att tillståndets angelägenhetsgrad är hög.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att det finns ett stort behov av en säkrare och enklare administreringsform för små barn som inte kan svälja kapslar. TLV anser även att det är rimligt att anta att behandling med Modigraf erbjuder ett sådant alternativ. Behandling med Modigraf torde därmed ge upphov till en ökad patientnytta och bidrar dessutom till en sortimentsbredd vid behandling av transplanterade barn.

Vid en samlad bedömning finner TLV att tillräckligt starka skäl talar för att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda om subventionen med stöd av 11 § begränsas till användningen för barn under fem år som inte kan svälja kapslar. För barn från fem år har företaget inte inkommit med något hälsoekonomiskt material, varför ansökan endast kan beviljas med ovanstående begränsning.

Beslutet ska även förenas med villkor om att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt ska informera om ovanstående begränsning.

## 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. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, hälsoekonomen Ingemar Eckerlund, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinsk utredare Åsa Tormod. I handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg samt juristen Lena Telerud deltagit.

Catarina Andersson Forsman

Åsa Tormod