

SÖKANDEPharmanovia A/S
Jaegersborg Allé 164
DK-2820 Gentofte**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-02-28 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-----------|-----------------|----------|-----------------------|--------|--------------|--------------|
| Xaluprine | Oral suspension | 20 mg/ml | Glasflaska, 100 ml | 164324 | 2437,00 | 2532,50 |

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter där tablettbehandling inte är lämplig.

Villkor

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

ANSÖKAN

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

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) |
|-----------|-----------------|----------|--------------------|---------|-----------|
| Xaluprine | Oral suspension | 20 mg/ml | Glasflaska, 100 ml | 164324 | 2437,00 |

UTREDNING I ÄRENDET

Xaluprine (merkaptopurin) är ett cytostatikum som är indicerat vid akut lymfoblastisk leukemi (ALL). ALL är den vanligaste formen av blodcancer som drabbar barn. Sjukdomen kan dock även drabba vuxna. ALL behandlas med cytostatika och behandlingen delas in i tre faser. Målet är att ge bot på sjukdomen. Det är framför allt i den sista behandlingsfasen, den så kallade underhållsfasen som behandling sker med den aktiva substansen merkaptopurin. Behandlingen med merkaptopurin pågår i drygt två år.

Inom förmånerna finns merkaptopurin i form av tabletter, Puri-nethol 50 mg. På grund av brist på en lämplig beredningsform för patienter med sväljsvårigheter samt för att ge läkemedlet i andra doser, delas och krossas tablettens idag. Av utredningsprotokollet från EMA framgår att läkemedlet idag hanteras på detta sätt. Att denna hantering även sker inom svensk sjukvård har bekräftats av Synnöve Lindeman, tillfrågad expert och vetenskapligt råd hos TLV. Enligt Synnöve Lindemalm förekommer det även att patienten får sond endast för att kunna inta den krossade tablettens. Att krossa tablettens innebär dels en hälsorisk, men även en risk för felaktig dosering.

I en studie av Breikreutz *et al*¹ visades att delning av tablettens gav upphov till stora dosvariationer. Vid en delning kunde dosen variera mellan 15,96 och 47,15 mg. Den nya beredningsformen av merkaptopurin möjliggör finjustering av dosen hos växande barn och ökar möjligheterna att uppnå rätt koncentration av läkemedlet i blodet.

Xaluprine är ett Orphan Drug eller sällsynt läkemedel som är speciellt framtagen för patienter med sväljsvårigheter och för patienter som behöver en annan dos än den i tablettens. Merkaptopurin i tablettform har använts i flera år för att behandla ALL. Vid EMA:s godkännande av Xaluprine bifogades inga ytterligare effektstudier då substansen är välkänd.

Läkemedelskostnaden beror på vilken dos patienten behandlas med. Om de flesta patienter är i åldern 2-10 uppskattas median kroppsyta till 0,5-1,1 m² vilket innebär en dos på 13-83 mg per dag beroende på dosintensitet. Kostnaden för Xaluprine beräknas för detta intervall till 17-105 kr. Utifrån kostnaden per mg skulle motsvarande kostnad för Puri-nethol vara 7-46 kr.

¹ Breikreutz *et al.*, *Comperative in vitro studies on different 6-mercaptopurine formulations for use in children*, Paediatric and Perinatal Drug Therapy, 2007;8 (1)

2465/2013

Företaget har inkommit med olika beräkningar för vad en ändamålsenlig och patientsäker hantering av tablettorna för aktuell patientgrupp skulle kosta. Företaget har gjort beräkningar utifrån antaganden om tidsåtgång för beredningen samt även resonerat utifrån publicerade uppgifter om kostnader av cytostatikahantering. Företaget menar att kostnaden för en ändamålsenlig hantering av tablettorna skulle överstiga den merkostnad som Xaluprine medför.

Företaget har avstått från överläggning med TLV.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Xaluprine är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel 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.

Av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m., framgår att om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde eller för en begränsad patientgrupp.

TLV gör följande bedömning.

Xaluprine innehåller den aktiva substansen merkaptopurin och är indicerat för behandling av akut lymfoblastisk leukemi för vuxna, ungdomar och barn, en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. Xaluprine är ett Orphan Drug eller sär läkemedel som är speciellt framtagen för patienter med sväljsvårigheter och för patienter som behöver en annan dos än den som erbjuds med Puri-nethol tabletter.

Av EMA:s utredningsprotokoll framgår att det finns ett behov av andra doser än de som erbjuds med befintliga tabletter. EMA konstaterar även att bristen på en lämplig beredningsform innebär att tablettens idag krossas vilket medför en säkerhetsrisk. Företaget har anfört att denna hantering förekommer i vården och anser att den är direkt olämplig och ett arbetsmiljömässigt problem. Att denna hantering av tablettorna förekommer inom svensk

2465/2013

sjukvård styrks även av uttalanden från Synnöve Lindemalm, tillfrågad expert och vetenskapligt råd hos TLV.

Xaluprine är en ny beredningsform av den aktiva substansen merkaptopurin. För nya beredningsformer av läkemedel gör TLV i regel en jämförelse mot den eller de beredningsformer av läkemedlet som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är Puri-nethol tabletter.

Den rena läkemedelskostnaden för behandling med Xaluprine är högre än för jämförelsealternativet tabletter. För patienter med sväljsvårigheter eller med behov av en annan dos måste dock tabletterna först krossas. En ändamålsenlig och patientsäker beredning av jämförelsealternativet (krossade tabletter) för den berörda patientgruppen skulle ske till en kostnad.

Företaget har gjort flera ansatser till att skatta denna, utifrån antagande om tiden för beredning och utifrån kostnadsskattningar för beredning av cytostatika som redan är i flytande form. Sammantaget förefaller det som att kostnaden för en sådan beredning tillsammans med kostnaden för tabletterna troligtvis skulle överstiga den kostnad som Xaluprine innebär.

Företaget har visat att kostnaden för Xaluprine är likvärdig med den av en ändamålsenlig och patientsäker hantering av tabletter för den berörda patientgruppen. Minskade svängningar i doskoncentration kan härutöver innebära en högre patientnytta som företaget dock inte kvantifierat.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög.

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. TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för Xaluprine.

Det hälsoekonomiska underlaget i nuvarande ärende bedöms ha en större osäkerhet än vad TLV normalt sett accepterar och underlaget i ärendet har därmed en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver. Men TLV bedömer, i likhet med EMA samt tillfrågad expert, att det finns ett stort behov av en säkrare hantering för patienter som är i behov av en lägre dos eller en flytande beredningsform. Det medicinska behovet av en ny beredningsform av merkaptopurin bedöms därmed som mycket stort för dessa patientgrupper. Behandling med Xaluprine torde därmed ge upphov till en ökad patientnytta för behandling av en sjukdom där angelägenhetsgraden är mycket hög. TLV har i tidigare ärenden också accepterat en större osäkerhet när patientunderlaget har varit mycket begränsat.

2465/2013

Subventionen bör emellertid begränsas till patienter där behandling med merkaptopurin i tablettform inte är ett lämpligt behandlingsalternativ. Detta eftersom kostnadseffektivitet inte har visats för hela patientgruppen som ryms inom läkemedlets indikation.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Xaluprine, med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsning till patienter där tablettbehandling inte är ett lämplig.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet. Beslutet ska förenas med ett marknadsföringsvillkor.

Ansökan ska bifallas med ovanstående begränsning och villkor.

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 beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinsk utredare Åsa Tormod. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Stefan Lundgren

Åsa Tormod