

SÖKANDE

Novartis Sverige Aktiebolag
BOX 1150
183 11 TÄBY

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-06-17 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mekinist	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Burk, 7 tabletter	397672	2 546,25	2 643,42
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 7 tabletter	413819	10 185,00	10 434,95
Mekinist	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Burk, 30 tabletter	374194	10 912,50	11 177,00
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 30 tabletter	178273	43 650,00	44 569,25

Begränsningar

Subventioneras endast vid behandling i kombination med dabrafenib av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.

Villkor

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

ANSÖKAN

Novartis Sverige Aktiebolag (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Mekinist	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Burk, 7 tabletter	397672	2 546,25
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 7 tabletter	413819	10 185,00
Mekinist	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Burk, 30 tabletter	374194	10 912,50
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 30 tabletter	178273	43 650,00

UTREDNING I ÄRENDET

Maligt melanom är den sjätte vanligaste tumörsjukdomen hos män och den femte vanligaste hos kvinnor i Sverige. Maligt melanom delas in i fyra olika stadier varav III och IV metastaserat. Prognosen för metastaserat maligt melanom är mycket dålig.

Hudmelanom innehåller en stor mängd mutationer. BRAF-mutationer förekommer i cirka 50 procent av alla melanomfall och den vanligaste är BRAF V600-mutationen.

Mekinist innehåller trametinib och är avsett för behandling som monoterapi eller i kombination med BRAF-hämmaren dabrafenib (Tafinlar) av vuxna patienter med melanom som inte går att operera eller som metastaserat och som har BRAF V600-mutation. Ansökan gäller kombinationsbehandling med dabrafenib. Enligt företaget skulle cirka 250 patienter i Sverige kunna vara aktuella för kombinationsbehandling.

Rekommenderad dos av Mekinist är 2 mg en gång dagligen. Den rekommenderade dosen av Tafinlar, vid användning i kombination med Mekinist, är 150 mg två gånger dagligen.

Enligt aktuella behandlingsrekommendationer bör palliativ behandling med PD-1-hämmare (så kallad immunterapi) övervägas som första behandling till patienter som har spridd, icke operabelt maligt melanom men befinner sig i gott allmäntillstånd. En patient med BRAF-mutation bör om möjligt få behandling med BRAF-hämmare.

I den huvudstudie (COMBI-d) som låg till grund för godkännandet av kombinationsbehandlingen Mekinist samt dabrafenib uppmättes signifikanta skillnader i total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS), samt antal patienter som svarade på behandlingen (ORR) jämfört med behandling med enbart dabrafenib. Säkerhetsprofilen för kombinationsbehandlingen i studien var relativt lik den vid monoterapi med dabrafenib, men skivepitelcancer var mindre vanligt i kombinationsgruppen jämfört med i gruppen som behandlades med enbart dabrafenib.

Den tid i median under vilken patienterna behandlades var lika lång som median PFS. I kombinationsgruppen behandlades hälften av patienterna i mer än ett år.

3948/2015

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kombinationsbehandling med Mekinist i kombination med Tafinlar jämförs mot behandling med enbart Tafinlar som första linjens behandlingar. Modellen ställer de extra kostnaderna för behandling med Mekinist i kombination med Tafinlar mot behandlingens hälsovinst.

Modellen företaget använder för sina analyser är en så kallad partitioned survival modell med tre olika stadier: progressionsfritt tillstånd (PFS), progredierat tillstånd (PD) och död. I modellen används överlevnadsdata från COMBI-d för att avgöra när patienterna rör sig från det progressionsfria stadiet till det progredierade stadiet eller till död. Dessa mått har sedan extrapolerats med parametriska överlevnadskurvor för att sträcka sig över modellens tidshorisont. Även livskvalitetsvikter, dosintensiteter och data över biverkningar hämtas från COMBI-d. Modellens tidshorisont är patientens livstid eller som mest 30 år.

Företaget använder de dosintensiteter som uppmättes i COMBI-d. Detta innebär att lägre doseringar används i kostnadsberäkningarna än de som rekommenderas enligt SPC.

I modellen antas vissa patienter som har progredierat gå vidare till andra linjens behandling. På grund av osäkerheter i hur patienter kommer att behandlas i nästa steg i klinisk praxis antar företaget lika stora kostnader för andra linjens behandling i båda behandlingsgrupperna. Andra vårdkostnader som används i modellen är kostnader för biverkningar, månatliga kostnader för melanomrelaterad vård i progressionsfritt respektive progredierande stadie, samt en engångskostnad i samband med död

Företaget antar att patienter får behandling till progression, eller maximalt två år. TLV bedömer att det är osäkert hur behandlingens längd kommer att se ut i klinisk praxis. TLV antar i sina analyser att patienter behandlas till progression, eller i maximalt tre år.

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd. Detta eftersom det finns en osäkerhet kring hur länge patienter som får Mekinist i kombination med Tafinlar kommer att behandlas.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och

3948/2015

för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

Svårighetsgraden bedöms som mycket hög för de patienter som enligt den godkända indikationen är aktuella för behandling med Mekinist i kombination med dabrafenib. Tillståndet är fortskridande (progredierade), saknar bot och leder till en för tidig död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att kombinationsbehandling med BRAF+MEK främst skulle vara en ersättning för behandling med enbart BRAF-hämmare för patienter med BRAF-mutation och aggressiv sjukdom. Det mest relevanta jämförelsealternativet bedöms därför vara behandling med enbart dabrafenib.

TLV anser att effektfördelar för Mekinist i kombination med dabrafenib är visat jämfört med behandling med enbart dabrafenib.

TLV bedömer osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten utan sidoöverenskommelse som mycket hög. Det är också osäkert hur länge patienter som får Mekinist i kombination med dabrafenib kommer att behandlas i klinisk praxis.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd, som företaget och landstingen avser att teckna. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen säkerställs att kostnaderna per QALY inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med denna svårighetsgrad.

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingskostnaden minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reduceras till **760 000-960 000 kr** utan indirekta kostnader.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser ska ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). Det sjukdomstillstånd som inkluderas i indikationen för Mekinist bedömer TLV har en mycket hög svårighetsgrad. Alla bedömningar görs på gruppnivå. TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

3948/2015

Det medicinska behovet är stort liksom osäkerheten rörande hur länge patienter behandlas med Mekinist. Den överenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget är en förutsättning för gällande subvention. TLV erinrar om myndighetens möjlighet att ompröva frågan om subvention samt att på eget initiativ ändra ett tidigare fastställt pris, om förutsättningarna för subvention ändras.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Mot bakgrund av de rådande osäkerheterna kring behandlingens längd kommer TLV att följa samtliga patienter som inkluderas i sidöverenskommelsen mellan företaget och landstingen för att inhämta kunskap om hur behandling ser ut med Mekinist i klinisk praxis.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge, fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit hälsoekonomen Johanna Ringkvist. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Maria Storey, hälsoekonomen Stefan Odeberg samt juristen Anna Mård deltagit.

Stefan Lundgren

Johanna Ringkvist

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.