

Datum
2018-03-22Vår beteckning
2808/2017**SÖKANDE**Merck AB
Box 3033
169 70 Sverige**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-03-23 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mavenclad	Tablett	10 mg	1 st	130242	22 972,80	23 478,51
Mavenclad	Tablett	10 mg	4 st	155121	91 891,20	92 937,45
Mavenclad	Tablett	10 mg	6 st	137721	137 836,80	138 883,05

ANSÖKAN

Merck AB har ansökt om att läkemedlet Mavenclad, tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där immunsystemet av okänd anledning angriper den egna nervvävnaden. Det är en kronisk, neurologisk sjukdom där områden i det centrala nervsystemet (hjärnan och ryggmärgen) drabbas av återkommande inflammationer. I samband med detta uppstår störningar av neurologiska funktioner, där de specifika symtomen beror på var den aktuella inflammationshärden sitter. I Sverige har cirka 17 500 – 18 500 personer MS.

Mavenclad som innehåller den aktiva substansen cladribin är godkänd för vuxna patienter med högaktiv skovvis MS som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

Mavenclad är en tablettbehandling som administreras i två behandlingskurer under det första och det andra behandlingsåret. Därefter krävs ingen ytterligare behandling år tre och år fyra. Återinsättning av Mavenclad efter fyra år har inte studerats.

Det medicinska underlaget i ärendet består av kliniska data från studierna CLARITY, en placebokontrollerad fas-III studie som inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS och en uppföljningsstudie, CLARITY EXTENSION, där patienter som fullbordat CLARITY-studien hade möjlighet att inkluderas.

Den placebokontrollerade fas III-studien CLARITY har visat att behandling med Mavenclad innebär minskad skovfrekvens samt att nästan 50 procent av de patienter som fick Mavenclad var mindre benägna till sjukdomsprogression. Uppföljningsstudien CLARITY EXTENSION ger stöd för att nytta av den ursprungliga behandlingen kvarstod under ytterligare två år.

Företaget anger att Gilenya (fingolimod) och Tysabri (natalizumab) är de mest relevanta jämförelsealternativen till Mavenclad. Företaget har genom en indirekt jämförelse med nätverksmetaanalys studerat den relativa skillnaden i effekt mellan Mavenclad och ett antal sjukdomsmodifierande läkemedel. Denna indirekta jämförelse kunde inte påvisa några statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan Mavenclad och Tysabri eller Gilenya.

Företaget har inkommit med hälsoekonomiska analyser för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Mavenclad mot dess jämförelsealternativ. I modellen rör sig patienten mellan olika hälsostadier som motsvarar en EDSS-nivå (Expanded disability status scale). EDSS är ett sjukdomsspecifikt funktionsmått som går från 0 till 10, där "0" innebär en normal funktionsstatus och "10" innebär MS-relaterad död. En cykel i modellen motsvarar ett år. Under den cykelperioden riskerar en patient att drabbas av skov (en försämringsperiod), förflyttas till ett annat EDSS-stadie eller död. Företagets modell tar inte hänsyn till kostnad eller effekt av efterföljande behandlingar. Modellens tidshorisont är som längst tio år.

Företaget presenterar två olika grundscenarier för jämförelser mot Tysabri respektive Gilenya. Båda dessa analyser visar att behandling med Mavenclad är kostnadsbesparande

2808/2017

och förknippat med en högre nytta än behandling med Gilenya. Dessa analyser bygger på data från företagets indirekta jämförelse.

Företaget har även efter begäran från TLV inkommit med hälsoekonomiska analyser för att utvärdera Mavenclad mot MabThera (rituximab). Företagets analyser inkluderar indirekta kostnader och i en majoritet av dessa är behandling med Mavenclad dominant i jämförelsen, vilket innebär att behandling med Mavenclad är förknippat med en högre nytta till en lägre kostnad. MabThera är ett läkemedel som trots avsaknad av godkänd indikation används inom MS-området. Företaget har framfört de stora osäkerheter som denna jämförelse är förknippad med. Detta beror främst på att det inte finns placebokontrollerade och randomiserade fas III studier för MabThera inom MS, inklusive för den nu utvärderade indikationen.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § (första stycket) 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.

TLV gör följande bedömning

MS är en kronisk och gradvis fortskridande neurologisk sjukdom. MS anses vara den vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos yngre vuxna. Vanliga symtom är att man blir svagare eller får sämre kontroll över vissa muskler, känselstörningar, försämrad balans, synrubbingar, sluddrigt tal, smärta, svår trötthet och depression. Patienter med MS har kraftigt nedsatt livskvalitet. TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.

2808/2017

TLV har utrett huruvida MabThera skulle kunna vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Användningen av MabThera inom den nu utvärderade indikationen är inte helt klarlagd. Det råder även osäkerhet om effekten av behandling med MabThera inom nu utvärderad indikation och nationell rekommendation kring användningen av MabThera saknas för denna indikation. Därför anser TLV istället att det är Gilenya och Tysabri som utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Mavenclad. TLV har i ett tidigare ärende angett att det saknas direkt jämförande studier mellan Gilenya och Tysabri, men utifrån tillgänglig data bedömdes behandlingseffekten för dessa läkemedel vara likvärdig (dnr 1103/2011). Läkemedlet Tysabri kräver dock fler vårdbesök och är således förknippat med högre vårdkostnader. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet till Mavenclad för denna ansökan är Gilenya.

TLV bedömer att resultat från de pivotala, randomiserade kliniska studierna har visat att kladribin är effektivt jämfört med placebo med avseende på minskad skovfrekvens samt sjukdomsprogression. TLV bedömer att det utifrån företagets indirekta jämförelse inte går att avgöra om det föreligger några skillnader i effekt mellan Mavenclad och Gilenya. Den indirekta jämförelsen kunde inte påvisa några statistiskt signifikanta skillnader i effekt. Därutöver skiljer sig de ingående studierna i den indirekta jämförelsen beträffande design och utfallsmått varför det råder osäkerhet i tolkning av resultaten.

TLV:s grundscenario bygger på en kostnadsminimeringsanalys i jämförelsen mot Gilenya. En kostnadsminimeringsanalys bygger på ett antagande om att behandlingarna är effektmässigt lika och studerar därför enbart skillnader i kostnad mellan behandlingarna.

I TLV:s grundscenario antas en tidshorisont på fyra år. Effekten av Mavenclad har inte studerats bortom denna tidsperiod. Därutöver tillkommer läkemedelskostnader för behandling med Mavenclad enbart under första och andra behandlingsåret. Detta kan jämföras med Gilenya som administreras kontinuerligt (rekommenderad dos uppgår till en kapsel 0,5 mg Gilenya per dag). Återinsättning av Mavenclad efter fyra år har inte studerats. Tidshorisonten på fyra år kan tolkas som att det inte går att avgöra om det föreligger någon skillnad i kostnad eller effekt bortom denna tidsperiod.

I TLV:s grundscenario är behandling med Mavenclad förknippad med en kostnadsbesparing på motsvarande ungefär 200 000 kronor per patient. Detta innebär att behandling med Mavenclad antas tillföra samma nytta för patienten som behandling med Gilenya, men till en lägre kostnad.

TLV bedömer att osäkerheterna kring de hälsoekonomiska resultaten för jämförelsen mot Gilenya är medelhöga. Det finns en osäkerhet kring de relativa skillnaderna i effekt mellan Mavenclad och Gilenya. Kostnadsminimeringsanalysen tar inte hänsyn till kostnad och effekt av efterföljande behandling. Det finns även en osäkerhet kring vilken kvarvarande behandlingseffekt som kan antas för Mavenclad efter fyra år. Trots dessa osäkerheter bedömer TLV att kostnaderna för Mavenclad är rimliga i förhållande till den nytta behandlingen medför.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Mavenclad ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

2808/2017

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Lena von Schéele, hälsoekonomen Jenny Berg och juristen Marlene Andersson deltagit.

Staffan Bengtsson

Konstantin Macheridis

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.