

SÖKANDE

Alexion Pharma Nordics AB
karin.brannvall@alexion.com

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Koselugo, kapsel, ska ingå i läkemedelsförmåner.

ANSÖKAN

Alexion Pharma Nordics AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Koselugo	Kapsel	10 mg	60	058548	46 650
Koselugo	Kapsel	25 mg	60	467554	116 630

Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning i enlighet med följande.

Subventioneras endast för barn mellan 3-18 år med en mycket hög svårighetsgrad av NF-1 med plexiforma neurofibrom. Sjukdomen är särskilt allvarlig och med mycket hög påverkan på livskvalitet när:

1. PN i huvud eller hals och det finns risk för luftvägsobstruktion eller skada på större blodkärl.
2. PN som omger viktiga blodkärl (så som aorta, bukartär, leverportven, runt ryggraden) och funktionen för viktiga organ i bålen påverkas.
3. PN i eller kring större nerver som påverkar funktion (så som brakial eller lumbosakral plexus)
4. Risk för kraftigt försämrad rörlighet (funktionsnedsättning), fysisk vanställighet, påverkan på syn eller andra sensoriska förmågor.
5. Svår smärta trots behandling med medel mot neuropatisk smärta

UTREDNING I ÄRENDET

Koselugo (selumetinib) som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt. Koselugo är klassificerat som ett säräkemedel.

Selumetinib är en selektiv hämmare av mitogenaktiverade proteinkinaser 1 och 2 (MEK 1/2). Genom att blockera MEK-aktiviteten hämmar selumetinib cancercellernas delning och överlevnad.

Företagets hälsoekonomiska analys baseras på den enarmade fas II-studien SPRINT. Företaget har jämfört resultatet från SPRINT-studien indirekt med registerdata från den så kallade Natural History-studien, i vilken patienterna erhöll bästa understödande behandling (best supportive care, BSC). Företaget har angett att relevant jämförelsealternativ till Koselugo är bästa understödande behandling.

I företagets grundscenari vinner patienter som behandlas med Koselugo 4,05 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med bästa understödande behandling och kostnaden per vunnet QALY uppgår till 1 756 579 kronor.

Företaget har anfört att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.).

Enligt 11 § förmånslagen får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket om det finns särskilda skäl besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor. Lag (2018:1237).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Sjukdomstillståndets svårighetsgrad är mycket hög

Företaget har ansökt om subvention för en mindre patientgrupp med mycket allvarlig sjukdom. TLV har bedömt sjukdomstillståndets svårighetsgrad avseende hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens varaktighet och frekvens samt livslängdspåverkan utifrån den ansökta patientgruppen. För dessa patienter finns det risk för mycket allvarlig och bestående påverkan på viktiga organ (exempelvis i form av luftvägsobstruktion, skada på större blodkärl, kraftigt försämrad rörlighet, påverkan på organ i bålen eller på större nerver), eller för långvarig svår smärta trots behandling mot neuropatisk smärta. Vid en samlad bedömning finner TLV att svårighetsgraden på gruppnivå är mycket hög.

Bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ till Koselugo

TLV bedömer, liksom företaget, att relevant jämförelsealternativ till Koselugo är bästa understödjande behandling (BSC) som utgörs av symtomatisk behandling inklusive symtomreducerande kirurgi.

Utöver BSC kan idag även MEK-hämmare i form av trametinib (Mekinist) användas för den aktuella patientgruppen, vilket framgår av utlåtanden från TLV:s anlitate kliniska expert och rekommendationer från Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik. Socialstyrelsen anger även att barn kan få läkemedelsbehandling för plexiforma neurofibrom med MEK-hämmaren selumetinib, att MEK-hämmare kan minska tillväxten av och storleken på plexiforma neurofibrom hos barn med NF1 samt att läkemedlen vanligen också minskar den smärta som plexiforma neurofibrom kan orsaka. Användning av Mekinist för den aktuella patientgrupper sker utanför godkänd indikation (off-label).

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar kan jämförelsealternativ i särskilda situationer vara läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedlet (off-label). TLV har övervägt om Mekinist kan utgöra relevant jämförelsealternativ till Koselugo. TLV konstaterar att det finns publicerade studier där effekt och säkerhet av trametinib för behandling av NF1 PN redovisas. Företaget har framfört att graden av evidens för effekten av trametinib är svag och att det inte utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för aktuell patientgrupp. Utifrån föreliggande vetenskaplig dokumentation är det dock troligt att det finns en klasseffekt för MEK-hämmare vid behandling av NF1 PN och användningen av trametinib får anses ske i enlighet med vetenskap. TLV:s kliniska expert har uppgett att det finns en användning av trametinib för NF1 PN i svensk klinisk praxis. En betydande andel av de patienter som behandlas med Mekinist i dagsläget får dock behandlingen inom ramen för en studie i en annan beredningsform (oral droppar) än de tabletter som finns inom läkemedelsförmånerna och som är godkända i Sverige. Off-label användningen av Mekinist i klinisk praxis för aktuell patientpopulation är således inte i en sådan omfattning att Mekinist i dagsläget kan bedömas utgöra relevant jämförelsealternativ till Koselugo.

Sammantaget anser TLV att det inte föreligger en sådan särskild situation som innebär att Mekinist, som används utanför godkänd indikation, utgör ett relevant jämförelsealternativ till Koselugo. TLV instämmer därför i företagets bedömning att BSC utgör relevant jämförelsealternativ.

Den relativa effektens storlek är osäker

Det primära effektmåttet objektiv svarsfrekvens, (≥ 20 procent minskning av PN-volym) uppnåddes hos 68 procent av patienterna som behandlades med Koselugo i SPRINT-studien. Motsvarande tumörkrympning observerades inte hos någon av patienterna som erhöll BSC i NH-studien. Enligt företagets indirekta jämförelser genomförda med propensity score-analys förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Koselugo avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med BSC.

Storleken på den relativa kliniska effekten mellan Koselugo och jämförelsealternativet är dock förknippad med mycket stora osäkerheter eftersom den pivotala studien (SPRINT) är en enarmad fas II-studie och indirekta jämförelser med historiska kontroller (registerdata) har använts, och eftersom effekten i hela populationen används som proxy för effekten i subpopulationen.

3151/2023

Kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå TLV vanligtvis bedömer som rimlig
Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario överstiger kostnaden TLV vanligtvis bedömer som rimlig för sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV redovisar därför inga egna analyser, men har identifierat osäkerheter i företagets analys som sammantaget gör att TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är högre än det som företagets grundscenario visar.

Det föreligger inte skäl för att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör
TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (exempelvis dnr 1967/2015 och 3046/2018). TLV har då konstaterat att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av läkemedlet samt att förutsättningarna är att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ - förutom att det rör sig om få patienter.

Enbart det förhållandet att ett läkemedel har status som sär läkemedel enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär läkemedel medför således inte att det föreligger skäl för att acceptera en högre kostnad än TLV vanligtvis gör.

Företaget har anfört att TLV bör acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för sär läkemedlet Koselugo och har särskilt pekat på att det rör sig om en mycket liten patientgrupp, cirka 20 patienter, att svårighetsgraden för dessa patienter är mycket hög samt att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ. När det gäller behandlingseffekten har företaget understrukit svårigheten att göra studier på små patientpopulationer när jämförande studier inte är etiskt försvarbart. Företaget hävdar att den dokumentation som har presenterats i ärendet visar att Koselugo har en väl dokumenterad effekt, att det finns fem års uppföljning av Koselugo-patienter (SPRINT-studien) samt att effekten av behandlingen är tydlig (minskning av tumörens storlek eller begränsad ytterligare tillväxt). NH-studien (7 års uppföljning) visar enligt företaget att ingen av de 93 patienterna som erhöll BSC hade minskad tillväxt av tumör och 76% av patienterna hade en tumör som växte mer än 20%.

TLV ifrågasätter inte att det rör sig om ett fåtal patienter och bedömer i enlighet med ovan att svårighetsgraden är mycket hög. Däremot konstaterar TLV att den kliniska effekten av Koselugo inte är tillräckligt dokumenterad; den pivotala studien är enarmad och den relativa effekten jämfört med bästa understödjande behandling har uppskattats med en indirekt jämförelse baserad på få patienter. Effekten i hela populationen används som proxy för den aktuella subpopulationen. Kopplingen mellan tumörsvår och relevanta kliniska utfallsmått så som smärta, rörelseförmåga, muskelstyrka, luftvägsfunktion och synförmåga är osäker. I den pivotala studien har ingen påverkan på livslängd påvisats. Företagets antaganden om livskvalitet är inte baserade på studieresultat och är därför mycket osäkra. QALY-vinsten är därmed också mycket osäker. TLV bedömer därför att osäkerheterna gällande den kliniska effekten är för höga för att med tillräcklig styrka visa den kliniska effekt som krävs för att en högre kostnad per vunnet QALY ska kunna accepteras. TLV konstaterar även att de aktuella patienterna i dag skulle kunna behandlas eller behandlas med MEK-hämmare i form av Mekinist.

3151/2023

Vid en samlad bedömning finner TLV att det inte föreligger skäl för att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör för sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Samlad bedömning

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Koselugo inte är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

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 Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvemark Sporrang, forskningsansvarige Monica Persson Manrique och professorn Eva Swahn. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Jan Wahlström. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Sjöborg och juristen Mattias Ahlstedt deltagit.

Staffan Bengtsson

Jan Wahlström

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.