

SÖKANDE

Novartis Sverige AB
Box 1218
S-164 28 Kista

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2019-03-22 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	2 189,78	2 279,83
Mekinist	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Burk, 30 tabletter	374194	9 384,75	9 618,7
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 7 tabletter	413819	8 759,1	8 980,53
Mekinist	Filmdragerad tablett	2 mg	Burk, 30 tabletter	178273	37 539	38 336,03

ANSÖKAN

Novartis Sverige AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Mekinist, ska ingå i läkemedelsförmånerna, även för adjuvant behandling av malignt melanom, i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utsöndrar hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultravioletta strålning. Vid malignt melanom i huden blir melanocyterna cancerogena och bildar tumörer.

Årligen drabbas cirka 4 000 personer av malignt melanom i Sverige. Cirka 45 procent av dessa patienter uppvisar någon typ av mutation i genen för enzymet BRAF. Detta enzym medverkar i en viktig signalväg som styr bland annat celledelning och celledöd. Malignt melanom indelas i fyra olika stadier. Stadium I och II har ingen känd spridning. Stadium III innebär regional spridning till närmsta dränerande lymfkörtelstation. Stadium IV är det mest avancerade stadiet med fjärrmetastaser det vill säga dottertumörer i andra delar av kroppen.

Kirurgi har en central roll vid behandlingen av malignt melanom förutsatt att radikalkirurgi är möjlig. Det förekommer dock alltid en risk för återfall även efter total resektion av melanom.

Enligt indikationen för Mekinist ska behandling ges i kombination med Tafinlar. Både Mekinist och Tafinlar är tabletter. Mekinist ingår i läkemedelsförmånerna sedan juni 2016 med begränsad subvention. Begränsningen avser behandling av patienter med icke-opererbart eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Tafinlar ingår i läkemedelsförmånerna sedan 2014 med generell subvention.

I augusti 2018 fick Mekinist i kombination med Tafinlar ett utökat marknadsföringsgodkännande till att omfatta även adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom i stadium III med en BRAF V600-mutation som genomgått en fullständig resektion (kirurgiskt avlägsnande) av tumören. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under maximalt 12 månader. Om en patient får sjukdomsåterfall eller upplever oacceptabla biverkningar ska behandlingen avbrytas i förtid. Denna ansökan avser den utökade indikationen.

Inom ramen för den tidigare ansökan för Mekinist (dnr 3948/2015) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Mekinist inom läkemedelsförmånerna och gör att behandlingskosten minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

Enligt företaget är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med kombinationen Mekinist och Tafinlar att patienten endast observeras utan att få någon aktiv behandling.

Effekten av Mekinist i kombination med Tafinlar som adjuvant behandling av malignt melanom har studerats i fas III-studien COMBI-AD. Studiedata visar att kombinationen Mekinist och Tafinlar signifikant förlänger tiden till sjukdomsåterfall eller död jämfört med placebo (hasardkvot 0,47). Vid tidpunkten för analysen var mediantiden för återfall eller död inte uppnådd i behandlingsgruppen men var 16,6 månader i placebogruppen. Det har även noterats en trend mot minskad risk för totalmortalitet i behandlingsgruppen.

Företaget har även, på TLV:s begäran, kommit in med en indirekt jämförelse av effektmåttet återfallsfri överlevnad mellan PD-1-hämmaren Keytruda och kombinationen Mekinist och Tafinlar. Analysen visar jämförbar effekt mellan alternativen.

I företagets hälsoekonomiska underlag jämförs kombinationsbehandlingen Mekinist och Tafinlar med om patienten endast observeras. Företaget antar att patientpopulationen har en genomsnittlig ålder på 50 år och att tidshorizonten är 30 år. Den drivande parametern i analysen är återfallsfri överlevnad. I de hälsoekonomiska beräkningarna antar företaget att från månad 50 (maximal uppföljningstid i COMBI-AD) och framåt är risken för återfall densamma oavsett om patienten fått adjuvant behandling med Mekinist och Tafinlar eller endast observerats. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 335 000 kronor och vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår till 1,57 i företagets grundscenari när Mekinist i kombination med Tafinlar jämförs med observation.

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.).

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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Utan adjuvant behandling återinsjuknar en majoritet av de opererade patienterna med fjärrmetastasering (stadium IV-sjukdom) inom fem år.

TLV delar företagets bedömning att observation är ett relevant jämförelsealternativ till kombinationen Mekinist och Tafinlar. TLV bedömer att även Opdivo och Keytruda kan utgöra relevanta jämförelsealternativ. Opdivo och Keytruda har varit föremål för nationell upphandling som resulterat i en sekretessbelagd reducering av läkemedelskostnaden. De avtalade sekretessbelagda priserna är inte kända för TLV. TLV har därmed inte tillräckligt underlag att dra exakta slutsatser om hur behandlingskosten för kombinationen Mekinist och Tafinlar förhåller sig till motsvarande kostnad för Opdivo eller Keytruda. Därför presenteras endast en övergripande jämförelse mot Opdivo och Keytruda.

Effekten av kombinationen Mekinist och Tafinlar på återfallsfri överlevnad som visades i studien COMBI-AD bedöms som kliniskt relevant. Den observerade trenden för minskad mortalitetsrisk behöver bekräftas vid senare uppföljningar.

I den hälsoekonomiska analysen där Mekinist i kombination med Tafinlar jämförs med observation är den största osäkerheten den långsiktiga effekten av behandlingen. TLV bedömer företagets antagande om likställd återfallsrisk från månad 50 och framåt som rimligt. Detta då det saknas underlag som stödjer någon kvarvarande effektfördel av behandling med kombinationen Mekinist och Tafinlar jämfört med observation efter denna tidpunkt. För att bättre återspegla svenska förhållanden utgår TLV från att patientpopulationen har en genomsnittlig ålder på 64 år. För att fånga hela tidsperspektivet baseras TLV:s analyser på en tidshorisont på 35 år.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 400 000 kronor och vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår till 1,28 i TLV:s grundscenario när Mekinist i kombination med Tafinlar jämförs med observation. I TLV:s grundscenario är vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår lägre än i företagets grundscenario, vilket resulterar i en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s analyser. Resultatet är relativt okänsligt för långsiktiga effekter av Mekinist och Tafinlar och känslighetsanalyser indikerar robusta resultat.

PD-1-hämmarna Opdivo och Keytruda har liknande studieresultat som kombinationen Mekinist och Tafinlar vid adjuvant behandling av malignt melanom. Studierna omfattar patienter både med och utan BRAF V600-mutation. TLV bedömer att behandlingseffekterna av Opdivo och Keytruda är jämförbara. Företagets indirekta jämförelse visar jämförbar effekt mellan Keytruda och kombinationen Mekinist och Tafinlar. Utifrån detta gör TLV bedömningen att behandlingseffekterna av kombinationen Mekinist och Tafinlar och PD-1-hämmarna Opdivo och Keytruda är jämförbara. TLV presenterar en jämförelse mot Opdivo och bedömer den vara representativ även för Keytruda.

TLV har inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag där Opdivo jämfördes med observation (dnr 1121/2018). I utredningen inom klinikläkemedelsuppdraget baserades läkemedelskostnaden av Opdivo på företaget BMS angivna pris. Detta pris används även i denna utredning.

3062/2018

TLV bedömer det sannolikt att en andel patienter som behandlas med Mekinist och Tafinlar kommer justera ned dosen, hur stor andel är dock osäkert. Viss dosjustering med Opdivo kan inte uteslutas, omfattningen torde dock vara mer begränsad. Sammantaget förefaller behandlingens kostnaden per månad för Opdivo och kombinationen Mekinist och Tafinlar (till AUP) vara i nivå med varandra. För båda behandlingarna är maximal behandlingstid 12 månader. Även kostnaden per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår samt vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår för kombinationen Mekinist och Tafinlar respektive Opdivo jämfört med det gemensamma jämförelsealternativet observation förefaller vara i nivå med varandra.

Opdivo och Keytruda tas som en intravenös infusion under övervakning av läkare. Mekinist och Tafinlar är tabletter som kan tas i hemmet. Enligt TLV:s bedömning finns det ett behov av sortimentsbredd i form av en peroral beredningsform. TLV bedömer att en utökad sortimentsbredd ökar sjukvårdens möjligheter att individanpassa behandlingen på ett mer optimalt sätt.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Mekinist som adjuvant behandling av malignt melanom ska ingå i läkemedelsförmånerna. Vid denna bedömning finner TLV, med stöd av 10 § förmånslagen, skäl att besluta att Mekinist ska subventioneras utan begränsning.

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, överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkaren Maria Strandberg och docenten Gerd Lärvars. Ärendet har föredragits av den medicinska utredaren Nima Salari och hälsoökonomerna Hannah Folkesson. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Carnefeldt Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Nima Salari

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.