

SÖKANDE

Mundipharma AB
Mölnsdalsvägen 30 B
412 63 Göteborg

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-05-23 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	1 mg	Plastburk, 30 tabletter	088499	123,90	171,50
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	1 mg	Plastburk, 100 tabletter	088510	413,00	468,50
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	2 mg	Plastburk, 30 tabletter	088521	123,90	171,50
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	2 mg	Plastburk, 100 tabletter	088533	413,00	468,50
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	5 mg	Plastburk, 30 tabletter	088544	123,90	171,50
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	5 mg	Plastburk, 100 tabletter	088555	413,00	468,50

ANSÖKAN

Mundipharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	1 mg	Plastburk, 30 tabletter	088499	123,90
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	1 mg	Plastburk, 100 tabletter	088510	413,00
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	2 mg	Plastburk, 30 tabletter	088521	123,90
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	2 mg	Plastburk, 100 tabletter	088533	413,00
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	5 mg	Plastburk, 30 tabletter	088544	123,90
Lodotra	Tablett med modifierad frisättning	5 mg	Plastburk, 100 tabletter	088555	413,00

UTREDNING I ÄRENDET

Lodotra är avsedd att användas för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna, i synnerhet vid åtföljande morgonstelhet. RA är en kronisk inflammatorisk sjukdom. Sjukdomen är autoimmun, vilket betyder att kroppens immunsystem felaktigt angriper kroppens egna vävnader. Det centrala i sjukdomen RA är synovit, inflammation i ledhinnan. Inflammationen leder till att musklerna runt leden försvagas och brosk och ben bryts ner. Reumatoid artrit drabbar ofta även andra organ än leder.

Vanliga tidiga symtom vid RA är trötthet, smärta och svullnad i leder samt stelhet i leder särskilt på morgonen. Obehandlad kan morgonstelheten vara i 5–7 timmar. Det finns alla grader av RA, från lindrigt sjuka patienter till svårt sjuka som snabbt förlorar funktionsförmågan.

Behandling av RA syftar till att lindra symtom och dämpa sjukdomsaktiviteten. Läkemedel är en del av behandlingen. Stora förändringar har skett i behandlingsstrategier vid RA såtillvida att aggressivare behandling sätts in i ett tidigare skede.

Enligt gällande riktlinjer från Svensk Reumatologisk Förening (2012) rekommenderas metotrexat som primär behandling vid tidig RA och medelhög sjukdomsaktivitet. Denna behandling bör kombineras med lågdos (5–7,5 mg) prednisolon (en kortikosteroid), framför allt under de två första åren, om inte särskilda skäl talar emot. Den optimala behandlingslängden med lågdos kortikosteroider vid tidig RA är i nuläget oklar. Värdet måste vägas mot de risker, som är förknippade med behandlingen.

Den verksamma substansen i Lodotra är prednison som är en kortikosteroid. Kortikosteroider har antiinflammatoriska effekter och trycker ner kroppens immunförsvar. Kortikosteroider som används vid läkemedelsbehandling är konstgjorda former av hormonet kortisol vilket produceras i binjurarna.

Prednison är en prodrug till prednisolon vilket betyder att efter intag omvandlas prednison snabbt till prednisolon i levern. Prednison och prednisolon anses vara kliniskt likvärda om inte patientens leverfunktion är svårt nedsatt och 5 mg prednisolon motsvaras av 5 mg prednison.

Det finns en dygnsrytm avseende symtom vid RA med maximala symtom på efternatten/morgonen. Även den naturliga sekretionen av kortisol uppvisar en dygnsrytm. Kortisolsekretionen är högst under tidiga morgontimmar, låg på kvällen och lägst efter midnatt. Tabletter med kortikosteroider doseras ofta därför på morgonen i takt med binjurebarkens naturliga dygnsrytm för att uppnå minimal binjurebarkhämning.

Lodotra tabletter med modifierad frisättning består av en kärna som innehåller prednison och ett skal. Tabletten ska tas vid sänggåendet (omkring kl. 22) tillsammans med eller efter ett kvällsmål och sväljas hela. Den aktiva substansen frisätts med en fördröjning på omkring 4–6 timmar efter intag.

I en jämförande studie (CAPRA-1) fick patienter, som sedan tidigare behandlades med kortikosteroid, Lodotra eller direkt verkande prednisolon. Medeldoserna var 6,5 mg respektive 6,7 mg. Den relativa förändringen av hur länge patienterna var morgonstela var signifikant större för den grupp som övergick till Lodotra, men det var stora skillnader mellan resultaten för olika patienter.

Den absoluta skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 29,2 minuter till Lodotras fördel (dock inte signifikant). Det var överhuvudtaget mycket stor variabilitet i resultaten och således hade studien vissa begränsningar. Det fanns dock, enligt den europeiska registreringsmyndigheten EMA, ingen indikation på att den relativa effekt som uppmättes var missvisande. Lodotra har även visats ha en bättre effekt på bland annat morgonstelhet jämfört med placebo.

Inga skillnader sågs i studierna beträffande totala biverkningar mellan Lodotra och direkt verkande prednisolon. Det saknas dock större studier som utvärderar säkerhet över längre tidsperioder. Den maximala koncentrationen av prednisolon i blodet var något lägre för Lodotra jämfört med prednison, vilket är ett observandum.

Lodotra måste tas på fastande mage. Endast låga plasmakoncentrationer uppnåddes dock även när tabletterna togs med mat, i 6–11% av doseringstillfällena. Detta ska beaktas om Lodotra inte är tillräckligt effektivt och då ska byte göras till direkt verkande prednisolon.

I sin hälsoekonomiska analys har företaget jämfört Lodotra med prednisolon. Företaget har utgått ifrån att kostnaderna för respektive behandling endast skiljer sig åt vad gäller läkemedelskostnaden. Dessa beräknade företaget utifrån genomsnittsdoserna i studien

CAPRA-1 där Lodotra jämfördes med direkt frisättande prednison. För att beräkna kostnaden för prednisolon användes snittdosen av direkt frisättande prednison. Snittdoserna multiplicerade företaget med priset per mg för styrkan 5 mg för respektive läkemedel. De priser för Lodotra som företaget har ansökt om innebär dock att kostnaden per mg för övriga styrkor är högre.

Företaget har i sin kostnadsberäkning inte tagit hänsyn till att en del patienter av olika anledningar kan komma att avbryta behandling med Lodotra vilket skulle kunna innebära ytterligare läkemedelskostnader samt vårdkostnader i form av återbesök.

Företaget har på två sätt skattat den ökade livskvalitet som Lodotra antas medföra. Den ena metoden utgår ifrån livskvalitetsdata från formuläret SF-36 som administrerats vid början och slut av CAPRA-1. Med SF-6D-metoden har sedan livskvalitetsindex skattats. Enligt detta ökade livskvaliteten mer i Lodotraarmen än i jämförelsearmen. Den genomsnittliga skillnaden mellan armarnas ökning var 0,0132. Detta skulle kunna tolkas som att behandling med Lodotra ger 0,0132 ytterligare kvalitetsjusterade levnadsår per år och patient i jämförelse med behandling med prednisolon.

Den andra skattningen av livskvalitet bygger på resultatet i en studie¹ där preferenser för olika duration av morgonstelhet mättes med Time-trade-off-metod. 109 respondenter från allmänheten i Storbritannien ställdes inför en serie val mellan att leva med morgonstelhet (1–3 timmar per dag) i tio år eller ett hälsotillstånd med perfekt hälsa under en tid kortare än 10 år. Resultatet från studien visade en livskvalitetsvikt på 0,78 för ett hälsotillstånd med mindre än en timmes morgonstelhet, och att det per ytterligare timme morgonstelhet minskar med i genomsnitt 0,11. I sin ansökan har företaget tolkat resultaten som att detta istället representerar temporärt reducerad livskvalitet under den del av dagen då patienten har morgonstelhet. En sådan justering gör att en reduktion i morgonstelhet med en halv timme ger en livskvalitetsvinst på 0,012 kvalitetsjusterade levnadsår vilket skulle motsvara livskvalitetsvinsten för Lodotra i jämförelse med prednisolon.

Företaget har utifrån dessa båda nyttskattningar beräknat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till runt 130 000 kronor. För att hantera osäkerheter i underlaget har TLV gjort känslighetsanalyser där kostnader och nyttor har beräknats mer konservativt.

Det finns en risk för att företaget har underskattat kostnaden för att behandla med Lodotra. Priset företaget ansöker om är det samma per tablett, oavsett styrka (dock ej förpackningsstorlek). De flesta patienter kommer att stå på en dos som innebär en eller två tabletter till en kostnad av 4,69 eller 9,37 kr. Den framräknade kostnaden av företaget skulle motsvara en genomsnittlig användning på 1,3 tabletter per dag. I avsaknad av data på det genomsnittliga antalet tabletter per patient har TLV gjort det konservativa antagandet att samtliga patienter som får Lodotra antas ta två tabletter per dag. Ytterligare ett antagande är att 13 procent (avhoppsfrekvensen i CAPRA-1) av patienterna som får Lodotra inte svarar på behandlingen och därför avbryter efter i genomsnitt fyra veckor (antagande) samt att

¹ Iqbal, I., et al., Elicitation of health state utilities associated with differing durations of morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Journal of medical economics*, 2012

kostnaden för ett återbesök tillkommer för dessa 13 procent. För jämförelsearmen har kostnaden beräknats utifrån en tablett prednisolon per dag. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir med dessa antaganden närmare 300 000 kronor. TLV har även undersökt vad lägre ökning av livskvaliteten skulle innebära för kostnadseffektiviteten.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte yttrat sig i ärendet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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.

TLV gör följande bedömning.

Lodotra är en kortikosteroid för behandling av RA.

Sjukdomens svårighetsgrad bedöms som måttlig till svår beroende på sjukdomsaktivitet och prognos för den individuella patienten.

Eftersom direkt verkande prednisolon är det läkemedel som idag finns att tillgå för att behandla patienter med RA som behöver en systemisk (genom munnen) kortikosteroid anser TLV att direkt verkande prednisolon är det relevanta jämförelsealternativet till Lodotra.

Lodotra har visat vissa fördelar jämfört med direkt verkande prednisolon avseende morgonstelhetens varaktighet, även om det är stor variabilitet i resultaten. Arbetsgruppen bedömer att Lodotra kan vara ett alternativ för patienter med RA som har uttalad morgonstelhet.

TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 100 000–300 000 kronor i jämförelse med prednisolon. Detta får anses vara en rimlig kostnad för behandling av RA-patienter med morgonstelhet. Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lodotra ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

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 hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden, Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit, hälsoekonomen Martin Eriksson samt juristen Lena Telerud.

Catarina Andersson Forsman

Maria Storey