

SÖKANDE

Janssen-Cilag AS
Box 144
1325 Lysaker, Oslo

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-11-22 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
PREZISTA®	Filmdragerad tablett	400 mg	Burk, 60 tabletter	033884	4 160,00	4 290,00
PREZISTA®	Filmdragerad tablett	800 mg	Burk, 30 tabletter	463654	4 160,00	4 290,00

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
PREZISTA®	Filmdragerad tablett	400 mg	Burk, 60 tabletter	033884	4 160,00
PREZISTA®	Filmdragerad tablett	800 mg	Burk, 30 tabletter	463654	4 160,00

UTREDNING I ÄRENDET

Prezista är en proteashämmare som minskar mängden HIV (humant immunbristvirus). Prezista ska tas tillsammans med låg dos ritonavir¹ och andra antiretrovirala läkemedel. Darunavir som är den aktiva substansen hämmar ett enzym, proteas, som påverkar förökningen av HIV.

HIV är ett retrovirus som bygger in sig i arvsmassan hos kroppens egna celler och slår ut funktionen hos celler som är aktiva i kroppens immunförsvar. HIV-infektionen utvecklas på så sätt till AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome). Detta resulterar i att patienten blir mycket känslig för infektioner. I allmänhet är det dessa opportunistiska infektioner (angriper endast personer med nedsatt immunitet) som så småningom leder till att patienten dör.

Genom att kombinera flera olika läkemedel mot HIV kan förökningen av viruset hämmas påtagligt och leda till att immunförsvaret återhämtar sig. Dagens HIV-behandling domineras av det som kallas HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), en kombination av tre eller fyra läkemedel med aktivitet mot HIV.

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av HIV-1-infektion. I januari 2011 reviderade en arbetsgrupp under ledning av RAV rekommendationerna på nytt.

De antiretrovirala läkemedlen har godkänts i olika behandlingsgrupper som används för att utforma kombinationsregimer. Grupperna är:

- nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (N[t]RTI)
- icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI)
- proteashämmare (PI)
- fusionshämmare (FI)

Som förstahandsbehandling hos tidigare obehandlade patienter rekommenderar RAV två NRTI tillsammans med efavirenz eller två NRTI tillsammans med atazanavir/r eller darunavir/r.

¹ Tillägg av ritonavir anges med /r efter aktiv substans i den fortsatta texten.

2122/2013

RAV bedömer efavirenz, atazanavir/r och darunavir/r som väsentligen likvärdiga vad gäller virologisk effekt och risk för biverkningar. Valet mellan de tre preparaten påverkas därför av den enskilda patientens situation och komorbiditet (samsjuklighet) samt preparatens kostnader, enligt RAV.

Darunavir/r och atazanavir/r har inte jämförts direkt i randomiserade kontrollerade studier, men bedöms som likvärdiga alternativ till behandlingsnaiva patienter, enligt RAV.

Rekommendationen, från RAV; att i första hand använda atazanavir/r eller darunavir/r baseras bl.a. på följande överväganden:

Hos behandlingsnaiva patienter utan resistens bedöms de bostrade (förstärkta med ritonavir) proteashämmarna atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir och sakvinavir ha väsentligen likartad virologisk effekt. Ur biverkningssynpunkt rekommenderas dock darunavir/r eller atazanavir/r i första hand.

Sedan 2007 ingår Prezista 300 mg i förmånerna. 2009 fick företaget avslag på sin ansökan gällande Prezista 400 mg. 2009 fanns det flera PI att tillgå för första linjens behandling enligt svenska behandlingsrekommendationer och alla ska förstärkas med ritonavir i första hand. 2009 bedömde TLV att Kaletra (en kombination av lopinavir/ritonavir) var det mest relevanta jämförelsealternativet.

2007 var Prezista ”indikerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV-1) hos höggradigt förbehandlade vuxna som sviktat på mer än en behandling innehållande en proteashämmare”. Sedan 2007 har Prezista fått utökad indikation och dosering vid olika tidpunkter.

Då behandlingsriktlinjerna har ändrats sedan förra ansökan har företaget nu jämfört Prezista med Reyataz (atazanavir). Svenska behandlingsriktlinjer har dessa två på samma plats i behandlingsrekommendationerna. Detta gör att TLV nu anser att atazanavir är det relevanta jämförelsealternativet. Det har även skett en ändring i klinisk praxis sedan förra ansökan. Nu behandlar man med atazanavir (istället för lopinavir som man gjorde vid förra ansökan).

Hos vuxna har Prezista undersökts i fem huvudstudier. I en studie jämfördes Prezista 800 mg förstärkt med ritonavir en gång per dag med lopinavir (en annan proteashämmare) förstärkt med ritonavir hos 691 vuxna som inte tidigare behandlats för hiv.

Tre studier omfattade vuxna som behandlats tidigare och som fick 600 mg Prezista två gånger per dag. I en studie jämfördes Prezista förstärkt med ritonavir med lopinavir förstärkt med ritonavir hos 604 patienter som tidigare fått vissa läkemedel mot hiv. I de två andra studierna som omfattade totalt 628 patienter som tidigare fått många läkemedel mot hiv jämfördes Prezista förstärkt med ritonavir med andra proteashämmare som valts ut på grundval av patientens tidigare behandlingar och förutsedda svar.

I den femte studien som omfattade 590 vuxna som hade behandlats tidigare jämfördes Prezista 800 mg en gång per dag med Prezista 600 mg två gånger per dag.

2122/2013

Prezista förstärkt med ritonavir har också studerats på 101 barn och ungdomar mellan 3 och 18 år som behandlats tidigare.

I samtliga studier fick patienterna också andra läkemedel mot hiv. De viktigaste effektmåtten grundades på förändringarna i hivnivåerna i blodet (virusbelastningen).

Hos vuxna som inte behandlats tidigare var Prezista lika effektivt som lopinavir. Hos vuxna som behandlats tidigare uppvisade de som fick Prezista lägre virusbelastning än de som fick proteashämmare som jämförelseläkemedel. Prezista 800 mg en gång per dag var lika effektivt som Prezista 600 mg två gånger per dag hos patienter som hade behandlats tidigare. Prezista var också effektivt vid behandling av barn och ungdomar.

Det saknas direkt jämförande studier mellan Prezista och atazanavir. Men eftersom både Prezista/r och atazanavir/r har jämförts med lopinavir/r i kliniska studier med både behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter, har det gjorts indirekta jämförelser mellan dessa proteashämmare.

Företaget har också låtit göra en egen indirekt jämförelse för att stödja antagandet om liknande effektivitet av atazanavir och darunavir. Då en likvärdig effektivitet stöds av den indirekta jämförelsen, gjorde företaget sedan en kostnadsminimeringsanalys för både behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter.

I de svenska behandlingsriktlinjerna nämns att randomiserade kliniska studier saknas, men deras slutsats är ändå att atazanavir och darunavir är likvärdiga förstahandsalternativ bland proteashämmarna.

Förutom sin egen indirekta jämförelse hänvisar företaget till tre andra indirekta jämförelser². Dessa ger liknande resultat som företagets med överlappande konfidensintervall vilket tyder på att det inte är någon skillnad mellan preparaten.

Företagets indirekta jämförelse, för naiva patienter, använder data från två fas III studier: CASTLE och ARTEMIS. Trots att responsen i medeltal var aningens högre för patienter som fick Prezista/r än för patienter som fick Reyataz/r, visade resultaten från den indirekta jämförelsen inte statistisk skillnad mellan de två läkemedlen.

För behandlingserfarna patienter gjordes en Mixed Treatment Comparison (MTC). Ett av de generella fynden för MTCn var att även ifall punkttestimaten i effektmåtten favoriserade en behandling var konfidensintervallen vida, vilket indikerar osäkerhet. Den övergripande slutsatsen för MTCn var att det inte var någon signifikant skillnad mellan Prezista/r 800/100 mg en gång om dagen och atazanavir/r 300/100 mg en gång om dagen vid 48 veckors behandling för något av de intressanta effektmåtten.

Ekvivalensen mellan behandlingarna stödjer användandet av en kostnadsminimeringsanalys. Företaget har ansökt om ett pris på Prezista per mg som är det samma som befintliga styrkor

² Hill and Sawyer 2009, Viera et al 2011 och Xie et al 2012

2122/2013

har. Dessutom är det ansökta priset på Prezista 4,80 kronor lägre per dag än priset på atazanavir (Reyataz).

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.

Prezista är en proteashämmare som minskar mängden HIV. Sjukdomens svårighetsgrad är hög och patienter riskerar både nedsatt livskvalitet och förtida död utan behandling.

Företaget ansöker nu om nya styrkor som möjliggör en smidigare behandling. De ansöker om samma pris per mg som de har för befintliga styrkor.

Det har skett en ändring i de svenska riktlinjerna för behandling av HIV, samt i klinisk praxis sedan förra ansökan. Om man väljer att inkludera en proteashämmare (PI) i behandlingen så rekommenderar de svenska riktlinjerna två PI som förstalinjesbehandling, antingen atazanavir/ritonavir (Reyataz/r) eller darunavir/ritonavir (Prezista/r), för att användas tillsammans med två nukleosidanaloger (NRTI) hos behandlingsnaiva patienter.

Eftersom de svenska behandlingsriktlinjerna rekommenderar Prezista/r på samma plats som atazanavir/r anser TLV nu att atazanavir/r är det mest relevanta jämförelsealternativet.

Enligt de svenska behandlingsriktlinjerna bedöms Prezista/r och atazanavir/r vara väsentligen likvärdiga vad gäller virologisk effekt och risk för biverkningar. Valet mellan preparaten påverkas därför av den enskilda patientens situation och komorbiditet samt preparatens kostnader.

Det saknas direkt jämförande studier mellan Prezista/r och atazanavir/r. I de svenska behandlingsriktlinjerna nämns att randomiserade kliniska studier saknas, men deras slutsats är ändå att dessa två är likvärdiga förstahandsalternativ bland proteashämmarna hos behandlingsnaiva patienter.

Eftersom både Prezista/r och atazanavir/r har jämförts med lopinavir/r i kliniska studier med både behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter, har det gjorts indirekta jämförelser mellan dessa proteashämmare.

2122/2013

Företaget har också låtit göra en egen indirekt jämförelse för att stödja antagandet om liknande effektivitet av Prezista/r och atazanavir/r. Då en likvärdig effektivitet stöds av företagets indirekta jämförelse, har företaget sedan gjort en kostnadsminimeringsanalys för både behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter, där Prezista/r har en lägre behandlingkostnad per dag i jämförelse med atazanavir/r.

TLV bedömer att Prezista/r ger en jämförbar patientnytta som atazanavir/r men till en lägre kostnad. TLV anser därför att Prezista är kostnadseffektivt. Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Prezista/r ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.

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 Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson och docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Katarina Berglund.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén