

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Ofev (nintedanib)

Mjuk kapsel


### Utvärderad indikation

Ofev är avsett till vuxna för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

### Förslag till beslut

Bifall

## Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Ofev
Aktiv substans	Nintedanib
ATC-kod	L01XE
Beredningsform	Kapsel, mjuk
Företag	Boehringer Ingelheim
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2015-08-19
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Idiopatisk lungfibros
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer svårighetsgraden som varierande beroende på sjukdomsstadie.
Relevant jämförelsealternativ	Esbriet
Antal patienter i Sverige	Cirka 1500
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kapsel, mjuk	100 mg	60 kapslar	13 108,00	13 275,00
Kapsel, mjuk	150 mg	60 kapslar	19 662,00	19 829,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Sofie Larsson (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 570/2015

Företag: Boehringer Ingelheim

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Bifall/**

- Lungfibros är en sjukdom som kännetecknas av ärrbildning i lungorna. De flesta fall av lungfibros har ingen känd orsak utan är en så kallad idiopatisk lungfibros
- Ofev är avsett till vuxna för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).
- TLV bedömer svårighetsgraden som varierande beroende på sjukdomsstadium. Sjukdomen är fortskridande med en dålig prognos varför svårighetsgraden för de allra sjukaste måste bedömas som hög. I ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet är symptomen emellertid inte lika uttalade och sjukdomen kan då hos vissa patienter upptäckas delvis av en slump. För dessa patienter anses svårighetsgraden vara lägre.
- Det medicinska behovet av nya behandlingsalternativ för sjukdomen anses som stort oavsett svårighetsgrad då dessa idag är begränsade.
- TLV instämmer med företaget om att Esbriet (pirfenidon) utgör relevant jämförelsealternativ. TLV anser inte att lungtransplantation är ett relevant jämförelsealternativ, då Ofev inte kommer att kunna ersätta detta behandlingsalternativ.
- Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys, där priset för Ofev är lägre jämfört med priset för behandling med Esbriet. Analysen utgår från antagandet att effekten av Ofev inte är sämre än motsvarande behandling med Esbriet.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Idiopatisk lungfibros .....	1
1.2	Läkemedlet .....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Jämförelsealternativ.....	3
1.5	Klinisk effekt och säkerhet .....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>7</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	7
2.2	Budgetpåverkan.....	7
<b>3</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>7</b>
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder .....	7
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	7
<b>4</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>8</b>
4.1	Den etiska plattformen .....	8
4.2	Författningstext m.m. ....	8
<b>5</b>	<b>Synpunkter från externa parter</b> .....	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>11</b>
<b>Bilagor</b>	.....	<b>12</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	12

# 1 Medicinskt underlag

---

Stora delar av texten i den medicinska delen är hämtad i sin helhet (oredigerad) från "Vårdprogram för idiopatisk lungfibros"[1] respektive företagets produktresumé.

## 1.1 Idiopatisk lungfibros

Lungfibros är en sjukdom som kännetecknas av ärrbildning i lungorna (alveolerna och interstitium). Vävnaden inne i lungorna blir tjock, stel och ärrad. Denna ärrbildning kallas fibros. De flesta fall av lungfibros har ingen känd orsak, så kallad idiopatisk lungfibros. Alltefter som ärrbildningen ökar påverkas personens andningsförmåga i allt högre utsträckning. Det vanligast symptomet är andfåddhet, i senare stadier ses även hypoxi<sup>1</sup> (cyanos, det vill säga en blåaktig missfärgning av hud och slemhinnor), högerkammarsvikt och pulmonell arteriell hypertension<sup>2</sup>.

Det finns idag inget botemedel mot lungfibros annat än lungtransplantation. Dagens läkemedelsbehandling påverkar inte den ärrbildning som redan uppstått.

Majoriteten av de som insjuknar är omkring 60 år. Internationella siffror talar för att incidensen för att insjukna är mellan 4,6–16 fall per 100 000, vilket skulle motsvara cirka 400-1440 fall i Sverige.[2, 3]

Nedan förklaras några vanliga begrepp inom lungmedicin som används i detta underlag:

- Vitalkapacitet (VC) = den maximala luftvolym som en person kan andas ut med ett andetag (dvs. skillnaden i volym mellan maximalt fyllda och maximalt tömda lungor).
- Forcerad vitalkapacitet (FVC) = Som vitalkapacitet ovan, fast när personen andas ut så *snabbt* som möjligt (forcerat).
- FEV<sub>1</sub> = Den del av FVC som andas ut under första sekunden
- Förväntad FVC (i %) = Uppmätt FVC i % av förväntat normalvärde (beräknat med hjälp av ålder, kön och längd)

## 1.2 Läkemedlet

Ofev innehåller den aktiva substansen nintedanib, som fick markandsgodkännande i Europa 15 januari 2015. Ofev är klassat som ett "orphan drug", det vill säga ett läkemedel som är avsett för behandling av livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdomar och som förekommer hos högst fem av 10000 personer i den Europeiska unionen vid tidpunkten för ansökan om godkännande, eller där det som av ekonomiska skäl skulle vara osannolikt att läkemedlet utvecklas utan detta incitament.

### 1.2.1 Indikation

Ofev är avsett till vuxna för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

---

<sup>1</sup> Hypoxi=syrebrist i vävnader.

<sup>2</sup> Pulmonell arteriell hypertension = ett tillstånd som engagerar arteriolerna (små blodkärl) i lungkärlbädden, vilket leder till ett ökat flödesmotstånd och ett högt blodtryck i lungorna.

## 1.2.2 Verkningsmekanism

Ofev (nintedanib) hämmar aktiviteten hos en grupp enzymer, så kallade tyrosinkinaser. Tyrosinkinaser är inblandade i flera olika intracellulära signalsystem och när dessa hämmas påverkas celltillväxt, migration och differentiering<sup>3</sup> av de karaktäristiska lungcellerna<sup>4</sup> som är inblandade vid lungfibros.

## 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Ofev (nintedanib) är en kapsel á 150 mg två gånger dagligen. Patienter som inte tolererar 150mg x2 rekommenderas 100mg x2. Om patienten inte tolererar 100 mg x2 ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 300 mg per dag (150mg x2).

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga aktuella behandlingsrekommendationer från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

Enlig "Vårdprogram för Idiopatisk lungfibros" utgivet av Svensk Lungmedicinsk Förening 2012 [1] ska inte alla patienter behandlas och ställningstagande till behandling ska tas i samråd med patienten. Hosta, dyspné och gastroesofagal reflux (sura uppstötningar) bör bli föremål för symtomlindrande behandling.

Hos symtomgivande patient med diagnosticerad idiopatisk lungfibros och FVC>50% av förväntat är Esbriet (pirfenidon) förstahandsval. För att läkemedlet skall kunna skrivas ut inom ramen för läkemedelsförmånen skall patienten även ha FVC<80 %.<sup>5</sup>

Behandling med Esbriet bör ges under åtminstone 6 månader och patienterna bör kontrolleras kliniskt initialt var tredje månad. Behandlingseffekten utvärderas med klinisk kontroll och lungfunktionsbestämning (dynamisk, statisk spirometri, DLCO<sup>6</sup>). HRCT<sup>7</sup> och eventuellt 6-minuters gångsträcka (6MWT) kan också ingå i utvärderingen, men frekvensen av dessa undersökningar får avgöras på individuell basis. Eftersom läkemedlet bromsar lungfunktionsförsämringen över tid kan man inte förvänta sig en förbättrad lungfunktion efter insatt behandling. Om patienten efter 6 månader är stabil i sin lungfunktion kan behandlingen fortsätta. Detta gäller också om patienten har sämre lungfunktionsvärden än vid terapistart men bedöms ha "planat ut" i sin lungfunktionsförsämring eller om förlusttakten är lägre efter insatt behandling.

Om försämringstakten är oförändrad eller ökar bör man aktualisera lungtransplantation. Huruvida behandling skall fortgå i dessa fall får avgöras från fall till fall och någon generell rekommendation kan inte ges.

Patienter med lindrig eller tidig sjukdom kan vara tämligen stabila under lång tid och ha väsentligen normala lungvolym. I samband med att datortomografi blir en allt vanligare undersökning identifieras dessa patienter ibland på grund av remisser med annan frågeställning exempelvis lungemboli eller vid CT undersökning av buken. Dessa patienter bör endast följas upp och vid sjukdomsprogress kan behandling övervägas.

<sup>3</sup> Celldifferentiering=den process som gör celler olika

<sup>4</sup> lungfibroblaster/myofibroblaster

<sup>5</sup> Se TLV:s beslut dnr 3977/2011.

<sup>6</sup> DLCO eller TLCO Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide (CO). Ett mått på diffusionskapaciteten det vill säga i vilken utsträckning syre passerar från alveolerna i lungan till blodet.

<sup>7</sup> HRCT= High-resolution computed tomography.

Patienter med avancerad sjukdom (FVC <50%) är inte studerade och behandling med Esbriet till denna patientgrupp kan tills vidare inte rekommenderas.

En alternativ behandling är N-acetylcystein (NAC) 200 mg som monoterapi i dosen 3x3. Kombinationen Esbriet och NAC är inte studerad och det finns i nuläget inga data som stödjer en tilläggs effekt av NAC till Esbriet även om detta rent teoretiskt skulle kunna tänkas vara fallet.

NAC verkar som antioxidant och utgör ett potentiellt mål för terapi eftersom en rubbad oxidant-antioxidantbalans har visats vid idiopatisk lungfibros. Publicerade data har visat en fördel för NAC, men det saknas resultat från placebokontrollerade studier. Oralt N-acetylcystein (600mg x 3) monoterapi mot placebo höll på att utvärderas och resultatet väntades under 2014.[1] Enligt en artikel i Läkemedelsvärlden i januari 2015 har en jämförelse av NAC mot placebo, nu visat att NAC ter sig vara verkningslös.[4]

## 1.4 Jämförelsealternativ

Företaget anger Esbriet (pirfenidon) som relevant jämförelsealternativ.

**TLV:s bedömning:** TLV håller med företaget om att Esbriet utgör relevant jämförelsealternativ. TLV anser inte att lungtransplantation är ett relevant jämförelsealternativ då Ofev inte kommer att kunna ersätta detta behandlingsalternativ.

### 1.4.1 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som varierande beroende på sjukdomsstadium. Sjukdomen är fortskridande med en dålig prognos varför svårighetsgraden för de allra sjukaste bedöms som hög. I ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet är symptomen emellertid inte lika uttalade och sjukdomen kan hos vissa patienter upptäckas delvis av en slump till exempel vid en röntgen. För dessa patienter anses svårighetsgraden därför vara lägre. Oaktat detta framstår det medicinska behovet av ytterligare behandlingsalternativ som stort, då behandlingsalternativen för patienter med lungfibros är begränsade.

## 1.5 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.5.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av nintedanib har studerats på patienter med idiopatisk lungfibros i två fas III, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med identisk studieutformning (INPULSIS-1 och INPULSIS-2). Det saknas dock direkt jämförande studier mellan nintedanib och det aktuella jämförelsealternativet Esbriet (pirfenidon), se 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
INPULSIS-1 (1199.32) och -2 (1199.34) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis <i>L Richeldi et al 2014[5]</i>	Två randomiserade, dubbelblinda, fas-3 studier över 52 veckor med identisk studiedesign.	Nintedanib gentemot placebo	Nintedanib (n=638) och placebo (n=423)	Nintedanib reducerade minskningen av FVC gentemot placebo

## Metod

Patienter 40 år eller äldre med en diagnostiserad idiopatisk lungfibros och FVC  $\geq 50\%$  av beräknat normalvärde. Till exklusionskriterierna hörde förutom ett FVC  $< 50\%$ , DLCO (korrigerat för hemoglobin)  $< 30\%$  av beräknat normal värde.

Patienterna (n=1066) randomiserades i ett förhållande 3:2 enligt:

- Nintedanib (Ofev) 150 mg två gånger dagligen i 52 veckor (n=638)
- Placebo två gånger dagligen i 52 veckor.(n=423)

Primärt effektmått var den årliga minskningstakten av FVC.

De viktigaste sekundära effektmåtten var förändring från baslinjen av totalpoängen på Saint Georges Respiratory Questionnaire<sup>8</sup> (SGRQ) [6, 7] efter 52 veckor och tid till första akuta IPF<sup>9</sup>-exacerbation.

## Resultat

Det primära effektmåttet<sup>10</sup>, den årliga minskningstakten av FVC (i ml) var signifikant långsammare (sänkt) hos patienter som fick nintedanib jämfört med patienter som fick placebo. Behandlingseffekten var överensstämmande i båda studierna. Nintedanib visade även på en bromsande effekt av den årliga minskningstakten i alla fördefinierade känslighetsanalyser. Tabell 2 visar både de enskilda och poolade studieresultaten.

Enligt EMA visar FVC kurvornas utseende att effekten är en verklig effekt över tid och inte en engångsfördel som bibehålls över tid. Däremot visade ingen av studierna någon effekt på gasutbytet (DLCO).

I INPULSIS-2-studien var risken för första akuta IPF-exacerbation över 52 veckor signifikant lägre hos patienter som fick nintedanib jämfört med placebo medan man i INPULSIS-1-studien inte såg någon skillnad mellan behandlingsgrupperna. Inte heller i den poolade analysen av båda INPULSIS-studierna sågs någon skillnad med en numeriskt lägre risk för första akuta exacerbation hos patienter som fick nintedanib jämfört med placebo noterades.

De två INPULSIS-studierna visade även olika effekt på livskvaliteten. Den ena studien visade signifikanta förbättringar medan den andra inte kunde påvisa någon skillnad. Inte heller i den poolade analysen, av båda INPULSIS-studierna kunde någon skillnad i livskvalitet påvisas. Den numeriska försämringen var dock mindre i nintedanibgruppen än i placebo-gruppen. Däremot visade företagets dosbestämningsstudie på signifikanta resultat på dessa parameterar inklusive exacerbationer. Dosbestämningsstudien var enligt EMA stor nog för att kunna påvisa och utvärdera detta.

Tabell 2 presenterar skillnaden i medelvärden, det vill säga medelvärdet för nintedanibs resultat minus placeboresultaten. Nintedanibs effekt på den årliga minskningen av FVC bekräftades även i alla förspecificerade känslighetsanalyser. Om man antog att alla patienter där uppföljningsdata saknades vid vecka 52 fick samma effekt som placebogruppen vid senaste uppföljningstillfället blev den årliga minskningen av FVC 113,9 ml/år (95 % KI 69,2, 158,5) i INPULSIS-1 och 83,3 ml/år (95 % KI 37,6, 129,0) i INPULSIS-2 till nintedanibs fördel.

Dosintensiteten i INPULSIS-studierna var ungefär 94%. Det motsvarar en medeldosering på 280,5 respektive 281,7 mg i INPULSIS-1 respektive -2 studien.

<sup>8</sup> SGRQ = ett sjukdomsspecifikt mått som har utformats för att mäta den totala livskvalitetsförändringen hos patienter med obstruktiv lungsjukdom. Det finns även ett specifikt SGRQ som utvecklats för patienter med lungfibros.

<sup>9</sup> IPF = idiopathic pulmonary fibrosis = idiopatisk lungfibros

<sup>10</sup> För patienter för vilka data saknades antogs det i den primära analysen att FVC-minskningen efter det sist observerade värdet torde vara densamma som minskningen hos andra patienter i samma behandlingsgrupp.



Tabell 2 Sammanfattade resultat från INPULSIS-studierna

Studie:	1199.30 (150mgx2)	INPULSIS-1	INPULSIS-2
Antal patienter	Nintedanib = 83 Placebo = 83	Nintedanib = 309 Placebo = 204	Nintedanib = 329 Placebo = 219
Dosintensitet % (SD)		93,5 (12) 280,5 mg	93,9 (10,6) 281,7 mg
Andel patienter med behandlingsuppehåll (n)		25,6% (79)	21,9% (72)
FVC (ml/år) (fördel nintedanib)	131*	125,26	93,73
SGRQ total poäng	6,12	0,05	2,69
Exacerbationsfördel nintedanib HR	0,16	1,15	0,64
DLCO fördel mmol/min/KPA	- 0,121	- 0,015	0,1113

\*För studie 1199.30 var informationen om FVC insamlad i liter men presenteras här som ml.

#### EMA:s synpunkter

EMA bedömer den kliniska effekten som robust. Patofysiologin och symptomen från lungfibrosen är troligen beroende av lungfunktionsnedsättning som leder till andningssvikt vilket påverkar livskvaliteten. Om hastigheten på försämringen minskar så har det indirekt även effekt på livskvalitet och exacerbationer. Eftersom sjukdomen kan försämrans snabbt är det förväntat att livskvaliteten försämrans mätbart över ett års tid. Sjukdomen bör sammantaget inte försämrans mer i nintedanibgruppen trots biverkningar och behandlingsbörda än i placebogrupper. Att lungkapaciteten bevaras med nintedanib är inte synonymt att sjukdomsprocessen stannar av men kan generera olika resultat vad gäller livskvalitetsdata och akuta exacerbationer, detta kan enligt EMA vara en förklaring till skillnaden mellan studieresultaten. EMA stödjer att nintedanib inte ska begränsas till ett visst stadie av lungfibros utan bör kunna användas över hela lungfibrosspektrumet.

Enligt EMA:s utredningsprotokoll ska företaget göra en öppen interaktionsstudie mellan nintedanib och pirfenidon (Esbriet) då det inte är uteslutet att patienter kommer att samadministrera nintedanib med pirfenidon.

#### Oönskade händelser i de kliniska studierna

Totalt 1061 patienter som behandlats i fas-3 studierna har inkluderats i EMA:s säkerhetsprofilsbedömning (n=423 i nintedanib 150mgx2-gruppen och n=638 i placebogrupper). Oönskade händelser som ledde till döden var mer vanligt förekommande i placebogrupper (n=31, 7,3%) än i nintedanibgruppen (n=37, 5,8%).

I INPULSIS-studierna avbröt fler patienter i nintedanib- än placebogrupper sin behandling på grund av oönskade händelser (24,5% nintedanib och 18,9% placebo).

Gastrointestinal toxicitet generellt, framförallt diarré, var tillsammans med förhöjda levervärden (ALAT och ASAT) de vanligaste förekommande oönskade händelserna i nintedanibgruppen.

EMA kommenterar problemet att diarré hos personer med svår lungfunktionsnedsättning kan ge en stor påverkan på det dagliga livet då sjukdomen påverkar rörligheten stort.

Likaså bedömer EMA att oönskade händelser som troligen kan kopplas till nintedanibs verkningsmekanism såsom hjärtinfarkt, hypertoni och blödningar kan komma att bli mer uttalade med en ökande behandlingslängd. I de poolade resultaten var hjärtåkommor (ej specificerat) och hjärtinfarkter mer vanligt förekommande hos patienter i nintedanibgruppen jämfört med placebo.

### Biverkningar enligt produktresumén

De biverkningar som presenteras i produktresumén bygger på de båda INPULSIS-studierna. Diarré, illamående, buksmärta och förhöjda levervärden anges alla som mycket vanliga biverkningar medan ALAT, ASAT och GGT (det vill säga mer specificerat vilka levervärden), kräkningar och viktnedgång anges om vanliga.

**TLV:s bedömning:** Sjukdomen har en dålig prognos men det är inte uteslutet att en tidig intervention kan innebära bättre förutsättningar att förhindra progression. Det medicinska behovet av nya behandlingsalternativ för patienter med lungfibros är stort.

Studiedesignen verkar vara god i de två studierna. Resultaten från de två studierna gällande FVC visar tydligt på en fördel för nintedanib. Även om effekten avseende den hälsorelaterade livskvaliteten inte kunde påvisas i alla studier så indikerar den sammanlagda effekten av nintedanib en mindre livskvalitetsförsämring jämfört med placebo

### 1.5.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Ofev (nintedanib) och Esbriet (pirfenidon) har företaget kommit in med en indirekt jämförelse. När pirfenidon godkändes i USA krävde FDA en kompletterande studie utöver de två fas-3 studierna (CAPACITY) som genomförts. En av de två studierna (CAPACITY 2) uppnådde inte statistisk signifikans avseende sitt primära effektmått. Då initierades en ny fas-3 studie (ASCEND), där inklusionskriterierna avseende FVC, DLCO och FEV<sub>1</sub>/FEV-kvot skiljde sig från de tidigare CAPACITY-studierna. Kriterierna skiljer sig även från INPULSIS-studierna. I och med detta har ASCEND den mest selekterade patientpopulationen då man strävade efter att inkludera patienter med en förhöjd risk för progression i sjukdomen.

Enligt en systematisk nätverksanalys[8] från 2014 drog man slutsatsen att pirfenidon respektive nintedanib inte är kostnadseffektivt vid en betalningsvilja på £30,000/QALY jämfört med bästa möjliga omvårdnad. Totala antalet QALY:s för pirfenidon var 3,34 respektive 4,01 för nintedanib, det innebär att nintedanib, enligt denna nätverksanalys är bättre än pirfenidon. Enligt en känslighetsanalys ansågs nintedanib behöva kosta mindre än £736 per månad för att kostnaden i förhållande till hälsovinsten ska bedömas som rimlig. I analysen användes ett sjukvårdsperspektiv och endast data för pirfenidon byggde på fler än en studie [8].

**TLV:s bedömning:** Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan mycket sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna. Företagets indirekta jämförelse antyder att det inte är någon skillnad mellan Ofev (nintedanib) och Esbriet (pirfenidon). TLV bedömer dock att det föreligger en osäkerhet i bedömningen främst på grund av skillnaderna mellan de inkluderade studierna gällande effektmått och patientpopulation

## 2 Hälsoekonomi

---

### 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Utifrån antagandet att det inte är någon skillnad avseende effekt mellan Ofev och Esbriet vid behandling av lungfibros har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan de två läkemedlen.

Företaget har antagit att både Esbriet och Ofev doseras med rekommenderad dos enligt produktresumén. Priserna presenteras i Tabell 3.

Tabell 3 Prisjämförelse mellan Esbriet och Ofev

Produkt/styrka	Antal/Förp	Dosering	AIP, kr	AIP/dygn, kr	Differens %
Esbriet®, 267 mg	252 st	3 x 3 = 9 (tid)	20 313,50	725,48	
Ofev®, 150 mg	60 st	1 x 2 = 2 (bid)	19 662,00	655,40	-70 kr(-9,6 %)

**TLV:s bedömning:** Utifrån den kunskap TLV har idag görs bedömningen att de dosantagelser som företaget gjort för respektive läkemedel verkar rimlig.

### 2.2 Budgetpåverkan



## 3 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ingen information om Ofev finns på SMC:s hemsida. NICE kommer med en utvärdering av i januari 2016.[9]

### 3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Enligt företaget saknar de vid tillfället för förfrågan uppgifter om pris i andra länder.

## 4 Regler och praxis

---

### 4.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 5 Synpunkter från externa parter

---

Företaget har kommit in med ett expertutlåtande från en professor i lungmedicin.

### Företagets expert

*”Idiopatisk lungfibros (IPF) är en allvarlig lungsjukdom utan känd orsak. Medelöverlevnaden är endast 2-5 år och lungtransplantation är den enda behandling som med säkerhet visat sig förlänga överlevnaden. Fram till för några år sedan saknades specifik farmakologisk terapi för IPF. Det första preparatet, pirfenidon, godkändes 2011 och nintedanib är nyligen godkänt i EU. Bägge preparaten bromsar förlusten i lungfunktion i ungefär samma utsträckning, men biverkningarna skiljer sig åt mellan preparaten.*

*Det är viktigt både för patienter och för sjukvården att det finns flera behandlingsalternativ och med nintedanib ökar möjligheterna att hitta en fungerande behandling för den enskilde patienten. Det är därför av vikt att behandlande läkare även kan överväga nintedanib då farmakologisk behandling av IPF är aktuellt.”*

TLV ställde följande fråga till två läkare som föreslagits som experter av SLL och region Skåne:

*”Jag är medicinsk utredare och arbetar på TLV (Tandvårds och läkemedelsförmånsverket). Jag har fått ditt namn av NN enligt nedan.*

*Jag undrar om du mellan tummen och pekfingeret har en uppfattning vilken dosering de flesta patienter brukar stå på av Esbriet vid lungfibros. Är det vanligt att man måste göra dossänkningar? Om ja, vad brukar vara de vanligaste orsakerna?”*

### Läkare 1

[Redacted]

[Redacted]

## Läkare 2

## 6 Sammanvägning

Lungfibros är en sjukdom som kännetecknas av ärrbildning i lungorna. De flesta fall av lungfibros har ingen känd orsak utan är en så kallad idiopatisk lungfibros

Ofev (nintedanib) är avsett till vuxna för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF). Ofev hämmar aktiviteten hos en grupp enzymer, så kallade tyrosinkinaser. När dessa hämmas påverkas celltillväxt, migration och differentiering av de karaktäristiska lungcellerna som är inblandade vid lungfibros.

TLV håller med företaget om att Esbriet (pirfenidon) utgör relevant jämförelsealternativ. TLV anser inte att lungtransplantation är ett relevant jämförelsealternativ då Ofev inte kommer att kunna ersätta detta behandlingsalternativ.

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse som indikerar att Ofev (nintedanib) inte är sämre än Esbriet (pirfenidon). Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan mycket sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna. TLV bedömer att det i nuvarande ärende föreligger en osäkerhet i resultatet främst på grund av skillnaderna mellan de inkluderade studierna gällande effektmått och patientpopulation.

Utifrån ett antagande om att det inte är någon skillnad avseende effekt mellan Ofev och Esbriet vid behandling av lungfibros har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan de två läkemedlen. Företaget har antagit att både Esbriet och Ofev doseras med rekommenderad dos enligt produktresumén, vilket TLV anser vara rimligt. Vid en sådan dosering är kostnaden för behandling med Ofev lägre jämfört med behandling med Esbriet.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen - att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer att patienter med lungfibros kan vara mycket svårt sjuka beroende på hur pass långt framskriden sjukdomen är. Sjukdomen är successivt fortskridande med en dålig prognos varför TLV bedömer svårighetsgraden för de allra sjukaste

patienterna som hög. Då lungfibros i ett tidigt stadium emellertid kan upptäckas delvis av en slump anses svårighetsgraden för dessa patienter vara lägre. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från den bedömning TLV gjort. Det medicinska behovet av nya behandlingsalternativ för samtliga patienter inom terapiområdet anses dock vara stort oavsett svårighetsgrad, då behandlingsalternativen idag är begränsade. Då Ofev delvis har en annorlunda biverkningsprofil än Esbriet anses värdet av ett nytt behandlingsalternativ vara stort.

TLV kan konstatera att det föreligger en osäkerhet kring effekten vid behandling med Ofev i förhållande till effekten vid behandling med Esbriet. Denna osäkerhet måste dock sättas i relation till att Ofev har ett lägre pris än Esbriet samt till det stora behovet av fler behandlingsalternativ för patienterna inom terapiområdet. TLV bedömer därför att osäkerheten inte är större än att den i detta fall kan accepteras. Mot denna bakgrund anser TLV att kostnaderna för att använda Ofev till nuvarande pris med beaktande av både människovärdesprincipen och behovs- solidaritetsprincipen, är rimlig ur humanitära, medicinska och samhällsekonomiska synpunkter.

Sammantaget, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Ofev ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför beviljas.

## 7 Referenser

---

- [1] Svensk lungmedicinsk förening (SLMF), "Vårdprogram för idiopatisk lungfibros," 2012. [http://www.slmf.se/sites/default/files/VPIL\\_2013\\_web\\_final.pdf](http://www.slmf.se/sites/default/files/VPIL_2013_web_final.pdf)
- [2] American Lung Association. (2015, 2015-04-14). *Pulmonary Fibrosis*. Available: <http://www.lung.org/lung-disease/pulmonary-fibrosis/>
- [3] Internetmedicin.se. (2014, 2015-04-14). *Lungfibros (idiopatisk)*. Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=830>
- [4] J. Sandstedt, "Svårt lungsjuka kan se ljusare på framtiden," *Läkemedelsvärlden*, 7 januari 2015 2015.
- [5] L. Richeldi, R. M. du Bois, G. Raghu, A. Azuma, K. K. Brown, U. Costabel, *et al.*, "Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 2071-82, May 29 2014.
- [6] American Thoracic Society. *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. Available: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>
- [7] J. P. Yorke J, Swigris JJ. (2010). *Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire*. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861296>
- [8] E. Loveman, V. R. Copley, J. L. Colquitt, D. A. Scott, A. J. Clegg, J. Jones, *et al.*, "The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation," *BMC Pharmacol Toxicol*, vol. 15, p. 63, 2014.
- [9] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Excellence. (2015-03-24). *Idiopathic pulmonary fibrosis - nintedanib [ID752]*. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag491>

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

**8 §** 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 en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska 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.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.