

Datum
2014-12-11**Vår beteckning**
2583/2014**SÖKANDE**Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 PARIS**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-12-12 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Metopirone	Kapsel, mjuk	250 mg	Burk, 50 kapslar	425897	2 346,00	2 440,00

ANSÖKAN

Laboratoire HRA Pharma (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Metopirone	Kapsel, mjuk	250 mg	Burk, 50 kapslar	425897	2 346,00

UTREDNING I ÄRENDET

Cushings syndrom (CS) är ett tillstånd som uppstår vid utdragen, felaktig och överflödigt exponering för endogent kortisol. CS är en mycket ovanlig sjukdom. I Sverige lider cirka 630 patienter av CS. CS klassificeras som ACTH-beroende¹ eller oberoende. Den vanligaste orsaken (70-80%) till CS är Cushing Disease (CD), som beror på ACTH- utsöndrande godartad tumör på hypofysen. De kliniska konsekvenserna av CS är allvarliga och hyperkortisolemi leder till en ökad risk för kardiovaskulära problem med arteriell hypertension, nedsatt glukostolerans eller typ 2 diabetes, frekventa arterosklerotiska plack och avvikelser i hemostatiska parametrar. Otillräckligt behandlad CS är ett livshotande tillstånd.

Metyrapon är den aktiva substansen i Metopirone, en oral behandling som finns tillgänglig som kapslar om 250 mg. Metopirone verkar genom att inhibera omvandlingen av sista steget av kortisolsyntesen (omvanligen av 11-deoxycortisol till kortisol). Läkemedlet godkändes i juni 2014 enligt Mutual Recognition Procedure, med Irland som rapportörsland, baserat på en Artikel 10a, så kallat well-established-use². Den aktiva substansen har funnits på den irländska marknaden sedan 1979. Innan godkännandet har Metopirone varit tillgängligt i Sverige på licens.

Metopirone är godkänt som diagnostiskt test för ACTH-insufficiens och för differentialdiagnostisering av ACTH-beroende CS samt för behandling av patienter med endogent CS.

Metopirone har en bred indikation för behandling av CS men är inte avsett att ersätta något av första linjens behandlingsalternativ utan ska snarare utgöra ett komplement till dessa före kirurgi, vid misslyckad kirurgi, när kirurgi inte är lämpligt eller i kombination med hypofysstrålning. Företaget anger att diagnostik bedöms utgöra mindre än 5 procent av totala användningen av Metopirone, baserat på dos och behandlingstid. Diagnostik kommer således att svara för mindre än 5 procent av den totala försäljningsvolymen.

Det finns inte några nationella riktlinjer från Socialstyrelsen eller behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket som vägledning vid medicinsk

¹ Adrenokortikotrop hormon, ACTH (adreno corticotropin hormone) eller kortikotropin när via blodbanor binjurarna, där det via sina receptorer dels stimulerar till frisättning av glukokortikoider (till exempel kortisol) och dels upprätthåller binjurens funktion och storlek. Vid tex. hypofyssvikt upphör produktionen av ACTH, vilket i sin tur leder till atrofi av binjurarna och livshotande låga halter av kortisol i blodet.

² För en WEU-ansökan behöver den sökande påvisa att den aktiva substansen har varit en väletablerad medicinskt använd produkt de senaste 10 åren för specifika terapeutiska användningsområden. I en WEU-ansökan är resultat av prekliniska- och kliniska försök ersatta med referenser i publicerad vetenskaplig litteratur.

behandling av CS. Vidare känner TLV inte till några nationella rekommendationer från någon specialistförening.

Enligt en expert som TLV har kontaktat anses kirurgi (så som hypofys- eller binjurekirurgi) för närvarande vara första linjens behandling av den ACTH- eller kortisolproducerande tumören. I andra hand utförs strålbehandling mot hypofysen. Medicinsk behandling ges dock för att kontrollera sjukdomen som preoperativ behandling i väntan på kirurgi hos patienter som har måttlig eller svår CS, för att normalisera hyperkortisolismen, eller i väntan på positiva effekter av hypofysstrålning hos patienter med Cushings sjukdom (CD; en subgrupp till CS). Hos dessa patienter kommer effekten av strålbehandlingen långsamt, ofta under flera månader och ibland kan det ta flera år, behövs ofta medicinsk behandling för att normalisera kortisolproduktionen. Vid icke-radikal kirurgisk³ behandling i väntan på bilateral⁴ adrenalektomi⁵ används även medicinsk behandling. I de fall där kirurgi har misslyckats används sällan symptomatisk medicinering för långtidsbehandling, för att förhindra komplikationer kopplade till överflödigt exponering för kortisol⁶.

Företaget har valt att jämföra Metopirone dels med Signifor, 1,2–1,8 mg per dag, dels med ingen farmakologisk behandling, Best Supportive Care (BSC).

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modell som utvärderar Metopirone vid behandling av patienter vid endogent Cushings syndrom. Indikationen diagnostiskt test för ACTH-insufficiens och differentialdiagnos av ACTH-beroende Cushings syndrom ingår inte i den hälsoekonomiska utvärderingen. Inte heller patienter med binjurebarktumörer ingår i utvärderingen med bristande data som skäl.

Modellen omfattar patienter i väntan på kirurgi, patienter som inte är lämpliga för kirurgi eller när kirurgi har misslyckats samt patienter som har genomgått hypofysstrålning.

Modellen har samma fyra tillstånd som patienterna kan befinna sig i. De börjar i något av de två tillstånden att vara kontrollerad på behandling eller okontrollerad utan behandling. Utöver tillståndet död så ingår även tillståndet att vara kontrollerad utan behandling.

Patienterna antas vara 40 år vid behandlingsstart och består till 80 procent av kvinnor.

Patienter som får farmakologisk behandling startar i tillståndet att vara kontrollerad med behandling. Patienterna kan avbryta behandlingen på grund av bristande effekt för att då hamna i tillståndet okontrollerad på BSC. Patienterna kan också avbryta behandlingen till följd av att annan behandling inleds såsom hypofyskirurgi eller hypofysstrålning. Då hamnar de i modelltillståndet betitlat kontrollerad utan behandling.

³ Icke radikal-kirurgi innebär att man inte får bort hela tumörmassan pga. att det finns svåråtkomliga delar kvar.

⁴ Bilateral= tvåsidig

⁵ Adrenalektomi= kirurgiskt borttagande av kortisolbildande binjurar

⁶ Läkemedelsboken. (2014). Cushings syndrom. Available:

http://www.lakemedelsboken.se/k4_end_kortikohypofys_2013fm10.html?search=cushing&iso=false&imo=false&nplId=null&id=k4_94

Patienter som inte får behandling startar i tillståndet okontrollerad med BSC. Efter kirurgi eller strålning kan de hamna i tillståndet kontrollerad utan behandling.

Den hälsoekonomiska modellen baseras mycket på information från Europeiska registret för Cushings syndrom (ERCUSYN) som omfattar cirka 1000 patienter. Av patienterna i registret har 82 patienter fått behandling med metyrapon. Denna information används för att uppskatta bland annat ålder, kön, genomsnittlig behandlingstid och genomsnittlig dos.

Enligt ERCUSYN är den genomsnittliga behandlingstiden 7,5 månader för metyrapon.

Utifrån fyra studier utgår företaget från att andelen patienter under läkemedelsbehandling med Metopirone som uppnår normala kortisolvärden är 68 procent under den första tvåmånadersperioden.

Efter den första tvåmånadersperioden antar de att patienterna som inte uppnår normala kortisolvärden successivt slutar med behandlingen.

Nyttovikterna för de olika tillstånden är inhämtade genom att konvertera SF-36-data till SF-6D⁷. En SF-36-studie⁸ skiljer på livskvaliteten bland patienter med Cushings sjukdom som är i väntan på operation, nyss har opererats eller opererades för en tid sedan. Företaget antar att SF-36-uppgifterna för dem som inte har opererats motsvarar nyttan för dem som är okontrollerade i modellen. Att vara opererad motsvarar modellens tillstånd att vara kontrollerad med läkemedel. Att vara kontrollerad utan läkemedel, exempelvis efter operation antas i modellen ge en nyttonivå som är ett genomsnitt av de två andra tillstånden. Det resulterar i att nyttovikten för de tre tillstånden är följande: kontrollerad på behandling 0,619; okontrollerad utan behandling 0,543; kontrollerad utan behandling 0,581.

Förlorad hälsorelaterad livskvalitet i samband med biverkningar av läkemedelsbehandlingen ingår inte.

Metopirone har ett brett dosintervall. Utifrån en genomgång av studier och uppgift från ERCUSYN uppskattar företaget att 1500 mg är en genomsnittlig daglig dos av Metopirone. Med det ansökta priset leder det till en läkemedelskostnad för Metopirone om drygt 8 900 kronor per månad.

Skillnaden i vårdutnyttjande mellan patienter i modellens olika tillstånd utgår från en amerikansk artikel⁹. Det är en retrospektiv kohortstudie där omfattningen av vårdbesök undersöktes bland patienter med Cushings sjukdom. Vårdutnyttjandet bland patienter som inte var i remission var grovt sett åtta gånger högre än bland normalbefolkningen. Bland patienter som hade uppnått remission efter kirurgi var vårdutnyttjandet endast fyra gånger högre än normalbefolkningen. Patienter som är under läkemedelsbehandling antas i modellen

⁷ R. Ara and J. Brazier, "Predicting the short form-6D preference-based index using the eight mean short form-36 health dimension scores: estimating preference-based health-related utilities when patient level data are not available," *Value Health*, vol. 12, pp. 346-53, Mar-Apr 2009.

⁸ J. R. Lindsay, T. Nansel, S. Baid, J. Gumowski, and L. K. Nieman, "Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, pp. 447-53, Feb 2006.

⁹ B. Swearingen, N. Wu, S. Y. Chen, S. Pulgar, and B. M. Biller, "Health care resource use and costs among patients with cushing disease," *Endocr Pract*, vol. 17, pp. 681-90, Sep-Oct 2011.

ha samma relation av vårdutnyttjande jämfört med normalbefolkningen som de som är i remission efter kirurgi. Kostnader för behandling av biverkningar har inte inkluderats.

Det finns inga publikationer kring kostnader för förlorad arbetstid i samband med Cushings sjukdom. Däremot finns en svensk studie som undersöker skillnaden i direkta och indirekta kostnader mellan allmänbefolkningen och patienter med hypopituitarism¹⁰. Med motiveringen att hypopituitarism är en ganska vanlig komplikation i samband med behandling mot Cushings sjukdom antar företaget att indirekta kostnader för patienter med hypopituitarism är giltig för de patienter i modellen som är kontrollerade med läkemedel. Företaget antar att samma kostnadsrelation mellan patienter kontrollerade på läkemedel och okontrollerade patienter gäller för indirekta kostnader som antogs för direkta kostnader. För patienter som är kontrollerade men inte längre står på läkemedel antar de att de indirekta kostnaderna är ett genomsnitt av kostnaderna för de övriga tillstånden.

Med företagets modell och antaganden blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen medicinsk behandling 250 000 kronor när förlorad arbetstid är medräknad och 760 000 kronor när förlorad arbetstid inte är medräknad för patienter som är i väntan på kirurgi, patienter som inte är lämpliga för kirurgi eller när kirurgi har misslyckats samt patienter som har genomgått hypofysstrålning. De patienterna utgör tillsammans majoriteten av patienterna aktuella för Metapirone.

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: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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

De kliniska konsekvenserna av CS är allvarliga då otillräckligt behandlad CS är ett livshotande tillstånd. TLV bedömer därför tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Detta

¹⁰ C. Ehrnborg, L. Hakkaart-Van Roijen, B. Jonsson, F. F. Rutten, B. A. Bengtsson, and T. Rosen, "Cost of illness in adult patients with hypopituitarism," *Pharmacoeconomics*, vol. 17, pp. 621-8, Jun 2000.

2583/2014

styrks av TLVs anlitate expert som i ett utlåtande anfört att svårighetsgraden för de CS-patienter som är aktuella för behandling med Metopirone är hög. Detta till följd av graden av hyperkortisolemi.

Enligt dagens kliniska praxis är ketokonazol tabletter sedan länge förstahandsval i Sverige vid medicinsk behandling av CS. Ketokonazol är numera avregistrerat i Sverige och säljs på licens. Även Metopirone har före godkännandet varit tillgängligt som licenspreparat. Ytterligare medicinska alternativ används, däribland Signifor som är den enda godkända medicinska behandlingen vid CS som har sitt ursprung från hypofysadenom. Detta läkemedel ingår inte i läkemedelsförmånerna.

Metopirone och ketoconazol är genom sina verkningsmekanismer de enda medicinska behandlingsmedel som kan användas vid alla former av CS, oberoende av orsaken till CS. TLV bedömer att ketokonazol ur ett rent medicinskt perspektiv är det mest relevanta jämförelsealternativet. Eftersom ketokonazol är ett licensläkemedel som inte är värderat ur kostnadseffektivitetssynpunkt och då en officiell nationell behandlingsrekommendation på området saknas, bedömer TLV att BSC, d.v.s. bästa möjliga omvårdnad, i detta fall, är det mest relevanta jämförelsealternativet för Metopirone för att beräkna dess kostnadseffektivitet.

Av utredningen i ärendet framkommer att Metopirone är en väletablerad produkt som godkändes genom, Mutual Recognition Procedure, baserad på well-established-use (WEU). Vid en WEU ansökan behöver den sökande påvisa att den aktiva substansen har varit en väletablerad medicinskt använd produkt de senaste 10 åren för specifika terapeutiska användningsområden.

Företaget har inkommit med flera studier som är gjorda för att påvisa effekten av Metopirone. Många av dessa studier är äldre litteratur. Flertalet av dessa är retrospektiva studier utförda på kort tid, på få patienter, utan kontrollgrupp och dessutom inte sällan i kombination med annan behandling. Antingen tillsammans med annat läkemedel (t.ex. i kombination med ketokonazol), kirurgi eller strålbehandling. Det som mäts i studierna är normalisering av halterna av urinary free cortisol, UFC¹¹. Hos en del av patienterna kan remission baserad på UFC-normalisering ses, men det finns även patienter som inte har kliniskt förbättrad status trots normalisering av UFC-värden. En studie berör dessutom att det är svårt att avgöra om effekterna som framkommer är till följd av Metopirone eller annan behandling i kombination med Metopirone. För att bättre förstå effekten av Metopirone skulle studier utförda under längre tid på en större patientpopulation behövas. Med tanke på att det finns få patienter kan det dock vara ett problem.

TLV:s bedömning är att det föreligger stor osäkerhet i de åberopade studierna. Det vetenskapliga underlaget i nuvarande ärende bedöms därmed ha en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver. Metopirone är en väletablerad produkt som har blivit godkänd på WEU. Mot bakgrund härav och med hänsyn tagen till det begränsade patientantalet, finner

¹¹ UFC= Fritt (obundet) kortisol i urinet. Koncentrationen av fritt kortisol i plasman korrelerar väl med fritt kortisol i urinet. Fritt kortisol i urinet representerar utsöndring av cirkulerande, biologiskt aktivt, fritt kortisol som är tecken och symtom på hyperkortisolism (Cushings syndrom).

2583/2014

TLV att företaget i förevarande fall visat att Metopirone har viss reducerande effekt på kortisolnivåerna vid de aktuella indikationerna.

Med företagets modell och antaganden blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen medicinsk behandling 250 000 kronor när förlorad arbetstid är medräknad och 760 000 kronor när förlorad arbetstid inte är medräknad för patienter som är i väntan på kirurgi, patienter som inte är lämpliga för kirurgi eller när kirurgi har misslyckats samt patienter som har genomgått hypofysstrålning. Dessa patienter utgör tillsammans majoriteten av patienterna som är aktuella för Metopirone. Resultaten måste tolkas med mycket stor försiktighet då det råder stor osäkerhet kring flera av de antaganden som ligger till grund för modellen.

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 svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet. TLV väger in behovs- och solidaritetsprincipen i sina beslut genom att acceptera högre nivåer för kostnad per QALY för sjukdomar med högre svårighetsgrad.

Mot bakgrund av patienternas svåra tillstånd och att företagets hälsoekonomiska modell talar för att en rimlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår, föreligger tillräckligt starka skäl som talar för att Metopirone ska ingå i läkemedelsförmånerna. Trots mycket stora osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget finner TLV att kostnaden för behandlingen, till det av företaget begärda priset, framstår som rimlig från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Vid en samlad bedömning samt med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. 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.

2583/2014

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge, f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Parshin Saadatirad. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg.

Margareta Berglund Rödén

Parshin Saadatirad