

Datum
2014-06-19Vår beteckning
4627/2013**SÖKANDE**Boehringer Ingelheim AB
Box 47608
117 94 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-06-20 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Striverdi Respimat	Inhalations- vätska, lösning	2,5 mikro- gram	Läkemedelsbehållare, 1 x 60 puffar (30 doser) + 1 inhalator	148808	242,50	294,00

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Striverdi Respimat	Inhalationsvätska, lösning	2,5 mikrogram	Läkemedelsbehållare, 1 x 60 puffar (30 doser) + 1 inhalator	148808	242,50

UTREDNING I ÄRENDET

Striverdi Respimat är en inhalationsspray som innehåller den aktiva substansen olodaterol. Olodaterol tillhör läkemedelsgruppen långverkande beta-2-receptoragonister (LABA) som ger bronkdilatation genom att verka avslappnande på de glatta muskelcellerna i luftvägarna. Läkemedlet är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Den rekommenderade dosen vid behandling med Striverdi Respimat är 5 µg och ges som två puffar (2,5 µg per puff) en gång per dygn vid samma tidpunkt. Läkemedelsbehållaren med den aktiva substansen kan endast sättas fast och användas i inhalatorn Respimat som medföljer förpackningen.

Striverdi Respimat godkändes i Sverige den 14 november 2013 genom den decentraliserade proceduren.

Det finns idag tre substanser inom förmånerna i läkemedelsgruppen LABA; indakaterol (Onbrez Breezhaler), formoterol (Formatris Novolizer och Oxis Turbuhaler) samt salmeterol (Serevent Diskus och Serevent Evohaler). Onbrez Breezhaler, inhalationspulver, administreras en gång dagligen och är av TLV bedömt vara ett kostnadseffektivt alternativ.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Striverdi Respimat är Onbrez Breezhaler i styrkan 150 µg.

I det kliniska underlaget som utvärderades inom ramen för det regulatoriska godkännandet av Striverdi Respimat ingick fyra pivotala studier som var designade på liknande sätt. Studie 1222.13 och 1222.14 pågick under 48 veckor och patienterna randomiserades till olodaterol, 5 µg, olodaterol, 10 µg, formoterol 12 µg och placebo. Studie 1222.11 och 1222.12 pågick under 48 veckor och var uppbyggd på samma sätt men utan aktiv komparator. I processen för godkännandet sökte företaget för styrkan 5 µg (två puffar av 2,5 µg x 1).

I sin sammanvägda bedömning skriver utredande land i utredningsprotokollet att det är rimligt att anta att Striverdi Respimat har en klinisk effekt gällande både lungfunktion och symtomatiska fördelar. Läkemedlet bedöms även ha kliniska fördelar jämfört med formoterol.

Det finns inga direkt jämförande studier där effekten av olodaterol jämförts mot indakaterol, detta då indakaterol inte var godkänd vid början av fas III-programmet för Striverdi Respimat. Företaget har därför med sin ansökan bifogat en Mixed Treatment Comparison, MTC, för att visa likvärdig effekt mot jämförelsealternativet. Underlag till MTC:n samlades in genom en systematisk litteraturöversikt och omfattade totalt 18 studier.

De utfallsmått som studerades var bland annat FEV₁, TDI¹, SGRQ² totalpoäng och respons, användning av behovsmedicinering samt exacerbationer. Enligt författarnas slutsats i MTC-analysen bedöms effekten mellan olodaterol 5 µg och indakaterol 150 µg vara likvärdig för utfallsmåttet FEV₁. Enligt resultaten från analysen stöds detta även genom övriga utfallsmått men för dessa är heterogeniteten större vilket innebär en större osäkerhet.

Företaget har på TLV:s begäran även inkommit med en Indirect Treatment Comparison, ITC, för att styrka likvärdig effekt mellan olodaterol och indakaterol. Enligt företaget var det möjligt att göra en indirekt jämförelse för följande studier:

- olodaterol 5 µg + tiotropium 18 µg
- indakaterol 150 µg + tiotropium 18 µg

Substansen tiotropium tillhör läkemedelsgruppen långverkande muskarinreceptorantagonister (LAMA). I den kompletterande indirekta jämförelsen har olodaterol-studierna i MTC-analysen skalats ner till fyra, 1222.11/12 och 1222.12/13. För substansen indakaterol har företaget inkluderat två publicerade artiklar för studierna INTRUST-1³ och INTRUST-2³. Samtliga studier innehöll även en placeboarm.

De utfallsmått som ansågs jämförbara och därmed analyserats i ITC:n var FEV₁ efter 12 veckor samt förändring av behovsmedicinering från baseline till vecka 12. INTRUST 1-2 pågick endast under 12 veckor vilket är förklaringen till den kortare analystiden. Analyserna är gjorda enligt den metod som publicerats av Bucher *et al.* och för utfallsmåtten beräknades skillnaderna i poolade viktade medelvärden (WMD).

Den indirekta jämförelsen mellan olodaterol, 5 µg, och indakaterol, 150 µg, för det poolade viktade medelvärdet för FEV₁ och förändring av behovsmedicinering gav följande resultat:

Tabell 1. Indirekt jämförelse Striverdi Respimat vs indakaterol

Utfallsmått	Indirekt WMD (95 % CI)	p-värde
FEV₁, v. 12	0,001 (-0,044: 0,046)	0,966
Förändring behovsmedicinering, v.12	0,063 (-0,782: 0,908)	0,884

¹ Mahler Transistion Dyspnea Index

² St. George´s Respiratory Questionnaire

³ Mahler *et al.* Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012 Sep;67(9):781-8.

Resultaten visar att för utfallsmåttet FEV₁ efter 12 veckors behandling är det ingen statistiskt signifikant skillnad mellan olodaterol, 5 µg, och indakatarol, 150 µg, i kombination med tiotropium. Författarna till analysen gör även bedömningen att resultatet ligger inom den uppsatta non-inferiority-marginalen och effekten mellan olodaterol 5 µg och indakatarol, 150 µg bedöms därmed som likvärdig. Gällande biverkningsprofilen föreligger ingen statistisk skillnad mellan olodaterol 5 µg och indaktaterol 150 µg enligt samma analys.

Ansökt pris för Striverdi Respimat, 30 doser, är 295 kr (AUP). Jämförelsealternativet Onbrez Breezhaler i styrkan 150 µg, kostar 360,50 kr (AUP) i förpackning med 30 doser, och 988 kr (AUP) i förpackning med 90 doser (motsvarande 329,33 kr för 30 doser). Ansökt pris för Striverdi Respimat är därmed lägre än priset för Onbrez Breezhaler i styrkan 150 µg.

TLV har inte haft överläggning med företaget.

SKÅLEN 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 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.

TLV gör följande bedömning.

Striverdi Respimat är en inhalationsspray som innehåller den aktiva substansen olodaterol. Olodaterol tillhör läkemedelsgruppen långverkande beta-2-receptoragonister (LABA) som ger bronkdilatation genom att verka avslappnande på de glatta muskelcellerna i luftvägarna. Läkemedlet är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Onbrez Breezhaler (indakaterol) är en annan LABA i pulverform som ingår i förmånerna och som av TLV tidigare bedömts vara ett kostnadseffektivt alternativ (beslut dnr 2208/2010). TLV brukar normalt sett jämföra med det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom förmånssystemet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Striverdi Respimat är Onbrez Breezhaler. Både Onbrez Breezhaler och Striverdi Respimat administreras en gång dagligen.

Utifrån det kliniska underlaget som utvärderats inom ramen för det regulatoriska godkännandet har utredande land gjort bedömningen att Striverdi Respimat har en klinisk effekt gällande både lungfunktion och symtomatiska fördelar vid behandling av KOL. Läkemedlet har även bedömts ha kliniska fördelar jämfört med substansen formoterol. Det finns inga direkt jämförande studier där effekten av Striverdi Respimat jämförts mot Onbrez Breezhaler, detta då Onbrez Breezhaler inte var godkänd vid början av fas III-programmet för Striverdi Respimat. Företaget har därför även bifogat en nätverksanalys (MTC) samt en indirekt jämförelse för styrka likvärdig effekt mot jämförelsealternativet.

Sammantaget, utifrån bifogat material, bedömer TLV att effekten mellan olodaterol, 5µg, och indakaterol i styrkan 150 µg, förefaller likvärdig. Därutöver kan Striverdi Respimat utgöra ett alternativ för de patienter som är i behov av en LABA i form av en inhalationsvätska.

När effekten bedöms vara likvärdig med jämförelsealternativet räcker det med en kostnadsjämförelse för att bedöma kostnadseffektiviteten. Striverdi Respimat bedöms utifrån detta vara ett kostnadseffektivt alternativ då ansökt pris är lägre än priset för Onbrez Breezhaler.

Mot bakgrund av detta och med hänsyn även taget till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Striverdi Respimat ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris. 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 Nämnden för läkemedelsförmåner. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinsk utredare Åsa Tormod och hälsoekonom Martin Eriksson. I handläggningen har även juristen Lena Telerud deltagit.

Stefan Lundgren

Martin Eriksson