

Underlag för beslut om subvention
Ansökan om att ta bort begränsning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Esbriet (pirfenidon)

Indikationstext

ESBRIET är indicerat till vuxna patienter för behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF).

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter med FVC under 80 procent.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Esbriet
Aktiv substans	pirfenidon
ATC-kod	L04AX05
Beredningsform	Kapslar
Företag	Roche AB (tidigare InterMune Europé)
Typ av ansökan	Redovisning av uppföljningsvillkor
Sista beslutsdag	2015-06-17
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde (indikation)	Lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande beroende på sjukdomsstadie.
Antal patienter i Sverige	Uppgift saknas. Internationella siffror anger 4,6–16 fall per 100 000
Företagets prognostiserade	
försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Esbriet	267mg	63 stycken	5 347,92	5 502,00
Esbriet	267mg	252 stycken	20 313,50	20 480,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (hälsoekonom) och Lena Telerud (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för

Diarienummer: 440/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
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 så kallad idiopatisk lungfibros
- Esbriet (pirfenidon) är indicerat till vuxna patienter för behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF).
- Begränsningstext: Subventioneras endast för patienter med FVC under 80 procent.
- 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.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten är förändringar av diskontering på effekt och kostnad samt införandet av konsumtions- och produktionskostnader. Modellen är även känsliga för effekten av pirfenidon vid beräkningar på längden av patientens sjukhusvistelsen. Det som har stor påverkan i den nya analysen jämfört med den tidigare modellen är data från ACSEND studien.
- Priset för Esbriet som används i den hälsoekonomiska modellen är 20 480,50 kronor per förpackning med 252 kapslar
- Osäkerheten i resultaten är låg och ligger främst i antalet tableter per dag som patienten igenomsnitt använder
- Kostnaden per vunnet QALY för Esbriet bedöms vara cirka 543 000 kronor jämfört med bästa möjliga omvårdnad

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Idiopatisk lungfibros.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
3	Hälsoekonomi	5
3.1	Effektmått	6
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	6
4	Resultat	7
4.1	Företagets grundscenario.....	7
4.2	TLV:s grundscenario	8
4.3	Försäljningsprognos	8
4.4	Samlad bedömning av resultaten	8
5	Regler och praxis.....	9
5.1	Den etiska plattformen	9
5.2	Författningstext m.m.	9
6	Synpunkter från externa parter.....	9
7	Sammanvägning.....	10
8	Referenser.....	11
	Bilagor	11
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	11

1 Bakgrund

Beslut om att Esbriet skulle ingå i läkemedelsförmånerna fattades av Nämnden för läkemedelsförmånerna i juni 2012 (Dnr 3977/2011). Bifallet kompletterades med följande begränsningstext ”Subventioneras endast för patienter med FVC under 80 procent.”

2 Medicinskt underlag

2.1 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 hypoxi¹ (cyanos, det vill säga en blåaktig missfärgning av hud och slemhinnor), högerkammarsvikt² och pulmonell arteriell hypertension³.

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

Några lungmedicinska begrepp

- 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).
- FEV₁ = 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)

2.2 Läkemedlet

2.2.1 Indikation

Esbriet (pirfenidon) är indicerat till vuxna patienter för behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF). *Begränsning*: Subventioneras endast för patienter med FVC under 80 procent.

2.2.2 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig dos av Esbriet till patienter med IPF är tre kapslar à 267 mg tre gånger dagligen, totalt 2 403 mg/dag.

¹ Hypoxi=syrebrist i vävnader.

² Hjärtats höger kammare fungerar otillfredsställande

³ Pulmonell arteriell hypertension = ett tillstånd som engagerar arteriolerna (små blodkärl) i lungkärlbädden, vilket leder till ett ökat flödesmotstånd och ett högt blodtryck i lungorna.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Efter TLV:s beslut har ett vårdprogram för behandling av idiopatisk lungfibros tagits fram av Svensk lungmedicinsk förening[1]. Där anges följande:

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 %.

Behandling med Esbriet bör ges under åtminstone 6 månader och patienterna bör kontrolleras kliniskt initialt var tredje månad. 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 behandling 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. 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.

2.3.2 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.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Sedan godkännandet i Europa och TLV:s beslut om att inkludera Esbriet i läkemedelsförmånerna har resultat från en dubbelblind, randomiserad fas-3 studie (ASCEND) och en uppföljningsstudie (RECAP) som inkluderade patienter från de två huvudstudierna för marknadsgodkännande i Europa publicerats.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis T.E King et al 2014 [2]	Randomiserad, dubbelblind, fas-3 studie. Studielängd 52 veckor	Pirfenidon (2403mg) mot placebo	Pirfenidon (n=278) Placebo (n=277)	Pirfenidon minskar försämringstakten i idiopatisk lungfibros lungfunktion, 6-minuters gångsträcka och progressionsfri överlevnad
RECAP	Öppen, Okontrollerad uppföljningsstudie		Pirfenidon	

ASCEND

Metod

ASCEND var en dubbelblind, placebo-kontrollerad, fas-3 studie under 52 veckor avsedd att bekräfta Esbriets (pirfenidon) effekt på sjukdomsprogression vid idiopatisk lungfibros.

Studien inkluderade patienter 40-80 år med en idiopatisk lungfibros som bekräftats i en central process i studieupplägget. Inkluderade patienter skulle även ha en lungfunktion på 50-90% av procent förväntad FVC, 30-90% i procent förväntad DLCO⁴, en FEV₁/FVC kvot på 0,8 eller mer, samt en som 6-minuters gångsträcka på ≥ 150 m.

Primärt effektmått var förändring från baslinjen av i procent förväntad FVC.

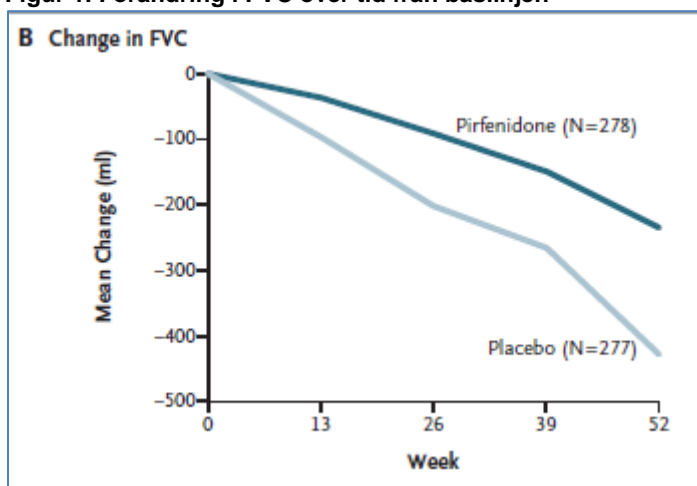
Sekundära effektmått var bland annat förändring av 6-minuters gångsträcka från baslinjen och progressionsfri överlevnad definierad som något av följande; en bekräftad minskning med $\geq 10\%$ av i procent förväntad FVC, en bekräftad minskning med ≥ 50 m av 6-minuters gångsträcka eller död.

Resultat

Vid baslinjen var medianprocenten av den i procent förväntade FCV 68% (48–91%) respektive 42 % (27–170 %) för den i procent förväntade DLCO i den totala studiepopulationen⁵. Hos 2% av patienterna var procenten av förväntad FVC under 50% och hos 21 % av patienterna var procenten av förväntad DLCO under 35 % vid utgångsläget.

I ASCEND-studien minskade försämringen av i procent förväntad FVC signifikant från baslinjen hos patienter som fick pirfenidon jämfört med patienter som fick placebo ($p < 0.001$). Medelsänkningen i FVC var 235ml i pirfenidongruppen jämfört med 428ml i placebogrupperna. Figur 1 illustrerar förändringen av FVC över tid i respektive grupp, från baslinjen. Vid vecka 52 hade andelen patienter med en $\geq 10\%$ sänkning av i procent förväntad FVC eller som avlidit minskat med 47,9% i pirfenidongruppen ($n=46$, 16,5%) jämfört med placebogrupperna ($n=88$, 31,8%).

Figur 1. Förändring i FVC över tid från baslinjen



Vid vecka 52 sågs en försämring från baslinjen av i procent förväntad FVC på $\geq 10\%$ eller dödsfall hos 17% av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 32% som fick placebo (tabell 4).

⁴ DLCO eller TLCO Diffusing capacity or Transfer factor of the Lung for carbon monoxide (CO). Ett mått på diffusionskapaciteten, i vilken utsträckning syre passerar från alveolerna i lungan till blodet.

⁵ Både pirfenidon- och placebogrupperna $n=555$

Minskningen av 6-minuters gångsträcka minskade signifikant hos patienter som fick pirfenidon jämfört med patienter som fick placebo ($p=0,04$); 25,9 % av patienterna som fick pirfenidon visade en minskning på ≥ 50 m i 6MWT-sträcka jämfört med 35,7 % av patienterna som fick placebo.

I en i förväg specificerad poolad analys av studierna ASCEND och de två CAPACITY-studierna, vid månad 12, var den totala dödligheten signifikant lägre i gruppen som fick pirfenidon 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 patienter) jämfört med placebo (6,7 %, 42 av 624 patienter), vilket resulterade i en 48 % minskning av risken för död (totalmortalitet) inom de första 12 månaderna (HR 0,52 [95 % CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$).

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningar från mag- och tarmkanalen och huden var mer vanligt förekommande i pirfenidon- än i placebogruppen. Händelserna var oftast reversibla och av mild till medelsvår karaktär.

Hosta, dyspné (andnöd) och en försämring av lungfibros var mer vanligt i placebo- än pirfenisongruppen.

RECAP


Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

TLV:s bedömning: Studieresultaten indikerar även en god effekt för patienter med en FVC över 80. Studierna inkluderade patienter med en i procent förväntad FVC mellan 50-90%


3 Hälsoekonomi

Baserat på de nya resultaten från ASCEND och RECAP har företaget skickat in en uppdaterad hälsoekonomisk kostnadsnytto-analys. Modellen har uppdaterats med förbättrade metoder för att erhålla en mer robust uppskattning av kostnadseffektkvoten. De simulerade överlevnadsestimaten har också jämförts med 7 års uppföljningsdata vilket påvisar modellens validitet.

Företagets modell har utvecklats för att beräkna de totala kostnader och vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Esbriet, för patienter med mild till moderat IPF i Sverige jämfört med bästa möjliga omvårdnad. Modellen är en så kallad mikrosimuleringsmodell och använder individdata från de kliniska studierna ASCEND och RECAP för att beräkna sjukdomsförloppet med respektive utan behandling.

 För mer detaljer om modellen och parametrar som använts i modellen hänvisar TLV till originalansökan (Dnr 3977/2011).

Nedan följer en sammanfattning över de uppdateringar som gjorts i den ny modellen:

- Utöver data på patientnivå från CAPACITY som användes i den ursprungliga modellen har den nu kompletterats med data från ASCEND i termer av:
 - Patientkaraktäristika vid baslinjen
 - Förändring i FVC och 6MWD vid 24 veckor
 - Regressionsanalyser för IPF-relaterad mortalitet och sjukhusinläggning
 - Kalibrering av IPF-relaterad mortalitet och hazardkvot till vecka 52 för den förhandsde finierade analysen av data från ASCEND och CAPACITY
- Långtidsdata  på behandlingsavbrott från RECAP, extrapolerade över modellens tidsperspektiv
- Uppdaterat genomsnittligt antal tabletter per dag baserat på ASCEND och RECAP (utöver data från CAPACITY)
- Uppdaterade data på behandlingsalternativet, komplikationer och kostnader för dödsfall (uttryckta i 2013 års priser)
- Uppdaterad data på resursförbrukning för behandlingsalternativ baserade på expertutlåtanden
- Utvärdering och statistiskt lämpligt användning av ålder och kön som förklarande variabler i regressionsanalyser för IPF-relaterad dödlighet, sjukhusinläggning och St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Ny mappning mellan SGQR och EQ-5D baserat på en kohort av IPF-patienter, istället för den ursprungliga algoritmen som baserades på COPD-patienter
- Inkludering av nya scenarier i den strukturella känslighetsanalysen och nya parametrar i de deterministiska och probabilistiska känslighetsanalyserna

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet som används är i procent förväntad FVC och 6 minuters gång test (6MWD) som genom regressionsanalys visar risken för idiopatisk lungfibros relaterad mortalit. Data är hämtad från företagets studier

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Patienternas livskvalitet har mätts med St. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ) vid vecka 0 och vecka 72. SGRO är ett sjukdomsspecifikt hälsorelaterat livskvalitetsinstrument som används till patienter med andningsproblem. Patienten får svara på frågor som rör dess symtom, aktivitetsnivå samt hur det vardagliga livet påverkas av andningsnedsättningen.

Resultaten från SGRQ används dock inte direkt utan översätts till det generella livskvalitetsmåttet EQ-5D genom mappning baserat på en kohort av IPF-patienter.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det har inte skett några förändringar i kostnaden för läkemedlet Esbriet. Kostnaden för en förpackning med 252-kapsel kostar 20 480,50 kronor.

Varje cykel i modellen beräknar andelen patienter som står på behandling och andelen som står utan behandling. De patienter som har avbrytit sin behandling med Esbriet på grund av någon anledning fortsatte att få bästa möjliga behandling (BSC).

[REDACTED]

[REDACTED]

Enligt en internationel expertpanel rekommenderas nedtrappning av dosen av pirfenidon vid uppkomsten av biverkningar [3].

[REDACTED]

Behandlingskostnad (SEK)	
Kostnad per förpackning (252 tab)	20 480,50 kr
Årlig kostnad för ([REDACTED] tab)	[REDACTED] kr
Årlig kostnad för (9 tab)	266 977,95 kr
Kostnad per cykel ([REDACTED] tab)	[REDACTED] kr
Kostnad per cykel (9 tab)	[REDACTED] kr

3.2.2 Övriga direkta kostnader

Övriga behandlingskostnader är likvärdiga för Esbriet och bästa möjliga omvårdnad. Det är dock två parametrar som skiljer sig i första cykel för de patienter som behandlas med Esbriet jämfört med jämförelsealternativet. Det är att Esbriet patienter gör fler levertester och något flera läkarbesök än jämförelsegruppen. Kostnaderna för de övriga behandlingskostnader har reglerats från den tidigare modellen utifrån att priser har ändrats i vården. Totalt har kostnaderna sjunkit i första cykeln för Esbriet med 13 procent och 18 procent för jämförelsealternativet. De övriga cyklerna har kostnaderna sjunkit med 4 procent i båda grupperna.

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte räknat med produktionsförlust i modellen då medelåldern för den relevanta patientpopulationen anses vara 67 år.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår beräknas i grundscenariot till 465 043 kronor för hela den godkända indikationen, d.v.s. lindrig till måttlig IPF. De kliniska studiernas resultat bör anses vara realistiska då den genomsnittliga överlevnad var 4,6 år för patienter som får behandling med bästa möjliga omvårdnad. Resultatet överensstämmer med medianöverlevnaden på denna patientgrupp som är på 2–5 år enligt referat från Meltzer [4]. Den uppskattade skillnaden i vunna levnadsår är 2,4 år och för vunna kvalitetsjusterade levnadsår är det 1,7 år mellan patienter som behandlas med Esbriet jämfört med de patienter som fick bästa möjliga omvårdnad. Långtidsöverlevnad prognostiserades och jämfördes med data från RECAP i upp till sju år.

För att jämföra skillnaden i kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår mellan den uppdaterade och ursprungliga ansökan (2011), genererades resultat för gruppen FVC < 80 % med den uppdaterade modellen (med data från både CAPACITY och ASCEND). Kostnaden per QALY är mer än 200 000 kronor lägre jämfört med den ursprungliga analysen. Data från ASCEND är den viktigaste drivkraften till att det blir en så stor förändring i resultaten mellan den reviderade analysen och den tidigare analysen.

Företagets känslighetsanalys visar att modellen är känslig för förändringar av diskontering samt införandet av konsumtions- och produktionskostnader. Modellen är även känslig för effekten av pirfenidon vid beräkningar på längden av patientens sjukhusvistelsen. Dock påverkas inte resultatet av en minskning av tidshorisonten eller andelen lungtransplantationer.

Tabell 2 Resultat i företagets grundscenario

	Esbriet	Bästa möjliga omvårdnad	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	815 116 kr	- kr	815 116 kr
Övriga sjukvårdskostnader	██████ kr	██████ kr	-4 489 kr
Kostnader, totalt	██████ kr	██████ kr	810 627 kr
Levnadsår (LY)	████	████	2,39
QALYs	████	████	1,74
Kostnad per vunnet levnadsår för Esbriet			338 520 kr
Kostnad per vunnet QALY för Esbriet			465 043 kr

4.1.1 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna visade att modellen är robust med kvarstående fördelaktiga uppskattningar av kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för samtliga scenarier. Deterministiska analysen visade att resultaten var mest känsligt för diskonteringsräntor och justeringsfaktorer. När beräkning görs med 9 tabletter per dag eller när frekvensen för behandlingsavbrott ändras blir det en relativt lite påverkan av resultatet. Det som har stor påverkan i den nya analysen jämfört med den tidigare modellen är data från ACSEND studien.

Tabell 3 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Diskontering av kostnad	0 %			533 029 kr
	6 %			429 927 kr
Diskontering av effekt	0%			356 873 kr
	6%			548 707 kr
9 tabletter per dag				543 234 kr

4.2 TLV:s grundscenario

TLV:s förståelse är att de flesta patienter verkar klara en dos på 9 tabletter per dag (maximal rekommenderad dos) men att tillfälliga dosjusteringar kan behöva göras vid vissa biverkningar för att där efter gå tillbaka till full dos igen (se 6 Synpunkter från externa parter). TLV anser att grundanalysen bör vara den som beräknar kostnaden per QALY när full dos används. Relevant i analysen blir kostnaden per QALY cirka 543 000 kronor. TLV anser att företagets grundanalys med [REDACTED] kan vara relevant för vissa patienter och analysen bör användas som en känslighetsanalys.

4.2.1 Osäkerhet i resultaten

TLV:s bedömning är att osäkerheten i modellen är låg, vilket visas genom att känslighetsanalyserna inte visar på några större ökning av kostnaden per QALY när relevanta drivande parametrar ändras. Ny data som kommer från ASCEND och RECAP studierna visar på att de har stor påverkan på resultatet i denna analys.

Antalet tabletter som patienterna i genomsnitt använder skiljer sig från vad som står i produktresumén och vad företaget använder i sin modell. Grunden till detta baseras från studierna som har [REDACTED] i genomsnitt för patienterna. I den tidigare modellen (2011) beräknade företaget att patienten använder i genomsnitt [REDACTED]

[REDACTED] TLV:s tillfrågade expertis bedömer dock att större delen av patienterna använder max dos och minskar endast temporärt dosen vid biverkningar. TLV kan därför inte godta en dosering på [REDACTED] på dag som grundscenario.

4.3 Försäljningsprognos

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Esbriet anses vara en kostnadseffektiv behandling som fördröjer sjukdomsprogression och förlänger överlevnad hos patienter med idiopatisk lungfibros en försvagande och slutligen dödlig sjukdom där inga godkända behandlingsalternativ finns.

Nya data från ASCEND-studien visar en fördelaktig behandlingseffekt på sjukdomsprogression med Esbriet, vilket även styrks av resultat från CAPACITY. Poolade data från de tre

studierna visar dessutom en signifikant minskad dödlighet för pirfenidon jämfört med placebo. Data från RECAP studien bekräftar bilden av Esbriet som ett generellt välolerat läkemedel, och ger evidens för långsiktig behandling.

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade 2012 att Esbriet ska ingå i förmånen givet en kostnad per QALY på cirka 723 000 kronor utifrån de data och estimat som förelåg vid denna tidpunkt. Den uppdaterade analysen ger en kostnad per QALY på cirka 543 000 kronor för hela den godkända indikationen trots en beräkning på maxdosen av läkemedlet.

Resultatet från den hälsoekonomiska analysen visar att även vid inklusion av patienter med FVC \geq 80% i förmånen blir samhällets kostnad 25 procent lägre per livskvalitetsjusterat levnadsår än den kostnad som låg till grund för TLV:s tidigare beslut 2012.

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

6 Synpunkter från externa parter

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

Företagets expert

"Idiopatisk lungfibros (IPF) är en progressiv dödlig sjukdom där farmakologisk behandling tidigare saknats. Pirfenidon är det första läkemedlet som godkänts i EU för behandling av IPF och flera studier har visat en bromsande effekt av preparatet på lungfunktionsnedgång och sjukdomsprogress jämfört med placebo. För att pirfenidon skall kunna skrivas ut inom ramen för läkemedelsförmånen skall patienten ha FVC < 80% av förväntat. Denna arbiträra gräns är olycklig eftersom IPF-patienter med progressiv sjukdom är tvungna att "vänta" på behandling tills lungfunktionsvärdet är tillräckligt dåligt, vilket innebär att behandling i dessa fall riskerar att sättas in för sent. Dessutom finns data i som indikerar att IPF-patienter med FVC > 80% har ett lika bra behandlingssvar på läkemedlet jämfört med patienter vars FVC-värden ligger < 80 %.

Jag anser därför att IPF-patienter med progressiv sjukdom bör ha samma rätt till behandling oavsett om de ligger under eller över denna gräns."

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 pekfingret 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?”

7 Sammanvägning

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

Esbriet (pirfenidon) är indicerat till vuxna patienter för behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF) med en begränsning för subvention till patienter med FVC under 80 procent.

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. Oavsett svårighetsgrad bedöms det medicinska behovet som stort.

De kompletterade studier företaget gjort visar på en god klinisk effekt även hos patienter med en FVC >80%.

Den totala QALY-kostnaden vid rekommenderad dos är cirka 543 000 kronor vilket är ungefär 25% lägre än de beräkningar som gjort i tidigare ärende 2012. Kriterierna för 15§ läkemedelsförmånerna kan således anses uppfyllda och begränsningen lyftas.

8 Referenser

- [1] Svensk lungmedicinsk förening, "Vårdprogram för idiopatisk lungfibros," 2012.
- [2] T. E. King, Jr., W. Z. Bradford, S. Castro-Bernardini, E. A. Fagan, I. Glasspole, M. K. Glassberg, *et al.*, "A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 2083-92, May 29 2014.
- [3] U. Costabel, E. Bendstrup, V. Cottin, P. Dewint, J. J. Egan, J. Ferguson, *et al.*, "Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events," *Adv Ther*, vol. 31, pp. 375-91, Apr 2014.
- [4] E. B. Meltzer and P. W. Noble, "Idiopathic pulmonary fibrosis," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 3, p. 8, 2008.

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.