

SÖKANDE

Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-09-26 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	Blister, 30 tabletter	091356	412,25	467,50
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	Blister, 90 tabletter	091367	1233,00	1304,50

ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	Blister, 30 tabletter	091356	412,25
Daxas	Filmdragerad tablett	500 mikrogram	Blister, 90 tabletter	091367	1233,00

UTREDNING I ÄRENDET

Daxas (roflumilast) ska användas till patienter som lider av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL grad 3 och 4) som samtidigt har kronisk bronkit och upprepade försämringsepisoder (exacerbationer) i sjukdomshistorien. Daxas är ett läkemedel som dämpar inflammationen i lungorna och ska användas som tillägg till luftrörsvidgande behandling.

KOL är en varaktig, långsamt tilltagande lungsjukdom som kännetecknas av ett ständigt nedsatt flöde i luftrören. Sjukdomen ger även förändringar i lungvävnaden, till exempel emfysem, vilket leder till ett sämre utbyte mellan syre och koldioxid. KOL-patienter kan i tidiga stadier vara helt symtomfria. Ihållande hosta är dock ett tidigt symtom. I milda fall får patienten andnöd vid ”normal” ansträngning. I svårare fall får patienten andnöd även i vila. Riktigt svår KOL ger också andra medicinska konsekvenser, till exempel undernäring, muskelsvaghet och benskörhet samt försämrade livskvalitet och social funktion. Till sist påverkar den försämrade andningen även hjärta, njurar och blodcirkulation.

TLV fattade i december 2010 (dnr 1224/2010) beslut om att Daxas ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Daxas subventioneras endast för patienter som uppfyller kriterierna i indikationen och har provat inhalationssteroid i kombination med långverkande luftrörsvidgare och där fortsatt behandling med inhalationssteroid inte bedöms vara lämplig.

Företaget ansöker nu om generell subvention.

Daxas innehåller den aktiva substansen roflumilast som och är en fosfodiesteras 4-hämmare (PDE4-hämmare). Dessa hämmar aktiviteten hos PDE4-enzymet, som är aktivt vid den inflammationsprocess som leder till KOL. Genom att hämma PDE4-enzymets aktivitet minskar roflumilast inflammationen i lungorna.

Den rekommenderade dosen är en tablett med 500 mikrogram en gång dagligen.

Företaget anger att KOL-patienter vid stadie 3-4 behandlas med en dubbel- eller trippelkombination av långverkande-2-agonist/inhalationssteroider plus långverkande

muskarinreceptorantagonist (LABA/ICS + LAMA). Patienterna kan därtill få Daxas som tillägg. Företaget anser därför att relevant jämförelsealternativ till Daxas är dubbel- eller trippelkombination.

Daxas har utvärderats som tilläggsbehandling till långverkande luftrörsvidigare och inhalationssteroider i en fas III-IV-studie (REACT-studien).

Patienterna som ingick i REACT-studien inhalerade en kombination med långverkande beta-2-agonister och inhalationssteroider (LABA/ICS). Cirka 70 procent av patienterna inhalerade även långverkande muskarinreceptorantagonist (LAMA). Patienterna fick Daxas eller placebo som tillägg.

Resultaten från REACT-studien visar att antal måttliga och svåra exacerbationer (primärt effektmått) minskade med 13,2 procent för dem som behandlades med Daxas som tillägg till dubbel- eller trippelbehandling jämfört med de patienter som fick placebo. Effektskillnaden är inte statistiskt signifikant. Vid en annan analysmetod, som var prespecificerad, påvisar Daxas statistiskt signifikant färre måttliga och svåra exacerbationer jämfört mot placebo.

Antal svåra exacerbationer och exacerbationer som leder till sjukhusinläggningar var sekundära effektmått och där påvisar Daxas statistiskt signifikant bättre effekt som tillägg till dubbel- eller trippelbehandling jämfört med enbart dubbel - eller trippelbehandling.

Ett annat effektmått i REACT-studien var lungfunktion mätt med FEV₁ (forcerad utandningsvolym per sekund) efter luftrörsvidgning. Resultaten visar att patienterna som fick Daxas fick en statistiskt signifikant lungfunktionsförbättring på 56 ml i FEV₁ jämfört med de som fått placebo.

Företaget har även skickat in en registerstudie från svensk klinisk praxis. I studien hade patienter som klassades som exponerade för Daxas färre antal exacerbationer än de som klassades som oexponerade.

Den hälsoekonomiska analysen utgår ifrån en modell av Markovtyp. Modellen analyserar hälsotillstånden och progressionen för svår (stadium 3) och mycket svår (stadium 4) KOL samt död. Företaget har i sin grundanalys antagit att patienterna som behandlas med Daxas har haft upprepade exacerbationer (enligt indikationen), att de har svår KOL (de befinner sig i stadium 3) och samtidig kronisk bronkit. Utifrån resultaten i studien REACT antas att Daxas reducerar antalet måttliga och svåra exacerbationer med 13,2 procent och förbättrar FEV₁ med 56 ml. Sannolikheten för sjukdomsprogression från svår (stadium 3) till mycket svår (stadium 4) KOL i modellen utgår från försämringen av individens FEV₁ i början av modellen. Händelser som exacerbationer kan leda till en snabbare försämring av individens FEV₁ vilket kan innebära progression till ett sämre stadium av KOL. En exacerbation leder dock inte nödvändigtvis till en omedelbar försämring av sjukdomen och till ett svårare sjukdomstillstånd (stadium av KOL).

Kostnaden för Daxas är 14,5 kronor per tablett i 90-pack (en tablett/dag) vilket leder till en årskostnad på ungefär 5300 kronor. Kostnader som uppkommer vid vård av KOL syftar på

läkemedelskostnader, sjukvårdsbesök, sjukhusinläggningar och syrgasterapi. Kostnaderna som företaget har antagit kommer från svenska källor, bland annat från OLIN-registret (Obstruktiv Lungsjukdom i Norrbotten). Direkta kostnader som uppkommer vid exacerbationer syftar på läkemedel, olika typer av besök/kontakt med sjukvårdspersonal, sjukhusinläggning, vård vid sjukhusinläggning och transport.

Enligt företaget uppkommer kostnader för produktionsbortfall till följd av förtidspensionering och sjukfrånvaro. Det saknas data för produktivitetstförluster som uppstår direkt vid exacerbationer. Produktionsbortfallet beror till största del på grund av förtidspensionering.

För att beräkna kvalitetsjusterade levnadsår har företaget applicerat livskvalitetsvikter för de underliggande hälsotillstånden (svår och mycket svår KOL) och att försämringar sker under exacerbationer. Livskvalitetsvikterna man applicerat kommer från en studie av Solem et al. där livskvalitet mättes med EQ-5D-formuläret och en hypotetisk värdering¹ applicerades för att skatta livskvalitetsvikter. Företaget har även redovisat livskvalitetsvikter från andra studier.

Företaget skattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 200 000 kronor i sin grundanalys.

Ett antal känslighetsanalyser har genomförts. Om endast direkta kostnader appliceras, eller om erfarenhetsbaserade livskvalitetsvikter används, skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 100 000 kronor. Analyseras kostnadseffektiviteten för Daxas som tillägg till dubbelbehandling (ICS + LABA) är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår istället 200 000 kronor. Om samtliga patienter i modellens början har mycket svår KOL (stadium 4), skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 300 000 kronor.

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.

¹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care 1997; 35(11):1095-1108

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.

Daxas ska användas av en patientgrupp med stora medicinska behov och där de flesta patienterna har en försämrad livskvalitet. Eftersom Daxas ska ges som tillägg till dubbel- eller trippelbehandling, bedömer TLV att dubbel- eller trippelbehandling är relevant jämförelsealternativ.

TLV anser att det medicinska underlaget visar att Daxas har effekt på exacerbationer och lungfunktion som tillägg till dubbel- och trippelbehandling vid svår KOL. Av företagets redovisade hälsoekonomiska implikationer av relevanta data för klinisk effekt, kostnader och livskvalitetsförbättringar framkommer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Daxas som tillägg till trippelbehandling jämfört mot endast trippelbehandling bedöms vara 100 000-300 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. TLV anser att den beräknade kostnaden är rimlig för behandling av den aktuella patientgruppen med hänsyn till tillståndens svårighetsgrad.

TLV konstaterar att det ansökta priset för Daxas står i rimlig relation till läkemedlets nytta jämfört med dubbel- eller trippelbehandling i aktuell patientgrupp.

Vid en sammanvägd bedömning och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Daxas ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris. Ansökan ska därför bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet förvaltningschefen Margaretha Berglund Rödén (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, läkemedelschefen Karin Lendenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och förbundsordföranden Elisabeth Wallenius. Föredragande har varit Gunilla Eriksson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomerna Markus Hultstrand, Martin Eriksson och juristen Katarina Zackrisson Persson.

Margaretha Berglund Rödén

Gunilla Eriksson