



Läkemedelsförmånsnämnden

## BESLUT

1 (6)

**Datum**  
2005-03-07

**Vår beteckning**  
1228/2004

### SÖKANDE

PFIZER AB  
Box 501  
183 25 Täby

Företrädare: Johan Bolander

### SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

### LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Inspra ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 8 mars 2005 till i tabellen angivna priser.

| <b>Namn</b> | <b>Form</b>      | <b>Styrka</b> | <b>Förp.</b> | <b>Varunr.</b> | <b>AIP<br/>(SEK)</b> | <b>AUP<br/>(SEK)</b> |
|-------------|------------------|---------------|--------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 50 mg         | 30 st        | 018926         | 557,44               | 613,50               |
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 50 mg         | 50 st        | 018910         | 929,36               | 993,00               |
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 50 mg         | 100 st       | 018882         | 1858,97              | 1941,00              |
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 25 mg         | 30 st        | 018998         | 557,44               | 613,50               |
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 25 mg         | 50 st        | 019009         | 929,36               | 993,00               |
| Inspra      | Tabl<br>filmdrag | 25 mg         | 100 st       | 018940         | 1858,97              | 1941,00              |

-----

## ANSÖKAN

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

| Namn   | Form          | Styrka | Förp.  | Varunr. | AIP (SEK) |
|--------|---------------|--------|--------|---------|-----------|
| Inspra | Tabl filmdrag | 50 mg  | 30 st  | 018926  | 557,44    |
| Inspra | Tabl filmdrag | 50 mg  | 50 st  | 018910  | 929,36    |
| Inspra | Tabl filmdrag | 50 mg  | 100 st | 018882  | 1858,97   |
| Inspra | Tabl filmdrag | 25 mg  | 30 st  | 018998  | 557,44    |
| Inspra | Tabl filmdrag | 25 mg  | 50 st  | 019009  | 929,36    |
| Inspra | Tabl filmdrag | 25 mg  | 100 st | 018940  | 1858,97   |

## UTREDNING I ÄRENDET

Inspra (eplerenon) är avsett att minska kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos stabila patienter med vänsterkammardysfunktion (LVEF  $\leq$  40 procent) och kliniska tecken på hjärtsvikt efter nyligen genomgången hjärtinfarkt. (LVEF, Left ventricular ejection fraction, är ett mått som speglar hjärtats pumpförmåga och som ofta mäts med ultraljud). Inspra ska användas som tillägg till standardterapi som inkluderar beta-blockare.

### *Behandling vid hjärtsvikt*

Hjärtsvikt är ett vanligt och allvarligt tillstånd. Antalet patienter med hjärtsvikt uppskattas enligt Socialstyrelsen till omkring 250 000. Cirka 30 000 nya fall inträffar årligen. I samband med akut hjärtinfarkt visar ca 40-50 procent av patienterna någon form av tecken på hjärtsvikt och 15-30 procent utvecklar inom 5 år kronisk hjärtsvikt. Vänsterkammardysfunktion (LVEF <35 procent) ses hos var tredje patient efter hjärtinfarkt. Prognosen är trots modern behandling dålig. Endast hälften av patienterna lever efter sex år. Trots behandling fortskrider sjukdomen och kräver upprepade inläggningar på sjukhus.

Aldosteron är sedan länge känt som ett hormon av betydelse för att reglera vätskebalans och salthalter i blodet. På senare år har man förstått att aldosteron även kan ge upphov till allvarliga skador i hjärta (hjärtsvikt, plötslig död), njurar (hypertoni, njursvikt), hjärna (hypertoni, slaganfall) och blodkärl (åderförkalkning, syrebrist). En rad studier har visat att de negativa effekterna av aldosteron kan motverkas genom blockad av aldosteronreceptorer. Denna blockad ökar överlevnaden samt minskar sjukligheten mer än konventionell behandling bland svårt sjuka patienter med kronisk hjärtsvikt och bland patienter med hjärtsvikt och vänsterkammardysfunktion efter hjärtinfarkt.

Vid hjärtsvikt i akutskedet efter hjärtinfarkt behandlas patienten med ACE-hämmare och betablockerare för att reducera mortaliteten samt med diuretika för att lindra symtomen.

När ACE-hämmare, diuretika och beta-blockerare inte ger tillräcklig effekt kan man med god effekt lägga till spironolakton som tillhör gruppen kaliumsparande diuretika och aldosteronantagonister. En stor klinisk studie, med en genomsnittlig uppföljningstid på två år (Pitt B et al. N Engl J Med 341:709-17), visade att spironolaktonbehandling som tillägg till standardbehandling minskar mortalitet och morbiditet vid svår hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] III-IV). Spironolakton finns med som tillägg till standardbehandling i Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård år 2004. Men spironolakton har inte behandling av hjärtsvikt som godkänd indikation.

Inspra finns också under gruppen kaliumsparande diuretika och aldosteronantagonister. Det är den första selektiva aldosteronantagonisten och den första aldosteronantagonisten som godkänts för behandling av patienter med hjärtsvikt efter hjärtinfarkt. Det finns data som klart visar att Inspra binds selektivt till och inaktiverar mineralkortikoidreceptorerna och att effekterna på glukokortikoid-(progesteron- och androgen) receptorer är små. Inspra är en mer selektiv aldosteronblockerare än spironolakton. Spironolakton har låg selektivitet för aldosteronreceptorn och binder även till glukokortikoidreceptorer, vilket kan leda till hormonrelaterade biverkningar.

#### *Effekt*

Någon studie som jämför Inspra med spironolakton vid hjärtsvikt finns inte.

Kliniska effektdata baseras på två fas II-studier med en kort uppföljningstid och på en pivotal studie, EPHEMUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) som var en mortalitetsstudie/morbiditetsstudie med lång uppföljning på i snitt 16 månader. EPHEMUS var en dubbelblind, placebokontrollerad studie som omfattade 6 632 patienter med akut hjärtinfarkt, vänsterkammardysfunktion (LVEF  $\leq$  40 %) samt kliniska tecken på hjärtsvikt. Studien genomfördes på 671 centra i 37 länder, varav 14 centra var i Sverige. Patienterna fick standardbehandling som innefattade acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, betablockare, loopdiuretika, eller HMG CoA-reduktashämmare. Primära effektmått, dvs. de effektmått som bestämmer studiens storlek, var dödsfall oavsett orsak samt kombinationen av kardiovaskulär död eller kardiovaskulär sjukhusvård.

Eplerenon minskade risken för dödsfall oavsett orsak med 15 procent jämfört med placebo, framför allt genom en minskning av hjärt-kärlorsakad död. Risken för död eller sjukhusvård på grund av hjärt-kärlsjukdom minskade med 13 procent. Klassificering enligt NYHA förbättrades eller var oförändrad för en statistiskt signifikant större andel patienter som fick eplerenon jämfört med placebo.

#### *Säkerhet*

Tecken på försämrad njurfunktion liksom hög kaliumhalt i blodet var vanligare men låg kaliumhalt i blodet ovanligare hos eplerenonbehandlade patienter. Könshormonrelaterade biverkningar skiljde sig inte åt mellan Inspragrupperna och placebogruppen.

### *Hälsoekonomiskt underlag*

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys där standardbehandling av hjärtsvikt (ACE-hämmare, beta-blockerare och diuretika) efter en infarkt jämförs med standardbehandling plus Inspra. Analysen är gjord inom ramen för en multinationell klinisk studie (EPHESUS-studien), där data på utnyttjande av vårdresurser – det vill säga inläggningar, öppenvård, akutbesök och läkemedelsanvändning – samlades in. Den hälsoekonomiska analysen jämför sammanslagna resursdata med sammanslagna effektdata från alla de 37 länder som ingick i studien. Den genomsnittliga uppföljningstiden i studien var 16 månader. Efter studiens slut har man antagit att det inte finns någon skillnad i effekt eller behandlingarkostnader mellan de två behandlingarna.

Analysen använder svenska priser, men någon annan anpassning till svensk klinisk praxis har inte gjorts. Indirekta kostnader har inte inkluderats i grundmodellen, men företaget har på begäran gjort en analys där kostnader för ökad överlevnad inkluderats. Effektmåttet i kostnadseffektivitetsanalysen är kvalitetsjusterade levnadsår.

I EPHESUS-studien fick patienterna (i 10 av 37 länder) besvara frågeformuläret EQ-5D som klassificerar varje patient i ett av 245 möjliga hälsotillstånd. De olika hälsotillstånden är associerade med en livskvalitetsvikt som uppmäts i den engelska allmänheten. För att få kvalitetsjusterade levnadsår multipliceras patientens förväntade antal levnadsår med den livskvalitetsvikt som uppskattats. Överlevnad observerades i studien och dessutom hade den förväntade överlevnaden för de som levde vid studieslut uppskattats med hjälp av data från Framinghamstudien (en mycket stor populationsstudie av riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom). Förväntad överlevnad skattades med data från två andra studier (Saskatchewan och Worcester) som känslighetsanalyser.

Den genomsnittliga totalkostnaden (under studien) för standardbehandling var cirka 48 300 kronor och cirka 55 500 kronor för standardbehandling plus Inspra. Av detta var den genomsnittliga kostnaden för Inspra cirka 8 260 kronor. Patienterna som fick Inspra hade något lägre kostnader för återinläggningar, men skillnaden var inte statistiskt signifikant på 5 procentsnivån. Återinläggningar var den största kostnadsposten i båda behandlingarna (64 procent för Inspra och 74 procent för standardbehandling).

Patienter som fick Inspra hade en något högre överlevnad än de som enbart fick standardbehandling i studien. Likaså hade patienter som fick Inspra färre förväntade förlorade levnadsår (överlevnad efter studieslut beräknad med Framinghamdata) än de som fick standardbehandling, 0,54 respektive 0,64 år. Omräknat innebär detta att Insprapatienterna förväntas förlora 0,39 kvalitetsjusterade levnadsår mot standardbehandlingens 0,46.

Kostnadseffektivitetskvoten för standardbehandling med tillägg av Inspra, jämfört med enbart standardbehandling, var cirka 167 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår, om överlevnad efter studieslut beräknas med Framinghamdata och kostnaden för ökad överlevnad inkluderas. Med data från Saskatchewanstudien eller Worcesterstudien blev kostnaden cirka 237 000 respektive cirka 136 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår.

*Yttrande*

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden anfört: Landstingens läkemedelsförmånsgrupp ser värdet av aldosteronblockad vid hjärtsvikt. Spironolakton har länge setts som ett värdefullt läkemedel i denna grupp och har dokumenterad effekt. Tyvärr har ingen jämförande studie gjorts mellan spironolakton och Inspra med avseende på effekter eller biverkningar. Inte heller har företaget i sin kostnadseffektivitetsanalys jämfört Inspra med spironolakton. Då hade den selektiva aldosteronblockadens eventuella fördelar ur biverkningssynpunkt kunnat värderas i relation till det väsentligt högre pris som företaget ansöker om. Då det följaktligen finns läkemedel inom förmånen som är väsentligt billigare än Inspra och inga jämförande studier gjorts mellan dem tvingas landstingens läkemedelsförmånsgrupp förorda att Inspra inte ska omfattas av läkemedelsförmånerna.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

**SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Hjärtsvikt är ett vanligt och allvarligt tillstånd. Trots modern behandling är prognosen dålig. Endast hälften av patienterna lever fortfarande efter sex år. Trots behandling fortskrider sjukdomen och kräver upprepade inläggningar på sjukhus. Därför är det angeläget med nya behandlingsalternativ.

Inspra är den första aldosteron-antagonisten som godkänts för behandling av patienter med hjärtsvikt efter hjärtinfarkt. Som tillägg till standardbehandling ger behandlingen en kliniskt relevant minskning av antalet sjuka och döda jämfört med placebo.

Spironolakton rekommenderas som tillägg till standardbehandling vid svår hjärtsvikt i Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård år 2004 dock utan att ha den indikationen.

I den hälsoekonomiska utredningen gör företaget inte någon jämförelse mellan Inspra och spironolakton. Det går därför inte att uttala sig om Inspra är kostnadseffektivt i jämförelse med den substansen. Nämnden konstaterar dock att Socialstyrelsens riktlinjer grundar sig på en dokumentation som gäller delvis en annan patientgrupp än den som ingår i underlaget för

de studier som gäller Inspra. I detta fall finns det därför inte tillräckligt starka skäl för att jämföra Inspra med spironolakton.

Företagets hälsoekonomiska analys, där standardbehandling av hjärtsvikt efter en infarkt jämförs med standardbehandling med tillägg av Inspra, bygger därför på en relevant jämförelse. Analysen har dock vissa brister. Den gjord inom ramen för en multinationell klinisk studie utan anpassning till svenska förhållanden. Nyttovikterna kommer från en studie av allmänheten i Storbritannien och de riskekvationer som använts bygger inte på svenska data.

Studierna har dock visat att patienter som behandlas med Inspra har en något högre överlevnad och färre förväntade förlorade levnadsår. Eftersom hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt är en allvarlig och livshotande komplikation är behovet av nya preparat och behandlingsalternativ stort för dessa patienter. Bristerna i den hälsoekonomiska analysen är därför inte större än att Läkemedelsförmånsnämnden finner att Inspra är ett kostnadseffektivt läkemedel om det används i enlighet med den angivna indikationen.

Sammantaget anser nämnden att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Inspra ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför bifallas.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, fil.dr Ulf Persson, överläkare Eva Andersson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, universitetslektor Anna-Karin Furhoff, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin. I handläggningen har även deltagit Joakim Ramsberg och Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Kerstin Ranning Westin