



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (6)

Datum
2007-04-04

Vår beteckning
113/2007

SÖKANDE

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Box 5200
167 15 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Reyataz ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 juni 2007 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Reyataz®	Kapsel, hård	100 mg	Blistert, 60 kapslar	015712	4 129,00	4 258,50
Reyataz®	Kapsel, hård	150 mg	Blistert, 60 kapslar	015732	4 303,00	4 436,00
Reyataz®	Kapsel, hård	150 mg	Plastburk, 60 kapslar	015762	4 303,00	4 436,00
Reyataz®	Kapsel, hård	200 mg	Blistert, 60 kapslar	015734	4 303,00	4 436,00
Reyataz®	Kapsel, hård	200 mg	Plastburk, 60 kapslar	015773	4 303,00	4 436,00

ANSÖKAN

Bristol-Myers Squibb AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna fr.o.m. den 1 juni 2007 och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Reyataz®	Kapsel, hård	100 mg	Blister, 60 kapslar	015712	4 129,00
Reyataz®	Kapsel, hård	150 mg	Blister, 60 kapslar	015732	4 303,00
Reyataz®	Kapsel, hård	150 mg	Plastburk, 60 kapslar	015762	4 303,00
Reyataz®	Kapsel, hård	200 mg	Blister, 60 kapslar	015734	4 303,00
Reyataz®	Kapsel, hård	200 mg	Plastburk, 60 kapslar	015773	4 303,00

BAKGRUNDEN TILL ÄRENDET

Läkemedelsförmånsnämnden beviljade i maj 2004 Reyataz subvention för tiden den 25 maj 2004 – 31 maj 2007.

Reyataz är avsett för behandling av HIV-1 infekterade, antiretroviralt behandlingserfarna vuxna, kombination med andra antiretrovirala medel.

Reyataz tillsammans med ritonavir hade i den studie som låg till grund för godkännandet visat jämförbart virologisk svar med lopinavir tillsammans med ritonavir. I denna studie visade Reyataz tillsammans med ritonavir även bra gastrointestinal tolerans och lägre frekvens dyslipidemi jämfört med lopinavir tillsammans med ritonavir. Reyataz var den första proteashämmaren som godkännts för dosering en gång per dag.

I företagets hälsoekonomiska modell byggde kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i hög grad på antagandet om att Reyataz har en bättre följsamhet och därigenom en bättre behandlingseffekt. Om det inte skulle finnas någon skillnad i behandlingseffekt skulle kostnaden bli väsentligt högre. I modellen antog företaget också att de bättre lipidvärdena påverkar risken för kardiovaskulära händelser. Detta var inte bevisat men var föremål för studier. Båda dessa faktorer skulle kunna bidra till en ökad överlevnad.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterade i sitt beslut år 2004 att det fanns ett behov av nya preparat inom läkemedelsgruppen och att det var viktigt att säkerställa tillgängligheten till sådana läkemedel. Nämnden fann att tillräckligt starka skäl talade för att Reyataz skulle få ingå i läkemedelsförmånerna. Det fanns dock en osäkerhet kring hur det faktiska utfallet av användningen skulle komma att bli. Om denna blev väsentligt annorlunda mot vad som antagits kunde frågan om läkemedlets kostnadseffektivitet komma i ett helt annat läge. Detta motiverade att subventionen tidsbegränsades. Inför en ansökan om fortsatt subvention skulle företaget ha möjlighet att utreda hur deras antaganden stått sig i ett längre perspektiv, d.v.s. om läkemedlet har en bättre behandlingseffekt och dödligheten i HIV minskar och i vad mån de bättre lipidvärdena verkligen påverkar risken för kardiovaskulära händelser.

UTREDNING I ÄRENDET

Reyataz är ett läkemedel som används för behandling av HIV-infektion. Produkten tillhör gruppen proteashämmare, vilka kontrollerar HIV-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. Reyataz innehåller det verksamma ämnet atazanavir.

Valet av Reyataz skall baseras på individuell virusresistenstestning och patientens anamnes. Den godkända rekommenderade dosen av Reyataz för vuxna är 300 mg en gång per dag tillsammans med ritonavir 100 mg en gång per dag. Ritonavir används som förstärkning av Reyataz farmakokinetik (hur ett läkemedel omsätts i kroppen).

Företaget har lämnat in en uppdatering av kliniska data vad gäller effekt, tolerabilitet, metabola faktorer samt följsamhet. De har även lämnat in en beskrivning av hur Reyataz används i klinisk praxis och en ny uppskattning av kostnadseffektiviteten.

Den studie som låg till grund för godkännandet är nu uppdaterad med data för 96 veckor. En analys av dessa 96-veckors data visar bibehållen antiviral effekt och jämförbar effekt med lopinavir tillsammans med ritonavir av både primära och sekundära effektparametrar. Företaget hänvisar även till en annan studie där man konstaterar att den virologiska effekten var jämförbar med lopinavir tillsammans med ritonavir. En analys av dessa 96-veckors data visar även att biverkningar från mage och tarm är mer frekventa hos de patienter som behandlats med lopinavir tillsammans med ritonavir än Reyataz vid samtliga uppföljningstillfällen. Det var också färre patienter i Reyataz-gruppen som använde läkemedel mot diarré än i jämförelsegruppen. Företaget hänvisar även till andra studier där man visat mindre biverkningar från mage-tarm och mindre användande av läkemedel mot diarré. Även 96-veckorsdata visar att patienterna behandlade med Reyataz har signifikant bättre värden vad gäller lipidparametrarna (höga blodfetter) än patienterna som behandlades med lopinavir tillsammans med ritonavir. Företaget har även hänvisat till andra studier med dessa resultat.

Företaget har även åberopat expertutlåtanden om användningen i klinisk praxis och en analys av data från ett kvalitetsregister (InfCare). I kvalitetsregistret är 380 patienter behandlade/behandlas med någon kombination där Reyataz ingår. Av dessa behandlas/behandlades 338 individer (89 % av hela Reyataz-gruppen) med bostrat Reyataz (tillägg av ritonavir). Kaletra är den vanligast förekommande proteashämmaren (25 %), följd av Reyataz (23 %). Av de patienter som behandlas med Reyataz är 14 % (53 patienter) behandlingsnaiva, dvs de har inte haft någon tidigare antiretroviral behandling. Majoriteten av dessa deltar/har deltagit i en icke företagssponsrad vetenskaplig studie.

Av de behandlingserfarna som bytte till en Reyataz kombination skedde bytet från en annan proteashämmare i ca 60 % av fallen, och i ca hälften av dessa fall bytte man ifrån Kaletra.

För 40 % (132 patienter) av de patienter som bytte behandling till Reyataz finns anledningen till bytet noterad. Av dessa bytte 16 % på grund av metabola biverkningar, 11 % pga. biverkningar från mage/tarm samt 11 % pga. patientens önskemål.

Företaget har skickat in en helt ny hälsoekonomisk analys av Reyataz. Den bygger på skillnader i livskvalitet jämfört med alternativa behandlingar. Anledningen till detta är att Reyataz enligt företaget har fått en annan roll i klinisk praxis än väntat.

I den ursprungliga ansökan byggde företagets beräkningar främst på ett antagande om bättre effekt på grund av bättre följsamhet baserat på färre antal tabletter och färre doseringstillfällen jämfört med Kaletra. Det byggde också på att Reyataz skulle användas främst på patienter med ökad risk för hjärt/kärlsjukdom eftersom Reyataz ger bättre lipidvärden än andra proteashämmare. Istället har Reyataz fått en användning framförallt där patienten upplevt mag/tarmbiverkningar eller vill ha en enklare dosering.

Företaget har inte presenterat några data på hjärt/kärlsjukdom. De hänvisar dock till flera studier där lipidvärden och statinanvändning är lägre för Reyatazpatienter. Några jämförande studier av hjärt/kärlsjukdom och särskilt dödlighet finns inte. Det är också svårt att genomföra på grund av den förhållandevis låga frekvensen. De har också ytterligare referenser för att följsamheten förbättras med en gång om dagen dosering vid HIV samt en jämförelse mot Kaletra.

Företaget bygger dock inte längre sin hälsoekonomiska argumentation på följsamhetsfördelarna eller hjärt/kärl dödligheten. Istället bygger den på en förbättrad livskvalitet.

Företaget hänvisar här till två studier, en där obostrad Reyataz jämförs med Kaletra samt en där bostrad och obostrad Reyataz jämförs.

Skillnaden i livskvalitet ger en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som är måttlig. Det råder dock en viss osäkerhet kring skattningen.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Reyataz inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Gruppen noterar att ett stort antal introducerats på [Reyataz] som första läkemedel enligt den studie som gjorts i kvalitetsregistret.

Gruppen noterar vidare att man naturligen värderar följsamhet högt vad avser medicinsk effekt i den hälsoekonomiska studien. Däremot finns inga data som stödjer den hypotes att skillnaden i följsamhet mellan Kaletra och [Reyataz] skulle vara så betydelsefull att det motsvarar 10 % bättre medicinsk effekt. Eftersom detta vägde mycket tungt i känslighetsanalysen är det en viktig frågeställning.

Företaget ställer själv den viktiga frågan som tyvärr inte kan få ett entydigt svar. ”Frågan är om prisskillnaden kan anses motiverat utifrån skillnad i biverkningsprofil och enklare dosering. För att besvara denna fråga behövs dels långtidsdata vad gäller skillnader i mortalitet och dels data på

skillnader i livskvalitet (nyttö-enheter) över tiden för patienter med respektive behandling. Några jämförande, randomiserade studier med så kallade hårda end-points finns inte och är inte heller möjliga att genomföra på grund av den i detta sammanhang låga prevalensen/incidensen. Ett antal studier som utvärderat surrogat-variabler finns.” Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser det inte vara bevisat att [Reyataz] skulle vara effektivare än Kaletra och föreslår ett pris för läkemedel + booster som är likvärdigt med Kaletra.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att [Reyataz] skall omfattas av läkemedelsförmånerna till ett pris jämförbart med Kaletra.

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.

Företaget har nu presenterat data från ytterligare ett års behandling. Den antivirala effekten är bibehållen i jämförelse med lopinavir tillsammans med ritonavir. De mer fördelaktiga lipidvärdena och de mer fördelaktiga mag-tarm biverkningarna kvarstår också vid den längre uppföljningen.

Det är viktigt att ha möjlighet till en individualiserad behandling för denna patientgrupp, med flera alternativ. Detta gäller särskilt med tanke på resistenssituationen som kan förändras snabbt.

Reyataz kan med tillräcklig grad av säkerhet antas ge vinster i livskvalitet jämfört med Kaletra. Dessa gör att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir rimlig även om det finns vissa osäkerheter i jämförelsen.

Vid en samlad bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att Reyataz uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner för att ingå i förmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läke-medelsförmånsnämnden. 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, ordförande, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin (skiljaktig), överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit Andreas Engström och Leif Lundquist.

Axel Edling

Fredrika Rydén

Lars-Åke Levin var skiljaktig och anförde:

Jag reserverar mig mot beslutet att bevilja fortsatt subvention i läkemedelsförmånen för Reyataz.

Skälen till mitt ställningstagande är följande. Företaget har inte på ett övertygande sätt visat att de QALY-vinster som åberopas vid behandling med Reyataz skiljer sig från noll, trots att man haft tid på sig att förbättra den ursprungliga ansökan. Detta gör att den hälsoekonomiska analysens slutsatser inte håller. Eftersom effekten inte är visad samtidigt som kostnaden för Reyataz är högre i jämförelse med Kaletra är det inte visat att Reyataz är kostnadseffektivt.

Reyataz är ett exempel på ett läkemedel som inte har lyckats visa sig bättre och samtidigt är dyrare. Den typen av läkemedel bör inte ingå i läkemedelsförmånen eftersom de inte uppfyller kostnadseffektivitetskriteriet.

Lars-Åke Levin