

Datum
2011-05-02Vår beteckning
598/2010**SÖKANDE**Sanofi Pasteur MSD
Hemvärnsgatan 15
171 54 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2011-05-03 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ZOSTAVAX	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	Pulver i injektionsflaska, spädningsvätska i förfylld spruta med bilagda nålar 1x (I+II)	063196	1 224,00	1 295,50

Villkor

Företaget ska senast den 1 juni 2012 till TLV redovisa resultaten av uppföljningen av Zostavax över 10 år (LTPS) avseende skyddseffektens storlek och varaktighet.

ANSÖKAN

Sanofi Pasteur MSD (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
ZOSTAVAX	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	Pulver i injektionsflaska, spädningsvätska i förfylld spruta med bilagda nålar 1x (I+II)	063196	1224,00

UTREDNING I ÄRENDET

Zostavax är ett vaccin som är tänkt att användas för prevention av herpes zoster (HZ, även kallat bältros) och herpes zosterassocierad postherpetisk neuralgi (PHN) för personer som är 50 år och äldre. Vaccinet innehåller levande varicella zostervirus (VZV) och ges som en dos subkutant. Behovet av ytterligare en dos är för närvarande okänt.

Efter primärinfektionen vattkoppor, som vanligen drabbar barn, finns VZV-virus kvar i kroppen i en vilande form. Om viruset reaktiveras riskerar personen att drabbas av bältros. En reaktivering av det latenta viruset sker oftast sent i livet som ett resultat av att immuniteten naturligt sjunker med åldern eller hos en person som av någon annan anledning har ett nedsatt immunförsvar.

Symtom på bältros är framför allt hudutslag och smärta, varav smärta är det mest handikappande symtomet. PHN är en allvarlig komplikation till HZ. Då kvarstår smärtan under lång tid efter sjukdomsdebut och är ofta både svår och svårbehandlad. Bältros kan också leda till ögonskador, andra neurologiska komplikationer och nervskador. Sjukdomens svårighetsgrad får bedömas som måttlig.

Den årliga incidensen av HZ ökar med stigande ålder från 1-2 fall per 1000 individer hos barn till 10 fall per 1000 individer över 80 år. Det är vanligare med svårare symtom bland äldre och immunsupprimerade patienter. PHN som komplikation till HZ är relativt ovanligt hos yngre medan mer än hälften av de äldre kan drabbas. I allmänhet uppträder bältros bara en gång hos en individ men risken för ytterligare episoder är 4-5%.

I den pivotala studien över 4 år, där 38 000 personer ≥ 60 år ingick, visades Zostavax reducera zoster-associerad smärta enligt HZ BOI med 61% (signifikant). Effekten på BOI var mest uttalad i åldergruppen 60-69 år och något lägre hos äldre personer. Zostavax reducerade herpes zoster-incidensen med 51% och incidensen av postherpetisk neuralgi med 66%. Båda dessa resultat var signifikanta.

Minskningen av herpes zoster-incidensen var avsevärt större i den yngre åldersgruppen medan effekten på PHN var likvärdig i de båda åldersgrupperna. Zostavax reducerade signifikant zoster smärtans svårighetsgrad och varaktighet hos vaccinerade individer som ändå utvecklade HZ, och risken för att utveckla PHN var något lägre. Dessa effekter var störst på äldre patienter.

De immunologiska resultaten i den pivotala studien talade för ett immunologiskt svar av vaccinet jämfört med placebo, som dock minskade under en 36 månaders observationsperiod. Någon klar korrelation mellan immunologiskt svar och skydd mot HZ kunde inte bekräftas.

En uppföljning av den pivotala studien över 7 år visade en avtagande effekt av vaccinet över tiden men trenden var inte genomgående.

Vidare har redovisats att en andra dos vaccin återställer, men inte ökar immunsvaret.

I en non-inferiority analys var VZV antikroppssvar för individer i åldern 50-59 år inte sämre än för individer ≥ 60 år.

En 10-årsuppföljning av den pivotala studien pågår (LTPS). I denna uppföljning ingår cirka 7 000 vaccinerade individer. Resultaten beräknas komma i december 2011.

TLV har rådfrågat Läkemedelsverket angående effektduration av Zostavax. I expertsvaret skriver Läkemedelsverket att frågan om eventuell revaccination inte kan besvaras baserat på befintliga data. Naturalhistorien och begränsade publicerade data tyder på att en revaccination sannolikt kommer att behövas efter ett antal år för att ge ett komplett skydd. De skriver vidare att data visar att immunsvaret efter en naturlig HZ episod är högre än efter en vaccination vilket indikerar att naturlig infektion ger bättre immunitet än vaccination.

Vaccinet kostar 1300 kronor. Till detta tillkommer sjukvårdens kostnader för att ge vaccinet och eventuellt kostnaden för en påfyllnadsdos ett antal år efter initial vaccinering. I viss utsträckning sparas pengar in genom att behandling mot bältros och postherpetisk neuralgi framöver inte behöver ges till de vaccinerade i lika hög grad som till de ovaccinerade. Kostnadseffektiviteten är beroende av hur länge vaccinet har effekt. Med livslång duration blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår måttlig. Om durationen inte är mycket längre än vad det i nuläget finns evidens för blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mycket hög.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Zostavax ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Zostavax innebär med stor sannolikhet en god profylax mot herpes zoster och postherpetisk neuralgi. Någon uppenbar kontraindikation för att använda vaccinet finns knappast varför den befolkningsgrupp som kan bli aktuell för vaccination är stor. Preparatet lämpar sig därför bäst för ett mer allmänt vaccinationsprogram på samma sätt som för den vaccinering som idag görs mot säsongsinfluensa i liknande åldersgrupper. De hälsoekonomiska värderingar som presenteras skulle kunna motivera en sådan allmän vaccination till vissa åldersgrupper.

Användning av preparatet via förmån ger risk för ojämlig vård och är inte optimal men kan vara motiverad innan beslut fattas om vaccinet ska ingå i allmänt vaccinationsprogram eller inte. Bedöms allmän vaccination inte vara motiverad bör preparatet inte heller ingå i förmån.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar därför att Zostavax skall omfattas av läkemedelsförmånerna till dessa att beslut om eventuellt vaccinationsprogram fattas.

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 gör följande bedömning.

Vaccinet Zostavax har visats reducera sjukdomsburda samt incidens av HZ och PHN i fyra år efter vaccination av personer över 60 år. Hos de personer som ändå drabbades av HZ gav vaccinet en lindrigare sjukdom. Vaccinet framkallade även ett cellmedierat immunologiskt svar, som dock minskade med tiden. Över en längre uppföljningstid (7 år) avtog effekten av vaccinet med avseende på sjukdomsburda och incidens av HZ och PHN men trenden var inte genomgående.

Naturlig immunitet efter en HZ episod verkar inte vara av livslång duration. Immunsvaret efter en naturlig HZ episod verkar dock vara högre än efter en vaccination vilket indikerar att naturlig infektion ger bättre immunitet än vaccination.

Frågan om vaccinets effektduration är av stor vikt i detta ärende eftersom vaccination ska skydda mot sjukdomar som drabbar äldre personer svårare än yngre. TLV bedömer att det med nu tillgängliga data inte är möjligt att fastställa vaccinets effektduration och det går inte att utesluta att revaccination kommer att behövas efter ett antal år för att ge ett komplett skydd.

Det finns emellertid alltid ett visst mått av osäkerhet i fråga om effektduration av ett vaccin när vaccinet i fråga är relativt nytt på marknaden.

Med rimliga bedömningar om vaccinets avtagande effekt blir kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår hög. Den blir dock inte så hög att ett avslag är motiverat.

598/2010

TLV finner därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner mm är uppfyllda och att Zostavax ska ingå i Läkemedelsförmånerna.

Eftersom 7-årsuppföljningen visade en trend av avtagande effekt, men inte en genomgående trend, och skillnaderna inte heller var signifikanta, är det dock av stor vikt att ytterligare kunskap tillförs angående durationen av effekten. TLV lägger därför som ett villkor till beslutet att företaget senast den 1 juni 2012 till TLV ska redovisa resultaten av uppföljningen av Zostavax över 10 år avseende skyddseffektens storlek och varaktighet.

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 hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren, Medicinske rådgivaren Stefan Back, f.d. Förbundsordföranden Christina Bergdahl, Docenten Lars-Åke Levin, Docenten Ellen Vinge, Chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonom Stefan Odeberg samt jurist Leif Lundquist.

Stefan Lundgren

Maria Storey