

Datum
2015-09-25Vår beteckning
1945/2015**SÖKANDE**Novartis Sverige AB
Kemistvägen 1
183 79 Täby**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Novartis Sverige AB (företaget) har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Votubia (dnr 3131/2011).

TLV bedömer att det i dagsläget inte finns anledning att ompröva subventionsstatus för Votubia.

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Tuberös skleros complex (TSC) är en ärftlig sjukdom som karaktäriseras av tumörliknande, i regel godartade, förändringar i hjärnan och flera andra organ och som kan orsaka symtom som epilepsi, utvecklingsstörning och autism. I Sverige föds cirka 10 barn om året med denna sjukdom och det finns cirka 550 personer som har svår TSC.

Subependymalt jättecelsastrocytom (SEGA) är en långsamt växande hjärntumör som förekommer nästan enbart som komplikation till TSC, och som oftast uppstår innan tjugo års ålder. Tumören är i sig godartad, men kan orsaka olika neurologiska symtom som ökad anfallsfrekvens och ändrat beteende genom att trycket i huvudet ökar. Tumören kan också ge upphov till hydrocefalus.

Votubia är godkänt för behandling av växande, symtomatisk SEGA associerat med TSC när terapeutisk intervention krävs, men kirurgi inte är lämpligt. Uppskattad patientgrupp är cirka 20 personer.

Vid behandling av SEGA är doseringen individuell och noggrann titrering kan vara nödvändigt för att uppnå optimal terapeutisk effekt. Votubia finns som tabletter och dispergerbara tabletter.

Sedan Votubia inkluderades i läkemedelsförmånerna har läkemedlet även fått indikation för behandling av vuxna med renal angiomyolipoma (AML – en godartad njurtumör som kan orsaka svåra interna blödningar samt njursvikt) associerat med TSC, som löper risk för komplikationer, men som inte behöver opereras akut. Av företaget uppskattad patientgrupp är några enstaka patienter i Sverige per år.

Uppföljningsvillkoret i beslutet att subventionera Votubia är att företaget ska inkomma med en hälsoekonomisk analys som inkluderar kompletterande data från de studier som ingick i ursprungsansökan och från användningen av Votubia i klinisk praxis. Materialet skulle redovisas till TLV senast den 1 juni 2015.

TLV ställde villkoret med hänsyn till att det kliniska underlaget var begränsat och att det fanns osäkerheter kring hur resursutnyttjandet av sjukvården skulle bli för patienter som får Votubia i klinisk praxis.

Företagets rapport

Novartis har valt att använda Socialstyrelsens hälsodataregister tillsammans med en fallserie från en kliniker i Lund för att försöka beskriva användningen av Votubia i klinisk praxis. De har även inkluderat ny klinisk data efter längre uppföljningstider som publicerats från de två studier som ingick i ursprungsansökan. Användningen av Votubia i klinisk praxis och den uppdaterade kliniska dokumentationen har sedan jämförts med de hälsoekonomiska analyser som gjordes i originalansökan till TLV.

I ursprungsansökan redovisades huvudfasen av en öppen studie med en behandlingsarm inkluderande 28 patienter. Medianåldern i studien var 11 år (3-34 år) och deltagarna hade

bekräftad diagnos av SEGA samt radiologiska bevis av växande SEGA. Patienterna behandlades med Votubia under sex månader.

Det primära effektmåttet var mätning av volymförändringen på SEGA-tumören. Resultatet från huvudfasen visade att Votubia minskade tumörstorleken med 30 procent eller mer hos 75 procent av patienterna. Vanliga biverkningar var milda infektioner och stomatit.

Nu kompletterar företaget med data från en förlängningsfas av studien då median behandlingstid var 34,2 månader¹. Tjugofem patienter stod då fortfarande på behandling och effekten kvarstod. Biverkningsprofilen var snarlik den som observerades i huvudfasen.

Reduktionen av SEGA-volymen med 30 procent stod sig med en median behandlingstid på 23,8 månader, medan tid till sjukdomsprogression inte kunde fastställas eftersom progression bara observerades på 3 patienter. Ingen patient behövde operation för sin SEGA.

I ursprungsansökan ingick även preliminära resultat från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter fas III-studie med sammanlagt 117 patienter. Nu kompletterar företaget med publicerade resultat från huvudstudien² liksom en interimanalys från en pågående uppföljning³.

I studien behandlades patienterna med Votubia eller placebo. Medianåldern var 9,5 år. Primära effektmåttet var att jämföra andelen patienter som fick minst 50 procent reduktion av SEGA-volymen. Det fanns en huvudfas (till och med när den sista patienten hade behandlats i 6 månader) och en planerad uppföljning över 4-5 år.

Vid en analys efter en median av 9,7 månaders behandling hade 35 procent av de patienter som fick Votubia uppnått en reduktion av SEGA-volymen på mer än 50 procent, medan ingen i placeboarmen hade fått 50 procent volymminskning (signifikant skillnad). Av de patienter som fått Votubia stod 97 procent kvar på behandling, medan motsvarande siffra i placebogruppen var 79 procent. Mediantiosen av Votubia var 5,9 mg/m² per dag. Ingen av de patienter som behandlades med Votubia fick progression under den här tiden, medan 15 procent av patienterna i placeboarmen fick progression. Mediantid till progression uppnåddes inte, men uppskattad andel progressionsfria efter 6 månaders behandling var 100 procent för Votubia jämfört med 86 procent för placebo (p=0,002). Biverkningar i denna studie överensstämde med den kända biverkningsprofilen av Votubia.

I uppföljningsfasen följs alla patienter som behandlades med Votubia i huvudfasen samt de patienter som gått över till Votubia på grund av sjukdomsprogression eller valde att behandlas med Votubia efter huvudfasens slut. Vid en interimanalys då median behandlingstid var 29 månader kvarstod effekten från huvudfasen och biverkningsprofilen liknade den som rapporterades för huvudfasen. Endast en patient behövde en operation under studiens gång.

Företaget presenterar också en registerstudie över 10 år där syftet var att beskriva den svenska TSC-populationen samt att se ifall Votubia används tillsammans med kirurgi eller istället för kirurgi. Det senare antogs i den hälsoekonomiska modellen i ansökan till TLV.

¹ Kreuger et al. Neurology 2013;80:574-80

² Franz et al. Lancet 2013;381:125-32

³ Franz et al. Lancet Oncol 2014;15:1513-20

Totalt identifierades 13 patienter som hade behandlats med Votubia under tioårsperioden. Av dessa kunde 11 följas över tid. Patienter behandlade med Votubia var i median 14 år gamla och hade en median behandlingstid på 638 dagar. Sex av de 11 hade en SEGA-relaterad diagnos och ingen av dessa opererades för SEGA under behandling med Votubia.

Antal uttag av epilepsiläkemedel minskade efter insättning av Votubia jämfört med tvåårsperioden innan insättning. Fyra fallrapporter redovisar liknande resultat.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning.

Det finns inte underlag att göra en mer omfattande hälsoekonomisk analys av Votubia än den som företaget gjorde i samband med ansökan till TLV. En lämplig ambitionsnivå är därför att utgå från den analys som gjordes förra gången och undersöka om den tillförda informationen styrker eller stjärper de slutsatser som gjordes då.

TLV kan konstatera att ny information om den kliniska effekten och användningen av Votubia styrker de antaganden som gjordes i den hälsoekonomiska analysen när Votubia inkluderades i förmånssystemet.

Den hälsoekonomiska analysen vilade förra gången relativt tungt på att operation inte var nödvändigt om behandling med Votubia initierades, medan operation annars var nödvändig. En fråga som var aktuell var om Votubia och operation skulle kombineras. Uppföljningsunderlaget har visat att så inte har varit fallet. Patienter som tidigare har opererats ett flertal gånger har inte längre varit föremål för operation efter initiering av Votubia.

Däremot finns det dåligt med information kring vad som hade hänt med operationsfrekvensen om Votubia inte hade initierats.

Osäkerhet finns därför fortfarande kring kostnadseffektiviteten av Votubia vid indikationen subependymalt jättesellastrocytom (SEGA) hos patienter med tuberös skleros. Frågan om en omprövningsutredning är lämplig att initiera ska dock ställas mot att sjukdomen av TLV bedöms ha en hög till mycket hög svårighetsgrad.

TLV anser med anledning av det ovanstående att uppföljningsvillkoret som ställdes för Votubia vid subventionsbeslutet (dnr 3131/2011) är uppfyllt och att det i dagsläget inte finns någon anledning att ompröva subventionsstatus för Votubia.

Företaget har inte redovisat några data gällande AML-indikationen, men detta ingick inte heller i uppföljningskravet.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska

utredaren Maria Storey. I handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Anna Mård deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Maria Storey