

Datum
2015-05-05**Vår beteckning**
2986/2009**FÖRETAG**Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Novartis Sverige AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Exjade (dnr 1368/2006).

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

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Patienter med anemier som beta-talassemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS) behandlas kontinuerligt med blodtransfusioner, vilket leder till kroniskt ökad järninlagring. Svårighetsgraden för detta tillstånd är hög eftersom det leder till skador på olika organ som med tiden blir livshotande.

Exjade (deferasirox) är ett särläkemedel för behandling av kroniskt ökad järninlagring vid frekventa blodtransfusioner. Exjade är en vattenlöslig tablett som tas en gång per dag och substansen binder järn i kelatkomplex som kan utsöndras.

Exjade är indikerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring hos beta-talassempatienter över sex år. Det är även indikerat för yngre patienter samt patienter med andra anemier då Desferal (deferoxamin) är kontraindicerat eller otillräckligt. Baserat på denna indikation bedömdes Desferal vara det relevanta jämförelsealternativet för Exjade för beta-talassemi patienter över sex år.

Desferal tas som en subkutan infusion via pump i upp till tolv timmar, fem till sju dagar i veckan. I de kliniska studier som gjorts var Exjade inte sämre än Desferal avseende sänkning av järnhalten i kroppen.

Vid beslutstillfället för Exjade 2006 ansåg Nämnden för läkemedelsförmåner att det fanns betydande osäkerheter i hur peroral behandling med Exjade jämfört med subkutan behandling med Desferal påverkar livskvalitet och följsamhet. Livskvalitet hade skattats med time-trade-off studier på allmänheten. Skillnaden i nyttoavkastning mellan subkutan infusion (Desferal) och oral tablett (Exjade) var 0,23 eller 0,17 i de två studier som hade gjorts. TLV ansåg att nyttoavkastningarna var osäkra eftersom de inte var baserade på patientskattad nytta och bedömde att nyttoavkastningen med Exjade kunde vara överskattad. Följsamheten antogs vara 16 procent bättre vid behandling med Exjade jämfört med Desferal. Detta baserades på en studie som jämförde följsamhet vid behandling med Desferal respektive Ferriprox (deferipron), en peroral tablett som tas tre gånger per dag. Kostnaden per QALY var mycket känsligt för variationer i hur administreringsformen påverkar livskvalitet och följsamhet till behandling och därför sattes följande uppföljningsvillkor:

Företaget åläggs att senast den 31 december 2009 inkomma med och redovisa data som beskriver nyttoavkastning och följsamhet med Exjade jämfört med Desferal.

Företagets rapporter

Företaget inkom 2009 med en litteraturstudie där man redovisade studier som hade undersökt nyttoavkastning och följsamhet för patienter på järnkelatbehandling. Gällande nyttoavkastning var den enda skillnaden mellan litteraturstudien och ansökan 2006 att de två livskvalitetsstudierna hade publicerats. För följsamhet hänvisade man till en publicerad litteratursammanställning

av 18 studier som rapporterat följsamhet vid behandling med Desferal och/eller Ferriprox. Sammanställningen visade att den genomsnittliga följsamheten på Desferal var 59 till 93 procent och på Ferriprox 79 till 98 procent. Företaget tog också upp två studier presenterade på konferenser där patientrapporterad följsamhet på Exjade låg på 67 respektive 90 procent.

År 2012 inkom företaget med en rapport där de hade räknat fram nyttovikter för behandling med Desferal och Exjade hos 274 patienter med beta-talassemi från EPIC-studien¹ där patienterna vid studiestart gick på Desferal och sedan övergick till Exjade. Hälsorelaterad livskvalitet mätt med SF-36 data omvandlades till EQ-5D-baserade indexvärden med omräkningsmetoden utvecklad av Rowen². Nyttovikten för patienter behandlade med Desferal respektive Exjade blev 0,845 och 0,882.

Företaget inkom 2014 med resultaten från en kombinerad retrospektiv journal- och registerstudie på följsamhet vid behandling med Exjade och Desferal. Studien inkluderade 15 barn och ungdomar med beta-talassemi från fem sjukhus i Sverige som behandlades under åren 2006 till 2012. En retrospektiv journalgenomgång gjordes på patienternas behandling med Exjade eller Desferal under perioden. Detta samanalyserades sedan med data avseende expedierade förpackningar från Socialstyrelsens läkemedelsregister för att se om tillräckligt mycket läkemedel hade hämtats ut i tid för att patienten skulle kunna vara följsam till behandlingen.

Av de 15 patienter som ingick i den slutgiltiga analysen av följsamhetsstudien behandlades fem patienter enbart med Desferal, två patienter endast med Exjade och åtta patienter bytte mellan behandling med Desferal och Exjade. Både vid behandling med Desferal och Exjade fanns följsamhetsdata för totalt åtta patienter och medelvärde för dessa var 70 respektive 90 procent. Antal dagar på behandling per behandlingsperiod var relativt lika, 400 respektive 543. Företaget framförde att det begränsade antalet patienter gör det svårt att dra några säkra slutsatser vad gäller följsamhet och att orsaken till den begränsade studiepopulationen är den mycket begränsade patientpopulationen. I Sverige finns troligen cirka 100 patienter med den svåra formen av beta-talassemi som kräver kontinuerliga blodtransfusioner.

TLV:s utredning

Nyttovinst

Litteraturstudien som företaget skickade in år 2009 ansåg TLV inte var tillräcklig för att företaget skulle ha uppfyllt uppföljningsvillkoret. För nyttoviktsdata kvarstod problemet med time-trade-off studier där allmänheten hypotetiskt skattar livskvalitetsnivåer. TLV ville ha livskvalitetstudier på beta-talassemi-patienter.

¹ J. Porter, D.K. Bowden, M. Economou, J. Troncy, A. Ganser, D. Habr *et al.*, "Health-related quality of life, treatment satisfaction, adherence and persistence in β -thalassemia and myelodysplastic syndrome patients with iron overload receiving deferasirox: results from the EPIC clinical trial", *Anemia*, 2012

² D. Rowen, J. Brazier, J. Roberts. "Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?" *Health Qual Life Outcomes*, vol. 7, nr. 27, 2009

De livskvalitetsdata för beta-talassemi patienter i EPIC-studien som företaget skickade in 2012 visade en skillnad i nytto-vikt för patienter behandlade med Exjade jämfört med Desferal på 0,037. Detta skiljer sig mycket från det som företaget antog i ansökan från 2006 då skillnaden i nytto-vikt antogs ligga mellan 0,17 och 0,23. EPIC-studien är inte en direkt jämförande studie och livskvaliteten vid studiestart (desferalbehandling) kan ha påverkats av att patienterna som är med i studien vet att de ska byta behandling till Exjade.

Följsamhet

Gällande följsamhetsdata begärde TLV att företaget skulle komma in med relevanta data från Sverige eftersom följsamheten troligen påverkas av det stöd patienten får från sjukvården, vilket kan variera mellan olika länder. I de studier som företaget hänvisade till i litteraturstudien 2009 ingick inga data från Sverige.

I den följsamhetsstudie på beta-talassemi patienter i Sverige som företaget gjorde var följsamheten på Desferal 70 procent och Exjade 90 procent. Skillnaden i följsamhet var alltså 20 procentenheter och detta motsvarar en ökad följsamhet till Exjade på 28 procent jämfört med behandling med Desferal. Detta är en större skillnad i följsamhet än vad som antogs i ursprungsansökan 2006 då följsamheten till behandling med Exjade antogs vara 16 procent högre än följsamheten till behandling med Desferal. Det ursprungliga värdet 16 procent baserades på en jämförelse mellan Desferal och det järnbindande läkemedlet Ferriprox som tas tre gånger per dag och har en annan biverkningsprofil än Exjade. Det är möjligt att följsamheten till Exjade och Ferriprox skiljer sig vilket kan förklara skillnaden i resultat.

Kostnad per QALY

De nya värdena för nytto-vikter och följsamhet från EPIC-studien och följsamhetsstudien har satts in i den hälsoekonomiska modellen som användes vid ursprungsansökan. Modellen uppdaterades även med det 7,5 procent lägre priset som Desferal har idag på grund av 15-årsregeln och sjukvårdskostnader för olika sjukdomskomplikationer relaterade till ökad järninlagring. Kostnaden per vunnen QALY för behandling av beta-talassemi patienter med Exjade jämfört med Desferal blev då 894 000 kronor. Företaget har under tiden för TLV:s granskning av uppföljningen inkommit med en prissänkning på 7,5 procent för Exjade. Med det nya priset på Exjade blir kostnaden per QALY 804 000 kronor. Detta är högre än uppskattningen av kostnad per QALY i beslutet från 2006, som var 473 000 till 588 000 kronor.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Exjade är ett Orphan Drug eller sär-läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär-läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

TLV gör följande bedömning.

Vid beslutet 2006 då Exjade togs in i förmånerna ansågs det mycket osäkert hur peroral behandling med Exjade jämfört med subkutan behandling med Desferal påverkar livskvalitet och följsamhet. Företaget har nu inkommit med livskvalitetsdata för beta-talassemi patienter behandlade med Exjade respektive Desferal. Detta anser TLV troligen återspeglar verkligheten bättre än de av allmänheten skattade livskvalitetsvikterna som ingick i ansökan år 2006. Den nya studien på beta-talassemi-patienter är dock inte en direkt jämförande studie och därför får livskvalitetsdata fortsatt anses osäkra.

Följsamhetsstudien är baserad på ett mycket begränsat antal patienter vilket gör att även dessa data får anses osäkra. Denna studie är dock baserad på patienter i Sverige som behandlas med Exjade eller Desferal vilket inte var fallet med de följsamhetsdata som ingick i ansökan från år 2006.

TLV har förståelse för problemen med att genomföra robusta studier på den begränsade patientpopulationen med beta-talassemi och anser att företaget trots osäkerheten i livskvalitets- och följsamhetsdata uppfyllt uppföljningsvillkoret.

Kostnaden per QALY vid behandling av beta-talassemi patienter med Exjade jämfört med Desferal blir med de nya livskvalitets- och följsamhetsdata som inkommit samt med företagets prissänkning på 7,5 procent cirka 800 000 kronor.

En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland. TLV anser att en kostnad per QALY på cirka 800 000 kronor för behandling med Exjade jämfört med Desferal är godtagbar. Detta med anledning av svårighetsgraden för tillståndet kroniskt ökad järninlagring som patienten drabbas av om följsamheten till jämförelsealternativet Desferal är dålig och den inverkan den långdragna behandlingen med subkutan pump kan förväntas ha på patienternas vardag.

Mot denna bakgrund finner TLV att företaget uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes för Exjade vid subventionsbeslutet, dnr 1368/2006.

TLV bedömer mot bakgrund av den prissänkningen som är genomförd att det i dagsläget inte finns någon anledning att ompröva subventionsstatus för Exjade.

2986/2009

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, överläkaren Stefan Back. Föredragande har varit medicinska utredaren Susanne Johansson. I handläggningen har även hälsoekonomen Gustav Lanne och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Stefan Lundgren

Susanne Johansson