

Datum
2012-06-05Vår beteckning
2732/2011**FÖRETAG**Shire HGT AB
Svärdvägen 11D
182 33 Danderyd**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Shire HGT AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Firazyr (dnr 2733/2009).

TLV bedömer att Firazyrs subventionsstatus bör omprövas.

UTREDNING I ÄRENDET

Firazyr är godkänt för behandling av akuta anfall av Hereditärt angioödem (HAE). HAE är en sällsynt, ärftlig sjukdom som visar sig som anfall av smärtsamma svullnader i huden och mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna och i sällsynta fall i hjärnvävnaden. Obehandlade varar anfallen 2-5 dagar. Firazyr innehåller ikatibant, en antagonist mot bradykinin 2-receptorn, och injiceras subkutant.

För närvarande finns ingen botande behandling för HAE, men det finns flera olika preparat inom läkemedelsförmånerna som är godkända för behandling av akuta anfall:

- Firazyr (ikatibant) - bradykininreceptorblockerare
- Berinert (humant C1-INH) - ersättningsbehandling
- Ruconest (rekombinant C1-INH) - ersättningsbehandling

I alla produkternas subventionsbeslut framgår att de endast visats vara kostnadseffektiva för behandling av svårare/kraftigare anfall av svullnader i buk, strupe eller ansikte.

I samband med subventionsbeslutet för Firazyr bedömde TLV av behandling av svåra anfall vid HAE med Firazyr förefaller ge liknande klinisk nytta till ett liknande pris i jämförelse med det relevanta jämförelsealternativet Berinert. Läkemedlets subvention begränsades till ”akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem”.

Hur väl begränsningen skulle fungera i klinisk praxis framstod dock som osäkert. Företaget ålades därför att redovisa för TLV hur Firazyr används inom läkemedelsförmånerna.

Underlaget skulle särskilt belysa:

- För vilka typer av anfall Firazyr använts
- Antalet patienter som fått behandling med Firazyr
- Hur mycket läkemedel varje patient använt

De två senare uppföljningspunkterna rörande användning av läkemedlet skulle också jämföras med de antaganden som gjordes i den modell för budgetpåverkan som företaget inkluderade i subventionsansökan för Firazyr.

Företagets rapport

Företaget inkom inom utsatt tid med en uppföljningsrapport som inkluderade följande:

- En enkätundersökning riktad till patienter som behandlades med Firazyr
- En analys av utdrag från läkemedelsregistret

Enkätstudien

En enkät med frågor rörande användning av Firazyr och symtom av attacker vid HAE skickades till patienter som stod på behandling med Firazyr i maj 2011. Förskrivare av Firazyr som var kända av företaget kontaktades och kontakt med patient togs sedan av förskrivaren. Etiskt godkännande fanns för enkätstudien.

Enkäten skickades ut till 20 patienter och nio svarade till och med den 18/11 2011. Uppgifter om personnummer kön, ålder eller bostadsort samlades inte in. Företaget framhåller att på grund av den höga nivån av identitetsskydd av inkluderade patienter så kan ingen bortfallsanalys göras.

Baserat på de svar som inkom framgick att [--] procent ([--]) av de attacker som rapporterades ha behandlats med Firazyr yttrade sig genom svullnader i mage/tarm eller i strupen/tungan/luftvägarna. [--] av de övriga anfällen angavs vara lokaliserade i ansiktet. Patienternas bedömning av svårighetsgraden av de attacker som behandlades med Firazyr varierade. Ett relativt stort antal av patienterna (cirka [--]) angav att svårighetsgraden var hög. Svar som angavs i enskilda fall var att man använt Firazyr innan man visste om attacken skulle bli lätt eller svår, att man använt Firazyr som räddningsmedicinering om Berinert inte gett tillräcklig effekt eller att man använt Firazyr vid mildare attacker.

Företagets slutsats av enkätstudiens resultat är att patienterna ofta använder Firazyr enligt TLVs subventionsbegränsning. Företaget framhåller att enligt behandlingsriktlinjer¹ bör attacker som är lokaliserade till huvud eller halsområdet alltid behandlas med läkemedel, det vill säga innan de blir allvarliga.

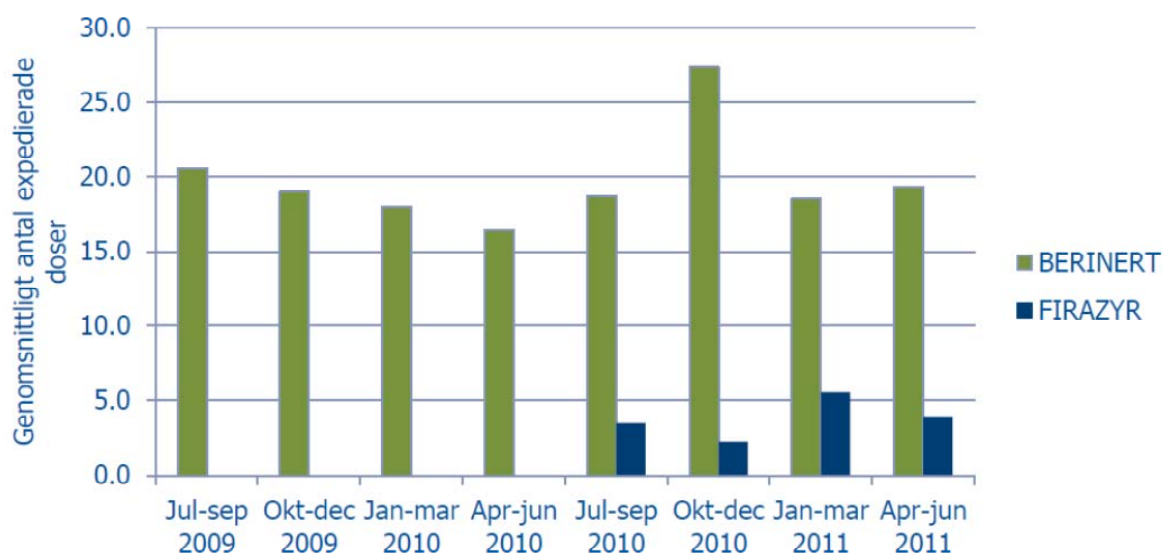
Analys av data från läkemedelsregistret

Företaget hämtade ut data från läkemedelsregistret för alla expeditioner av Firazyr för tiden juni 2009 till juni 2011. För att få en bild av hur konsumtionen av Berinert tidigare skett för dessa patienter hämtades också alla expeditioner av Berinert under perioden juni 2008 till juni 2011 för gruppen ut. Etiskt godkännande fanns för registerstudien.

Företaget analyserade det genomsnittliga antalet expedierade doser per patient och kvartal av läkemedlen under tidsperioden. Analysen är baserad på faktiska expeditioner och i de fall patienten inte hämtat ut läkemedel ett kvartal räknas inte det med i medelvärde. Företaget konstaterar att mängden expedierat läkemedel per individ varit relativt konstant under tidsperioden (se Figur 1).

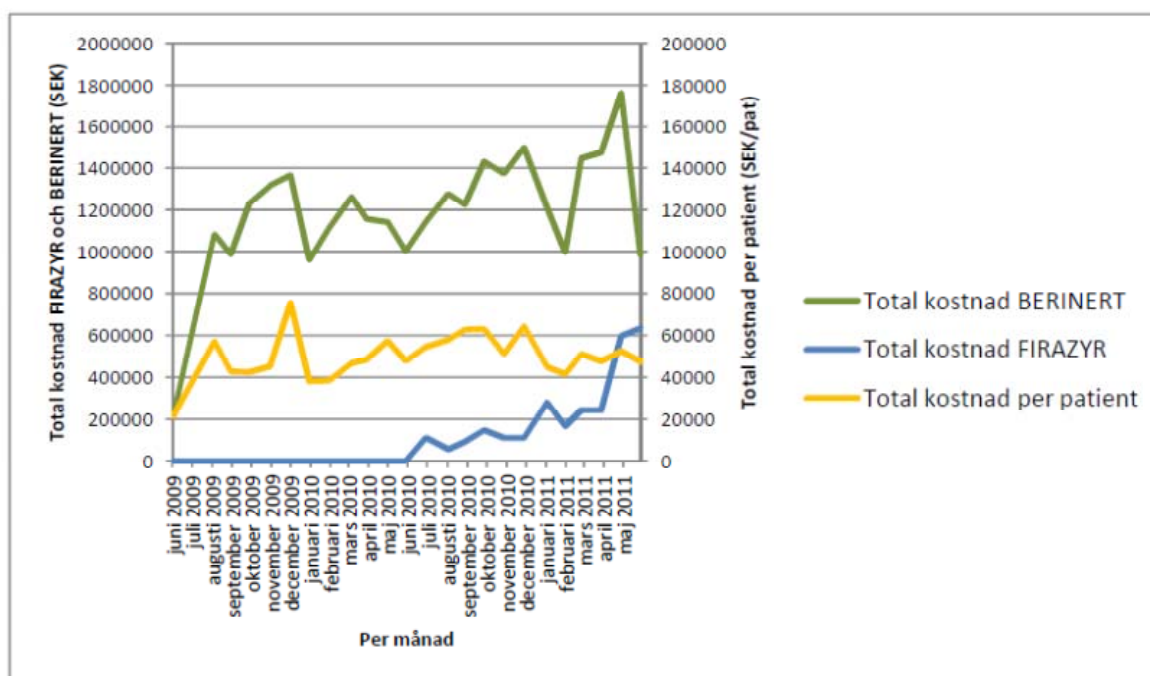
¹ Bork,K., Siedlecki,K., Bosch,S., Schopf,R.E., Kreuz,W., 2000. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc. 75, 349-354.

2732/2011



Figur 1 Genomsnittligt antal expedierade doser per patient och kvartal av Firazyr och Berinert mellan juli 2009 och juni 2011

Företaget analyserar också kostnaderna för Berinert och Firazyr för alla patienter som fått läkemedlen expedierade på recept. De totala kostnaderna har ökat. Utslaget på enskilda expeditioner per månad bedömer företaget att kostnaderna är relativt konstanta (se Figur 2).



Figur 2 Total kostnad för Berinert och Firazyr per månad och total kostnad per patient (expedition) per månad från 1/7 2009 till 30/6 2011

Företaget analyserar också tiden mellan expeditioner av Berinert eller Firazyr före och efter introduktionen av Firazyr. I analysen inkluderades alla de patienter som hämtat ut samma läkemedel mer än en gång före (10 patienter) och efter (14 patienter) introduktionen av Firazyr.

Uttagsintervallen för Berinert var i medel 40 dagar innan Firazyr subventionerades och 65 efter (se Tabell 1). Medianvärdet var liknande före och efter. Medelintervallet för Firazyr var 43 dagar.

	Berinert pre Firazyr	Berinert post Firazyr	Firazyr
Minimum (dagar)	11,5	0,0	0,0
Maximum (dagar)	80,3	257,0	120,0
Median (dagar)	33,4	33,2	43,0
Medelvärde (dagar)	40,4	64,8	43,3

Tabell 1 Uttagsintervall mellan expeditioner av Berinert före och efter introduktionen av Firazyr för de patienter som någon gång expedierades Firazyr samt uttagsintervall för Firazyr.

Företaget framhåller att skillnaden i uttagsintervall för Berinert kan indikera att patienterna använder mindre mängd av läkemedlet efter att Firazyr introducerades.

TLVs utredning

Enkätstudien

Den enkätstudie företaget genomfört syftade framförallt till att svara på vilken typ av anfall patienterna använder Firazyr för. Antalet individer som kan ge underlag till en sådan undersökning var från början begränsad till 20 personer. I november förra året hade 9 av dessa svarat med ett ifyllt frågeformulär. Täckningsgraden är således 45 procent vilket är en begränsning, särskilt då ingen bortfallsanalys har kunnat göras.

Givet det höga bortfallet i studien är det svårt att dra några tydliga slutsatser från den förutom den beskrivande grundinformationen om i vilka olika situationer Firazyr används i praktiken: enligt begränsningen, vid mildare anfall, innan anfallet blivit allvarligt och som räddningsmedicinering efter Berinert.

Uppföljning av budgetpåverkan

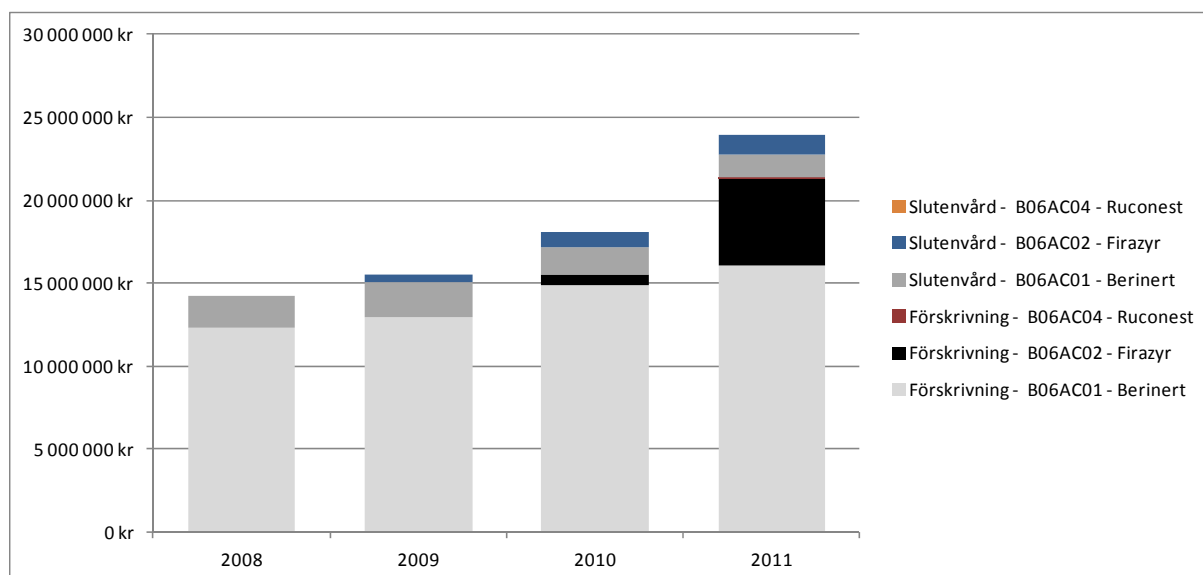
Företagets uttag av data från läkemedelsregistret möjliggör olika typer av analyser. De rapporter som efterfrågades i uppföljningsvillkoren (antal patienter, genomsnittlig användning) besvaras.

Den analys företaget presenterar där kostnaderna för produkterna delas upp i månader och antal expeditioner per månad blir delvis missvisande eftersom en individ kan öka antalet expeditioner utan att det påverkar kostnadsberäkningen så länge expeditioner inte sker samma månad (se Figur 2).

Beräkningen av genomsnittlig användning av Firazyr försvåras dels av att läkemedlet är relativt nyintroducerat och dels att regelbundna uttag inte sker. I de fall uttag är mycket oregelbundna kan det bero på att patienten inte har särskilt frekventa/svåra anfall och därför sällan hämtar ut läkemedel, det kan också innebära att patienten erhåller behandling inom slutenvården.

Grundantagandena i den modell företaget inkom med i samband med subventionsbeslutet 2010 var att prevalensen av HAE är konstant och att antalet patienter därmed ökar enbart med befolkningstillväxten. [--]. I modellen antogs att Firazyr kommer att konkurrera med Berinert vilket förväntas leda till att inga ökningarna i kostnader uppstår.

Budgetpåverkansanalysen kan jämföras med hur försäljningen av läkemedlen utvecklats under de senaste åren (se Figur 3). Försäljningen av Berinert har fortsatt öka samtidigt som användningen av Firazyr ökat kraftigt. En andel av Firazyrs användning sker också inom slutenvården, och är då delvis för akut behandling av andra typer av ödem.



Figur 3 Försäljningsutveckling (AUP) för läkemedel som ofta används vid HAE uppdelat på förskrivning och slutenvård.

Den ökande kostnaden för Berinert som expedierats på apotek trots introduktionen av Firazyr tycks delvis kunna förklaras av en ökande mängd patienter som får behandling, vars antal har varit 52, 66, 61 respektive 68 under åren 2008 till 2011. Uppdelat på antalet patienter per år blir kostnaden för förskrivningen av Berinert drygt 200 000 kronor per patient och år. Användningen av Berinert per patient har således varit relativt stabil medan kostnaden för Firazyr ökat. Samtidigt så är det i stor utsträckning samma patienter som får de båda läkemedlen. Antagandet i budgetpåverkansmodellen att Firazyr skulle konkurrera med Berinert tycks således inte stämma.

För att också utvärdera hur väl budgetpåverkananalysen stämmer överens med verkligheten kan man undersöka hur enskilda patienters användning av läkemedlet Berinert förändrades då de förskrevs Firazyr. En sådan analys försvåras av att ett flertal patienter hämtar ut läkemedel sällan och oregelbundet. Man kan då välja att undersöka hur konsumtionen ser ut hos de patienter som hade regelbundna uttag av Berinert innan Firazyr lanserades.

Av de patienter som expedierats både Berinert och Firazyr under analysperioden analyseras de som stod för 70 procent av de totala kostnaderna för Berinert i den aktuella patientgruppen och som således hade frekventa uttag av Berinert. Dessa individers läkemedelsanvändning har stor påverkan i budgetmodellen och en eventuell förändring blir tydligare på grund av frekventare expeditioner. Konsumtionen av Berinert hos dessa patienter har inte förändrats märkbart efter att de börjat behandlas med Firazyr inom förmånen.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning.

Firazyr inkluderades i förmånerna baserat på en direkt prisjämförelse med Berinert. För att en sådan prisjämförelse ska vara korrekt krävs att läkemedlen används för liknande typer av anfall och ger en liknande effekt.

Företaget har via en enkätundersökning redovisat att Firazyr framförallt används vid svårare typer av anfall i mage, ansikte och andningsorgan. Undersökningen ger värdefull information om hur vissa patienter använder Firazyr. Den har dock en relativt låg täckningsgrad, vilket är vanligt med den typen av studier. Därför kan inte enkätundersökningen ligga till grund för en bedömning att Firazyr används inom högkostnadsskyddet på det sätt som antogs vid ansökan.

Försäljningsdata visar att Firazyr i många fall inte har konkurrerat med Berinert, trots att läkemedlen använts av samma patienter. Det vill säga, en ökad användning av Firazyr har inte lett till en minskad användning av Berinert. Någon sådan konkurrens kan heller inte ses när individer med stor konsumtion av Berinert studeras.

2732/2011

Detta tyder på att Firazyr och Berinert inte används till liknande typer av anfall och att det antagande som gjordes i ansökan för Firazyr inte stämmer. Det kan bero på att Firazyr eller Berinert inte används på det sätt som tidigare antagits. Sammantaget bör läkemedlet Firazyrs subvention därför omprövas.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektören Mats Bojestig, t.f. landstingsdirektören Gunnar Persson, vice förbundsordföranden David Magnusson och docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit uppföljningskoordinatör Love Linnér. I handläggningen har även deltagit medicinska utredaren Maria Johansson.

Catarina Andersson Forsman

Love Linnér