

Datum
2016-05-27Vår beteckning
4087/2015**SÖKANDE**GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUTTandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Nucala, *pulver till injektionsvätska, lösning*, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

GlaxoSmithKline AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Nucala	Pulver till injektionsvätska, lösning	100 mg	1 st	176663	11440,00

UTREDNING I ÄRENDET

Nucala har indikation som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma hos vuxna. Astma kan delas in i olika fenotyper beroende på patientgruppens demografiska, kliniska och/eller patofysiologiska kännetecken. Bestämning av den eosinofila fenotypen baseras på antalet eosinofila celler i blodet. Svår refraktär eosinofil astma innebär att patienten har astma med dokumenterad eosinofil karaktär och behandling med höga doser inhalationssteroider samt ytterligare underhållsbehandling(ar) och trots detta har kvarvarande symtom.

Företaget ansöker om en begränsad subvention för Nucala till de svårast sjuka, vilket enligt deras uppskattning är några få procent av alla patienter som beräknas omfattas av Nucalas indikation. Den studerade populationen, och därmed indikationen, innefattar patienter med svår refraktär eosinofil astma som trots standardbehandling har minst 150 eosinofiler/ μ l perifert blod vid behandlingsstart eller har haft minst 300 eosinofiler/ μ l uppmätt någon gång det senaste året. Patienterna ska dessutom ha en kvarstående luftvägsobstruktion ($FEV_1 \leq 80$ % av förväntat) och ha haft minst två svåra exacerbationer under de senaste tolv månaderna. Standardbehandlingen ska minst inkludera högdosbehandling med inhalerade kortikosteroider (ICS) samt ytterligare underhållsbehandling(ar), motsvarande steg 4 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa¹. Dessutom står vissa patienter även på behandling med perorala kortikosteroider (OCS).

Nucala innehåller substansen mepolizumab. Mepolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot humant interleukin-5 (IL-5). IL-5 spelar en viktig roll för eosinofilers tillväxt och differentiering, rekrytering, aktivering och överlevnad. Mepolizumab hämmar IL-5-signalering vilket minskar produktion och överlevnad av eosinofiler. Eosinofiler är en sorts vita blodkroppar som är involverade i den kroniska luftvägsinflammationen vid astma.

Svår refraktär eosinofil astma är en kronisk sjukdom och Nucala är avsett för långtidsbehandling. Nucala ges som en injektion subkutant (under huden) av hälso- och sjukvårdspersonal. Rekommenderad dos för vuxna är en injektion á 100 mg var fjärde vecka.

Priset för Nucala är 11 715,05 kronor (AUP) var fjärde vecka. Detta motsvarar cirka 152 000 kronor per patient och år.

¹ Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation vid astma (2015, 16-04-28) Tillgänglig: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Astma/>

Nucala som tilläggsbehandling har i kliniska studier visats minska antalet exacerbationer och öka livskvaliteten jämfört med ingen ytterligare tilläggsbehandling. Nucas effekt på lungfunktion och astmasymtom är dock mer osäker. I studierna inkluderades patienter som hade minst 150 eosinofiler/ μ l perifert blod vid behandlingsstart alternativt 300 eosinofiler/ μ l uppmätt någon gång året innan behandlingsstart. Dessutom hade de kvarstående luftvägsobstruktion ($FEV_1 \leq 80$ % av förväntat) samt hade haft minst två exacerbationer föregående år som krävt antingen behandling med OCS i minst tre dagar och/eller akutbesök eller sjukhusinläggning. Om patienten redan stod på behandling med OCS var kravet att OCS-dosen behövdes fördubblas i minst tre dagar.

Jämförelsealternativet till Nucala är enligt företaget antingen Xolair eller ingen ytterligare behandling beroende på patientpopulation.

Företaget har gjort en kostnadsminimeringsanalys mot Xolair för patientpopulationen som har eosinofil astma med en allergisk komponent. Xolair är indicerat som tilläggsbehandling vid svår allergisk astma. Anledningen till att en kostnadsminimeringsanalys anses vara relevant analysverktyg är för att effekten antas jämförbar mellan Nucala och Xolair utifrån en indirekt jämförelse som företaget gjort.

I den återstående gruppen, som inte är lämpliga för behandling med Xolair, har företaget gjort en kostnadsnyttoanalys där företaget jämför kostnad och effekt för Nucala jämfört med ingen behandling. Här har företaget i sitt grundscenario undersökt en patientpopulation som står på standardbehandling med eller utan OCS. Standardbehandling motsvarar steg 4 i Läkemedelsverkets behandlingstrappa. Företaget modellerar med färre antal exacerbationer hos patienter som får Nucala jämfört med ingen behandling vilket resulterar i lägre sjukvårdskostnader och högre livskvalitet.

Företaget har även undersökt patienter med olika exacerbationshistorik och eosinofilantal som känslighetsanalyser. Patienter som är svårare sjuka, och därmed upplever fler exacerbationer och har fler eosinofila celler i blodet, har också en lägre kostnad per vunnet QALY.

TLV har bett företaget modellera med OCS som jämförelsealternativ och bryta ut patientpopulationen i företagets grundscenario till olika subgrupper beroende på grundbehandling, där en subgrupp står på standardbehandling med OCS och en annan subgrupp står på standardbehandling utan OCS. För dessa subgrupper jämförs Nucala sedan med antingen ingen behandling eller OCS.

Företaget har på TLV:s begäran inkommit med analyser för patienter som står på standardbehandling med OCS jämfört med ingen behandling, samt analyser för patienter som står på standardbehandling utan OCS jämfört med ingen behandling. Det senare motsvarar analys för patienter då OCS är kontraindicerat. Företaget har dock inte inkommit med någon analys för patienter som står på standardbehandling utan OCS där tillägg av Nucala jämförs mot tillägg av OCS. Företaget anför endast att Nucala inte kan anses ha en rimlig kostnad i förhållande till dess nytta i den subgruppen.

TLV har haft överläggningar med såväl landstingen som företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att mer av vårdens resurser ska ges till de mest behövande, de med de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten även om detta får till konsekvens att alla inte kan få sina behov tillgodosedda. Hur stort behovet är beror bland annat av sjukdomens svårighetsgrad (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). En subvention av behandling med Nucala måste därmed vägas mot subvention av andra läkemedel mot sjukdomar med högre svårighetsgrad, exempelvis olika cancersjukdomar.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Nucala är Xolair för de patienter inom indikationen som även har en allergisk komponent. För övriga är jämförelsealternativen antingen OCS eller ingen ytterligare behandling. OCS är relevant jämförelsealternativ för patienter som ännu inte provat OCS och för vilka detta inte är en kontraindicerad behandling. Ingen ytterligare behandling är relevant jämförelsealternativ för patienter som redan står på standardbehandling med OCS, alternativt utan OCS då OCS är kontraindicerat.

TLV bedömer att svårighetsgraden av tillståndet kan variera från medelhög till hög. Svårighetsgraden kan av TLV bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen av svårighetsgrad är gjord på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

Hög kostnad per vunnet QALY givet svårighetsgraden och osäkerheten

Företaget har analyserat relationen mellan kostnad och effekt för olika patientgrupper inom den godkända indikationen.

I jämförelsen mot Xolair har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys där företaget gör bedömningen att Nucala har jämförbar effekt som Xolair samt är förenat med lägre kostnader. TLV bedömer att kostnaden för Nucala är högre än för Xolair, då TLV räknar på andra doser än företaget vid beräkning av kostnader. När de doser som anges i studierna som ligger till grund för effektjämförelsen används vid kostnadsberäkningen blir kostnaden för Nucala högre än för Xolair. Därmed kan kostnaden för Nucala inte anses rimlig i förhållande till den nytta läkemedlet medför.

I den återstående jämförelsen mot antingen ingen behandling eller OCS har företaget analyserat relationen mellan kostnad och effekt i en kostnadsnyttoanalys hos olika patientgrupper inom den godkända indikationen. Företaget har delat upp patientgrupperna efter eosinofilantal och exacerbationshistorik där fler exacerbationer och högre eosinofilantal innebär en lägre kostnad per vunnet QALY. Företaget har också efter TLV:s begäran delat upp patientgrupperna i subgrupper som antingen står på standardbehandling med OCS eller standardbehandling utan OCS. Dessa subgrupper jämförs sedan med antingen ingen ytterligare behandling eller OCS. Av de analyserade patientgrupperna är kostnaden per vunnet QALY lägst för den patientgrupp som står på standardbehandling med OCS (eller utan OCS då OCS är kontraindicerat) och som haft minst fyra exacerbationer föregående år och har minst 300 eosinofila celler i blodet vid behandlingsstart. Samtidigt bedöms osäkerheterna vara störst för denna patientgrupp och vid hög osäkerhet bör även betalningsviljan vara lägre.

TLV:s bedömning är att kostnaden per vunnet QALY för denna patientgrupp skulle kunna ligga på mellan 520 000 kronor till strax under en miljon kronor. Osäkerheterna i resultaten är stora och beror främst på tre faktorer. 1) Det saknas långtidsdata som sträcker sig längre än ett år för behandling av ett kroniskt tillstånd. Företaget har emellertid anfört resultat från en opublicerad förlängningsstudie på ettårsuppföljningsdata där Nucala tycks ha en kvarvarande effekt. TLV antar ett intervall på konstant effekt på mellan ett år och fem år där längre varaktighet i effekt innebär en lägre kostnad per vunnet QALY. 2) Modellen är känslig för effektparametern astmarelaterad död. I den studie som företaget bifogat i sin ansökan anges en 30 dagars mortalitetsrisk på 0,8 procent.² Siffran är hämtad från studieperioden 2008-2011 där det också framgår att mortalitetsrisken avtar över tid. Under studieperioden 1996-1999 var siffran exempelvis 2,4 procent. Detta beror bland annat på bättre grundbehandling av astma idag och TLV anser därför att det rimligtvis skulle kunna vara lägre siffror idag än vad som angivits i studien. TLV bedömer således att siffran likaväl skulle kunna vara lägre än 0,8 procent och antar därmed ett intervall på mellan 0,8 och 0,4 procent. En lägre siffra innebär en högre kostnad per vunnet QALY. 3) Den relevanta patientgruppen är beräknad på ett litet patientantal vilket innebär att generaliserbarheten i studieresultaten är liten.

²Strid JM, Gammelager H, Johansen MB, Tønnesen E, Christiansen CF. Hospitalization rate and 30-day mortality among patients with status asthmaticus in Denmark: a 16-year nationwide population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2013 Sep 5;5:345-55.

Hos övriga patientgrupper med lägre eosinofilantal och färre exacerbationer är kostnaden per vunnet QALY högre, och skulle kunna ligga på mellan [REDACTED] kronor med samma antaganden om intervall för behandlingens längd och astmarelaterad död som ovan.

Företaget har valt att inte komma in med hälsoekonomiska analyser som jämför tillägg av Nucala med tillägg av OCS för patienter som enbart står på standardbehandling utan OCS. TLV kan därför inte göra en bedömning om kostnaderna i denna subgrupp står i rimlig relation till dess nytta eller inte.

Mot bakgrund av osäkerheterna ovan bedömer TLV att kostnaden för Nucala inte står i rimlig relation till dess nytta på gruppnivå för någon av dessa patientgrupper. Kostnaderna per vunnet QALY är för hög givet svårighetsgraden och osäkerheterna i de hälsoekonomiska beräkningarna.

Produktbaserat system där bedömning görs på gruppnivå

Av 15 § förmånslagen framgår att ett läkemedel ska subventioneras om kostnaderna framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Det svenska läkemedelsförmånssystemet är huvudsak produktbaserat. Det innebär att en produkt ska subventioneras om den bedöms som kostnadseffektiv för all sin användning. Eftersom förmånssystemet utgår ifrån ett produktbaserat förmånssystem måste bedömningar göras på gruppnivå.

TLV har dock, om det finns särskilda skäl, möjlighet enligt 11 § förmånslagen att besluta om begränsad subvention till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. I förarbetena till lagen anges som exempel att en avgränsning kan göras till en viss patientgrupp eller till ett visst användningsområde om det till exempel föreligger stora skillnader i kostnadseffektiviteten mellan olika användningsområden (prop. 2001/02:63 s. 37ff). En förutsättning för en sådan begränsning är att den kan utformas så att den får genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv med hänsyn tagen till svårighetsgraden.

Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade i RÅ 2008 ref. 85 att för att det ska finnas skäl att avvika från huvudregeln och bevilja begränsad subvention krävs att en sådan begränsning inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Endast om en begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att besluta om begränsad subvention. Efterlevnaden av en begränsning behöver också kunna följas upp för att säkerställa att begränsningen är ändamålsenlig.

TLV bedömer att begränsad subvention inte är ändamålsenlig för Nucala

Patientgruppen som omfattas av Nucalas godkända indikation är relativt stor. Företaget har anfört att antalet förväntade patienter på behandling med Nucala vid fullskalig försäljning är några få procent av alla patienter inom den godkända indikationen. Denna uppskattning är dock inte förenlig med antalet patienter i gruppen som företaget anser att Nucala bör subventioneras för. Företagets beräknade antal patienter ligger i linje med antalet patienter inom Nucalas indikation som har haft minst fyra svåra exacerbationer, har minst 300 eosinofila celler vid behandlingsstart och står på grundbehandling med OCS. Subventioneras Nucala dessutom för patienter för vilka OCS är kontraindicerat är det totala patientantalet

större. Enligt företagets beräkningar, som visar antalet patienter som uppfyller kriterierna för exacerbationshistorik och eosinofilantal, kan den siffran uppgå till nära en fjärdedel av patientantalet inom godkänd indikation. Nucala är en relativt kostsam behandling. Detta gör att antal patienter har stor budgetpåverkan och således medföljande risk att annan angelägen vård undanträngs.

För att en begränsad subvention ska anses ändamålsenlig ska begränsningen kunna följas upp och få genomslag i klinisk vardag. De subgrupper av patienter företaget anser bör subventioneras går i dagsläget inte att följas upp via befintligt kvalitetsregister - Luftvägsregistret (under uppbyggnad och låg täckningsgrad). Förutom att patienterna inte kan följas upp finns en risk att en begränsad subvention till små patientgrupper där flera kriterier måste vara uppfyllda för subvention inte skulle följas i klinisk praxis. Därför bedömer TLV att begränsad subvention till ett fåtal patienter inom den godkända indikationen inte kan anses vara ändamålsenlig. TLV har gjort liknande bedömningar i exempelvis dnr 218/2007 (Rasilez), jfr även med Förvaltningsrättens i Stockholm dom den 18 januari 2010 (mål nr 9541-08). Förvaltningsrätten fann att företaget inte visat att Rasilez, för den patientgrupp som ansökan avser, är mer effektiv i sin verkningsmekanism än ARB-läkemedel. TLV bedömde vidare i dnr 1735/2015 (Repatha) att förutom att patienterna inte kan följas upp är risken stor att en begränsning av subventionen till små patientgrupper där flera kriterier måste vara uppfyllda för subvention inte skulle följas i klinisk praxis.

TLV anser därför att det inte är lämpligt med en begränsning av subventionen för Nucala.

Sammanvägning av beslutsprinciperna

TLV:s beslutsfattande utgår från en sammanvägning av de tre principerna: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen. Kostnadseffektivitetsprincipen står således aldrig ensam utan vägs alltid samman med människovärdeprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Avseende kostnadseffektivitetsprincipen bedömer TLV att det finns osäkerheter som gör att kostnaden per vunnet QALY är oklar. Kostnaden per vunnet QALY skulle kunna ligga på mellan 520 000 kronor till strax under en miljon kronor beroende på vilka antaganden om behandlingslängd och astmarelaterad död som görs. Relationen mellan kostnader och effekt är därför inte rimlig i förhållande till svårighetsgraden. Dessutom tillkommer osäkerheter i hur många patienter en eventuell begränsad subvention skulle omfatta som i sin tur påverkar risken för stor budgetpåverkan och undanträngningseffekter för annan angelägen hälso- och sjukvård. Detta tillsammans med osäkerheter om hur väl en snäv begränsning skulle följas i klinisk praxis och att det idag saknas möjlighet till uppföljning av en eventuell begränsning gör att TLV bedömer att risken är stor att syftet med förmånssystemet motverkas.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Nucala ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och hälso- och sjukvårdsdirektören Barbro Naroskyin. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Laila Sjöström. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Katarina Ericson och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Laila Sjöström

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.