

Datum
2016-10-03**Vår beteckning**
1132/2016**SÖKANDE**Otsuka Pharma Scandinavia AB
Birger Jarlsgatan 27
111 45 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUTTandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Jinarc, *tablett*, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Otsuka Pharma Scandinavia AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och argumenterar för en subvention med begränsning till en särskilt patientgrupp samt att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Jinarc	Tablett	90 mg + 30 mg	56 tablett(er)	069019	[—]
Jinarc	Tablett	45 mg + 15 mg	56 tablett(er)	582720	[—]
Jinarc	Tablett	60 mg + 30 mg	56 tablett(er)	111615	[—]

UTREDNING I ÄRENDET

Autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD), även kallat cystnjudar, är en ärftlig kronisk sjukdom. I takt med att cystorna växer i antal och storlek förstörs den friska vävnaden och njurfunktionen försämras. Sjukdomen delas in i fem olika CKD-stadier (Chronic Kidney Disease). Vilket stadie en patient befinner sig i beror på njurens glomerulära filtrationshastighet, GFR. Ett sätt att kliniskt få fram ett estimerat värde på GFR (eGFR) är att mäta mängden kreatinin i blodet, antingen som serum-kreatinin (s-kreatinin) eller plasma-kreatinin (p-kreatinin). Njurfunktionen kan därefter estimeras utifrån uppmätt kreatininvärde med olika formler, till exempel CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology).

CKD-stadium 5 motsvarar terminal njursvikt och inträffar i genomsnitt vid 40 till 55 års ålder. Vid terminal njursvikt är patienten i behov av dialys eller transplantation för att överleva. Sjukdomen förväntas leda till en förkortad livslängd.

Jinarc (tolvaptan) är det första läkemedlet som bromsar progress av cystbildning och njurinsufficiens hos vuxna med ADPKD. Behandling initieras i CKD-stadium 1-3, till patienter med evidens för snabbt progredierande sjukdom. Eftersom patienter endast behandlas symtomatiskt idag menar företaget att det mest relevanta jämförelsealternativet är ingen behandling.

Jinarc administreras två gånger dagligen i tablettform. Ansökt pris för Jinarc är [—] kronor per dag (AUP), vilket motsvarar en årskostnad på [—] kronor.

Läkemedlets effekt och säkerhet har studerats i den pivotala studien TEMPO 3:4. I studien rekryterades endast patienter som befann sig i CKD-stadium 1-3, vilket är i linje med godkänd indikation för läkemedlet. Det primära effektmåttet i studien var förändring av njurvolymen mätt som TKV. Ett av de sekundära effektmåtten var estimerad förändring i njurfunktion (eGFR) uppmätt genom s-kreatininvärdet i blodet. Enligt EMA:s bedömning föreligger en korrelation mellan njurens volym (TKV) och dess funktion. Resultatet från studien visade statistiskt signifikanta resultat för både TKV och eGFR. I en post hoc-analys indelat på respektive CKD-stadium var det sekundära effektmåttet inte statistiskt signifikant för patienter som befann sig i CKD-stadium 1.

I den hälsoekonomiska modellen används det sekundära effektmåttet eGFR från TEMPO 3:4. Företaget har valt att skatta GFR genom CKD-EPI. I företagets grundscenario analyseras

kostnadseffektiviteten för Jinarc vid insättning i CKD-stadium 2-3. Företaget antar en dynamisk behandlingseffekt, vilket innebär att effekten antas öka när patienterna progredierar i sjukdomen. I modellen tillskrivs patienterna den observerade effekten i respektive CKD-stadium från post hoc-analysen, vilken är [—] procent i CKD 2 och [—] procent i CKD 3. Eftersom inga patienter i CKD-stadium 4 inkluderades i studien är effekten i detta stadiet okänd och företaget antar därför samma effekt som i CKD 3.

I företagets grundscenario blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 540 000 kronor med indirekta kostnader (720 000 kronor utan indirekta kostnader) för Jinarc vid insättning i CKD-stadium 2-3. Företaget framhäver vikten av att TLV beaktar de samhällsekonomiska vinster som behandling med Jinarc skulle medföra eftersom patienter i arbetsför ålder skulle kunna arbeta i högre utsträckning. Därför menar företaget att de hälsoekonomiska beräkningarna med indirekta kostnader ska ligga till grund för TLV:s bedömning av Jinarcs kostnadseffektivitet.

Landstingen har inte överlagt med 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 värden 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 värden 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.).

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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 Jinarc är en tilläggsbehandling som inte ska ersätta nuvarande behandling som är bästa möjliga omvårdnad. Det mest relevanta jämförelsealternativet är därmed ingen behandling.

TLV bedömer att svårighetsgraden för sjukdomstillståndet är hög.

TEMPO 3:4 studien som ligger till grund för läkemedlets godkännande pågick under tre år. Det saknas långtidsstudier som visar att effekten av Jinarc kvarstår över tid och att tiden till dialys förskjuts. I studien rekryterades inga patienter som befann sig i CKD-stadium 4, det vill säga svårare sjuka, eller som var äldre än 50 år. Effekten hos dessa patienter är därmed okänd. Av utredningsprotokollet från EMA framgår att det finns en korrelation mellan minskad njurvolym och patientens njurfunktion. Företaget har i sin ansökan även redovisat interimresultat från den pågående uppföljningsstudien TEMPO 4:4 [_____]. TLV bedömer i dagsläget att det är sannolikt att njurfunktionen förbättras med minskad njurvolym och att effekten sannolikt kvarstår över tid. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den kliniska effekten samt den hälsoekonomiska analysen är hög.

I TLV:s analyser antas en statisk behandlingseffekt som innebär att patienterna tillskrivs en genomsnittlig effekt utifrån den observerade effekten i CKD-stadium 1-3. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för hela indikationen (CKD-stadium 1-3) är cirka 1,1 miljoner kronor utan indirekta kostnader. TLV bedömer att kostnaden är hög givet svårighetsgraden för tillståndet och osäkerheten avseende effekt. Vid hög osäkerhet bör betalningsviljan vara lägre. TLV bedömer därför att Jinarc inte kan beviljas generell subvention till ansökt pris.

Efter denna bedömning har TLV utrett en möjlig subventionsbegränsning till patienter som befinner sig i CKD-stadium 2-3. För den här patientgruppen fördröjer Jinarc tiden till terminal njursvikt med [—] år och tiden till död med [—] år jämfört med ingen behandling. I TLV:s grundscenario blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 890 000 kronor utan indirekta kostnader (700 000 kronor med indirekta kostnader) för patienter som befinner sig i CKD-stadium 2-3.

TLV har med hänvisning till hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (520 000 kr till 1 miljon kr) och osäkerhet i de hälsoekonomiska bedömningarna avslagit subventionsansökan gällande läkemedlet Nucala, pulver till injektionslösning (dnr 4087/2015). TLV bedömde svårighetsgraden för tillståndet som omfattas av den godkända indikationen som medelhög till hög.

Om indirekta kostnader beaktas så innebär det att den ytterligare produktion, som en patientgrupp kan åstadkomma som ett resultat av behandlingen, påverkar vilket beslut som tas. Ett ökat produktionsvärde ses som en besparing i beräkningen och kostnaden för att tillhandahålla behandlingen framstår därför som lägre. Ett ökat produktionsvärde likställs krona för krona med den direkta utgiften landstingen har för behandlingen, även om det högre produktionsvärde inte utgör en besparing för dem. TLV anser att detta i många fall kan vara etiskt problematiskt eftersom patientgrupper som står långt från arbetsmarknaden inte kan tillgodoräkna sig några "besparingar" i form av högre produktionsvärde. Dessa grupper riskerar därför att få en mindre del av sjukvårdens resurser än andra grupper. Därför har TLV i beslutet för Jinarc valt att inte beakta produktionsvärde, så kallade indirekta kostnader.

Detta ska inte tolkas som TLV aldrig beaktar produktionsvärde då det kan finnas situationer när det är rimligt.

Vid en sammanvägd bedömning, och mot bakgrund av tidigare praxis, anser TLV att kostnaden för behandling med Jinarc utifrån det ansökta priset är alltför hög, både för hela indikationen och för en eventuell subventionsbegränsning till CKD-stadium 2-3.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Jinarc ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris. 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: Generaldirektören Stefan Lundgren, överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och f d läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit hälsoekonomen Ida Ahlberg. I handläggningen har även juristen Lisa Norberg deltagit.

Stefan Lundgren

Ida Ahlberg

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.