

SÖKANDE

Swedish Orphan Biovitrum AB
112 76 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Aloxi, kapsel ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Swedish Orphan Biovitrum AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Aloxi	Kapsel, mjuk	500 mikrogram	1 st	177320	651,00
Aloxi	Kapsel, mjuk	500 mikrogram	5 st	158992	3200,00

UTREDNING I ÄRENDET

Patienter som får kemoterapibehandling drabbas ofta av chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), vilket innebär illamående och kräkningar som uppkommer som en biverkan av behandlingen. CINV kan vara påfrestande för patienterna och i värsta fall leda till en sämre följsamhet till kemoterapibehandlingen. För att förebygga biverkningarna som leder till CINV används som standard en serotonin (5-HT₃)-receptorantagonist i kombination med en kortikosteroid.

Det finns idag tre substanser och ett sextiotal preparat inom förmånerna, som verkar som 5-HT₃-receptorantagonister. Substanserna är ondansetron, granisetron och tropisetron. 5-HT₃-receptorantagonisterna finns som injektionsvätskor, tabletter, kapslar, oral lösning och munsönderfallande tabletter.

Aloxi, kapsel, innehåller 5-HT₃-receptorantagonisten palonosetron och används för behandling av CINV. Till skillnad från övriga 5-HT₃-receptorantagonister har palonosetron en betydligt längre halveringstid och behöver därför bara doseras en gång i samband med kemoterapi. Palonosetron i kombination med en kortikosteroid rekommenderas av tre internationella guidelines vid behandling av måttligt emetogen kemoterapi.^{1 2 3} Inom förmånerna ingår ondansetron, som har samma verkningsmekanism som palonosetron. Både halveringstid och dosering skiljer sig emellertid åt jämfört med palonosetron. Företaget har jämfört behandling med Aloxi med behandling med ondansetron, både med avseende på effekt och i sin hälsoekonomiska analys.

Aloxi, kapsel, har i en doseringsstudie⁴ visats vara minst lika effektiv som intravenöst palonosetron med avseende på fullständig respons vilket innebär andelen patienter som inte kräks eller tar ytterligare medicin under det första dygnet (det vill säga under den akuta fasen) efter kemoterapi. Det visades också att en större andel av patienterna som hade fått tillägg av dexametason under den första dagen uppnådde fullständig respons under den akuta fasen. I en

¹ <http://jco.ascopubs.org/content/29/31/4189.full.pdf+html>

² http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v232.full.pdf+html

³ <http://www.medicine.wisc.edu/~williams/antiemesis.pdf>

⁴ Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, Rubenstein E, Voisin D, Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial, SCC 2013May;21(5):1453-60

non-inferioritystudie⁵ har intravenöst palonosetron visats vara minst lika effektivt som intravenöst ondansetron med avseende på fullständig respons under de första 24 timmarna efter kemoterapi. En statistiskt signifikant högre andel patienter uppnådde dock fullständig respons med intravenöst palonosetron. Företaget har därför, genom en indirekt jämförelse, antagit att Aloxi, kapsel, är mer effektivt än ondansetron.

Resultaten från studien där intravenöst palonosetron jämförs med intravenöst ondansetron ligger till grund för företagets beräkningar av livskvalitet i det hälsoekonomiska underlaget. Företaget antar att skillnader i risk för en emetisk episod bidrar till skillnader i vunna QALYs mellan en behandling med palonosetron och ondansetron.

I företagets hälsoekonomiska analys antas att kostnaderna för tilläggsbehandling och kompletterande läkemedel är densamma för både behandling med palonosetron och behandling med ondansetron. Eftersom första dosen av ondansetron antas ges intravenöst tillkommer då även kostnader för administrering. Utifrån företagets antagande om att fler patienter upplever en fullständig respons av palonosetron än av ondansetron, menar företaget att produktionsbortfallet blir större vid användning av ondansetron.

Företaget räknar även på kostnaden per emetisk episod, vilket innefattar eventuella återbesök till mottagning, sjukhusinläggningar samt tilläggsbehandling med andra läkemedel. För att räkna ut kostnaden per emetisk episod, har företaget viktat priset per händelse med andelen som drabbas. Datan kommer från en studie av Ihbe-Heffinger et al.⁶ som är gjord på 6 cancercentra i Tyskland.

Företagets resultat i den hälsoekonomiska analysen bygger på exakta läkemedelskostnader (exklusive kassation) och på att kostnaden för emetisk episod är större för behandling med ondansetron jämfört med behandling med palonosetron samt att andelen patienter som uppnår fullständig respons är större för palonosetronbehandlade patienter jämfört med ondansetronbehandlade patienter. Detta resulterar i en ICER på ca 165 000 kronor, baserad på den inkrementella kostnaden 207 kronor, samt en inkrementell effekt på ca 0,00126.

Vid ett antagande om likvärdig effekt mellan palonosetron och ondansetron påverkas livskvalitetsvikterna i den hälsoekonomiska analysen. Detta leder till en jämförelse mellan palonosetron och ondansetron där kostnaden för emetisk episod samt produktionsbortfall är densamma. Endast direkta läkemedelskostnader och administrationskostnader är då relevanta, vilket resulterar i en högre kostnad per behandlingsomgång för Aloxi, kapsel.

⁵ Gralla R, Lichinister M, Van der Vegt S, Sleebom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Apro M, Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron, *Ann Oncol*. 2003 Oct;14(10):1570-7

⁶ Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, Deuson R, Thödtmann J, Lordick F, The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):526-36.

TLV har haft överläggning med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att 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. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: **människovärdesprincipen** – att vården ska respektera alla människors lika värde, **behovs- och solidaritetsprincipen** – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt **kostnadseffektivitetsprincipen** – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Aloxi, kapsel används till vuxna för profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer hos vuxna. Standardbehandling för att förebygga CINV är en serotoninreceptorantagonist (5-HT₃-antagonist) i kombination med en kortikosteroid.

Det finns idag flera olika alternativ, både substanser och beredningsformer inom förmånerna för behandling av CINV. Intravenöst palonosetron ingår inte i förmånerna. Bland 5-HT₃-receptorantagonisterna är ondansetron det alternativ inom förmånssystemet som ger lägst kostnad per behandling. TLV bedömer, i likhet med företaget, att ondansetron utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Aloxi, kapsel. Enligt produktresumén sker doseringen av ondansetron två till tre eller fyra gånger per dygn och så gott som alltid i kombination med en kortikosteroid.

Effektjämförelsen mellan Aloxi och ondansetron bygger på en indirekt jämförelse. Indirekta jämförelser har generellt ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. I de kliniska studier som ligger till grund för ansökan har doseringen av jämförelsealternativet ondansetron

2394/2013

inte gjorts på ett sätt som stämmer överens med doseringen enligt svensk klinisk praxis. I studien injicerades 32 mg (enligt produktresumén max 16 mg) ondansetron en gång innan kemoterapi. Upprepad dosering gjordes inte. I studien gjordes inte heller något tillägg av kortikosteroider, vilket försvårar tolkningen av resultaten för den fördröjda illamåendefasen.

European Medicines Agency (EMA) skriver i utredningsrapporten att för jämförelsestudien mellan intravenöst palonosetron och intravenöst ondansetron har den dosering som använts för ondansetron varit otillräcklig och inte i linje med rekommendationer. EMA tar även upp att tillägg av kortikosteroider inte använts i studien.

TLV har under handläggningens gång varit i kontakt med en expert som styrker behandlingsregimen ifråga om doseringen av ondansetron. Tillfrågad expert anger vidare att maxdosen per dygn av intravenös ondansetron är 16 mg. Dessutom sker behandlingen av ondansetron så gott som alltid tillsammans med kortikosteroiden betametason.

TLV bedömer mot bakgrund av ovanstående att företaget inte med tillräcklig tillförlitlighet visat att hur behandling med Aloxi, kapsel effektmässigt förhåller sig till det relevanta jämförelsealternativet ondansetron. Då det saknas studiedata där både dosering och doseringsstrategi skett i enlighet med etablerad behandlingspraxis kan inte några konklusiva slutsatser dras rörande patientnyttan och kostnader som påverkas av livskvaliteten. Det går därför inte utifrån det underlag TLV haft att ta ställning till att avgöra huruvida Aloxi, kapsel är ett kostnadseffektivt alternativ till nuvarande pris.

Kravet på kostnadseffektivitet i relation till både människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen förändrar inte denna bedömning. Den grupp patienter som behandlas för CINV är visserligen i grunden oftast svårt sjuka och förekomsten av CINV i samband med kemoterapi påverkar livskvaliteten för de drabbade patienterna negativt. Inom förmånssystemet finns emellertid redan ett brett sortiment av behandlingsalternativ i olika beredningsformer, vilket medför att patienterna inte kommer att stå utan fullgod behandling.

Vid en sammanvägd bedömning utifrån människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och de övriga kriterier som uppställs i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. finner TLV således att kriterierna för kunna bevilja generell subvention för Aloxi, kapsel till nuvarande pris inte är uppfyllda.

Läkemedelsförmånerna är i princip ett produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett 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. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet, kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

Företaget har inte inkommit med något underlag, varken rörande patientgrupp eller klinisk effekt, som grund för en begränsad subvention. TLV kan därför inte heller vid en sammantagen bedömning bevilja begränsad subvention för Aloxi, kapsel.

2394/2013

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget inte har visat att kostnaden för Aloxi, kapsel är rimlig ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson och Docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Lampa. I handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Lena Telerud deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa