

Datum
2014-05-08**Vår beteckning**
3235/2013**SÖKANDE**Genzyme AB
Box 14142
167 14 Bromma**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

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

ANSÖKAN

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

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) |
|----------|----------------------|--------|----------------|---------|-----------|
| AUBAGIO® | Filmdragerad tablett | 14 mg | 28 tablett(er) | 061112 | 8726,00 |
| AUBAGIO® | Filmdragerad tablett | 14 mg | 84 tablett(er) | 142480 | 26178,00 |

UTREDNING I ÄRENDET

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom där kroppens immunceller reagerar mot myelinet som ligger lindrat runt nervtrådarna i centrala nervsystemet. Den inflammation som uppstår när immunförsvaret angriper vävnaden kan leda till ärrbildning, som får till följd att nervsignaler inte kan överföras som vanligt mellan hjärnan och resten av kroppen.

I Sverige är ungefär 17 500 personer drabbade av MS och sjukdomen är efter trauma den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsförlust hos unga vuxna. De flesta insjuknar vanligtvis mellan 20-40 års ålder och kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män.

MS delas in i olika undergrupper beroende på hur sjukdomsförloppet fortskrider:

- Skovvis förlöpande MS (RRMS): Symtomen kommer i skov, det vill säga patienten har omväxlande symtomrika och symtomfattiga perioder. Denna form av MS, så kallad RRMS ("relapsing-remitting MS"), drabbar 80 procent av alla med MS.
- Sekundärprogressiv MS (SPMS): Hos flertalet patienter med skovvis förlöpande MS sker efter en tid en gradvis försämring. Sjukdomen är då inne i en sekundär progressiv fas.
- Primärprogressiv MS: Ungefär 15 till 20 procent av dem som får MS har inte skov. Istället ökar symtomen och funktionsnedsättningen kontinuerligt. Denna typ av MS är idag svår att behandla.

Skov utgörs av nya eller förvärrade symtom som varar i minst 1–2 dygn. Vanligtvis pågår de under dagar till veckor för att övergå i perioder med relativ symtomfrihet under månader till år (remission). Skoven kan antingen helt gå över eller lämna kvarstående symtom.

Vid akuta funktionsnedsättande skov som t.ex. nedsättning av gångförmågan ges steroider i högdosbehandling. Vid behandling av skovvis förlöpande MS används immunomodulerade läkemedel för att bromsa sjukdomsförloppet. För närvarande finns fem läkemedel i första linjens behandling och tre i andra linjens behandling.

Aubagio innehåller den aktiva substansen teriflunomid. Teriflunomid är ett immunomodulerande medel med antiinflammatoriska egenskaper som selektivt och reversibelt hämmar det mitokondriella enzymet dihydroorotatdehydrogenas (DHODH), som behövs vid bildande av pyrimidin. Detta medför att tillväxten av celler som delar sig och som är beroende av de novo-syntes av pyrimidin minskar. Den exakta mekanismen genom vilken teriflunomid utövar sin terapeutiska effekt vid MS är inte helt klarlagd, men en viktig faktor som spelar in är ett minskat antal lymfocyter.

Aubagio är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med skovvis fortlöpande MS (RRMS). Den rekommenderade dosen är en tablett dagligen. Innan behandlingen påbörjas ska blodtryck, levervärden samt fullständig blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar samt trombocyträkning utvärderas.

Företaget har valt Avonex som det mest relevanta jämförelsealternativet baserat på intervjuer med svenska kliniska experter och senaste försäljningsdata, vilket visat att Avonex är det mest använda läkemedlet i Sverige som första linjens behandling av RRMS.

Effekten av Aubagio har studerats i två snarlika fas III, randomiserade, dubbelblindade studier (TEMSo och TOWER) där Aubagio jämfördes med placebo och en fas III, randomiserad, singelblindad studie (TENERE) där Aubagio jämfördes med Rebif.

TEMSo och TOWERs primära effektmått var årlig återfallsfrekvens och studiens viktigaste sekundära effektmått var konstaterad ökad funktionsnedsättning (SAD¹) under minst 12 veckor. Resultaten från TEMSo och TENERE var snarlika både i primära och sekundära effektmått (se tabell 2). Aubagio reducerade signifikant den årliga skovfrekvensen med 32 respektive 36 % i dessa studier. Andelen patienter som hade 3 månader progression av funktionsnedsättning var lägre hos de patienter som hade fått Aubagio. Hasardkvoten var runt 0,70 i båda studierna. Andelen som hade 6 månaders progression av funktionsnedsättning var också lägre hos de patienter som hade fått Aubagio. Dessa resultat nådde inte statistisk signifikans till skillnad från 3månadersmätningarna.

EMA bedömer i ”Assessment report” att effektstorleken hos Aubagio från de placebokontrollerade studierna är jämförbar med den effektstorlek som har setts i tidigare MS studier med interferon beta och Copaxone (ungefär 30% riskreduktion).

I TENERE har Aubagios effekt jämförts med effekten av subkutant Rebif (med den rekommenderade dosen 44 µg tre gånger i veckan) hos 324 randomiserade patienter i en studie med en behandlingstid på minst 48 veckor (högst 114 veckor). Inklusionskriterierna var desamma som i TOWER studien. Det primära effektmåttet var risken för misslyckande (bekräftat skov eller permanent utsättande av behandlingen, det som inträffade först).

¹ SAD (Sustained Accumulation of Disability) \geq 3 månader definierades som en ökning med minst 1 poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS) om EDSS-poängen vid start var \geq 1,0 (1,5 poängs ökning för patienter med en EDSS vid start på 0) och som kvarstod i 3 månader.

Aubagio var inte överlägset Rebif med avseende på det primära effektmåttet. Den uppskattade procentandelen patienter med behandlingsmisslyckande vid 96 veckor var 37,8% respektive 42,3 %. Det påträffades inte någon signifikant skillnad mellan tiden för behandlingsmisslyckande mellan Aubagio och Rebif. Designen av studien var en ”superiority” studie och någon analys för att påvisa likvärdighet mellan dessa två läkemedel gjordes inte.

Årlig skovfrekvens (ARR) var också ett sekundärt effektmått i TENERE. Det var ingen skillnad i justerad ARR mellan Aubagio och Rebif (0,26 mot 0,22, $p=0,6$). Relativa risken för att få ett skov var högre i gruppen som fick Aubagio jämfört med Rebif, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant.

I den nöjsamhetstudie som gjordes i samband med TENERE-studien fick patienterna svara på frågeformulär enligt TSQM för att jämföra de fyra parametrarna ”Effektivitet”, ”Biverkning”, ”Bekvämlighet” och ”Total nöjsamhet” hos antingen Aubagio respektive Rebif. Parametrarna ”Biverkning”, ”Bekvämlighet” och ”Total nöjsamhet” visade en signifikant högre poäng för patienter som fick Aubagio jämfört med de patienter som fick Rebif. Ifråga om parametern ”effektivitet” påfanns inte någon signifikant skillnad mellan Aubagio och Rebif.

Poolade säkerhetsdata från de placebokontrollerade studierna (fas II och fas III) inkluderade 1265 patienter som var behandlade upp till två år. De vanligaste biverkningarna som rapporterats med Aubagio mot placebo är diarré (17.3% mot 8.3%); alopecia(håravfall) (14.7% mot 4.3%); illamående (14.2% mot 6.9%); förhöjda leverenzymvärden(14.0% mot 7.1%); influensaliknande symtom (11.8% mot 9.3%), övre luftvägsinfektion (10.8% mot 9.0%); paraesthesi (onormala förmånelser som myrkrypningar), (10.6% mot 7.8%) och urinvägsinfektion (10.6% mot 9.5%).

Förhöjda leverenzymvärden (ALT) har observerats. Nivån av ALT ökade till 3 gånger över normal referensnivå hos 50% patienterna som fick Aubagio och hos 30 % av dem som fick placebo. ALT mellan 3 och 5 gånger över normal referensnivå rapporterades hos 3,9% i Aubagiogruppen och hos 3,6% i placebogruppen. Enligt produktresumén rekommenderas att leverenzymvärdena utvärderas innan behandling inleds och sedan varannan vecka i de första sex månaderna och sedan var åttonde vecka eller vid symptom.

I TENERE studien som jämförde Aubagio och Rebif så var andelen patienter som fick biverkningar i samma nivå för de två behandlingarna (96% för Rebif och 93% för Aubagio). Även andelen patienter med allvarliga biverkningar var i samma nivå (6.9% för Rebif mot 5.5% för Aubagio).

Biverkningar som inträffade mer frekvent hos Rebifgruppen jämfört med Aubagiogruppen var influensaliknade symtom (54 % mot 2%) ökade ALT-nivåer (31% mot 10%) och huvudvärk (26 % mot 16%). De biverkningar som var mer frekventa hos Aubagiogruppen än hos Rebifgruppen var diarré (21% mot 8%) alopeci(håravfall) (20% mot 1%).

Företaget har i en indirekt nätverksanalys (mixed treatment comparison, MTC) jämfört effekten av Aubagio även med andra sjukdomsmodifierande läkemedel vid behandling av skovvis förlöpande MS via placebo som jämförelse.

Av totalt 52 identifierade artiklar inkluderades 30 randomiserade kontrollerade kliniska studier i huvudanalysen. Studier påbörjade under eller efter år 2000 och som endast inkluderade patienter med åtminstone 80% skovvis förlöpande MS (80 % RRMS) ingår i huvudanalysen. Studierna rapporterade resultat efter 6 till 36 månaders behandling.

Utfallsmått som analyserades var årlig skovfrekvens, oddskvot för att förbli skovfri, riskkvot för tre månaders SAD, riskkvot för 6 månaders SAD, oddskvot för avslutande av behandling och oddskvot för avslutande av behandling p.g.a. biverkningar. I den hälsoekonomiska modellen användes parametrarna årlig skovfrekvens, 3 månaders SAD och behandlingsavbrott.

Företaget har efter TLVs begäran att inkomma med en indirekt analys med bara Aubagio och Extavia redovisat en närmare detaljförklaring av resultaten från MTC. Enligt företaget visar resultatet av analysen att båda behandlingarna har effekt jämfört med placebo med avseende på skov och Aubagio har även en effekt gällande sjukdomsprogression, mätt som funktionsnedsättning. Vidare anger företaget att punktskattningen för Aubagio tyder på en bättre effekt jämfört med Extavia. Dessutom anser företaget att patienter behandlade med Extavia har en lägre risk för behandlingavbrott, vilket kan förklaras av att färre alternativ för behandling av MS var tillgängliga vid tidpunkten för studier med Extavia. Siffrorna är inte statistiskt signifikanta.

Hadjigeorgiou et al² har publicerat en nätverksanalys för läkemedel som används vid RRMS. Analysen inkluderade 48 artiklar som involverade 20455 patienter. Effektmåtten som undersöktes var patienter utan återfall, patienter med sjukdomsprogression och patienter med biverkningar. I jämförelse mot Extavia ter sig effektstorleken snarlik med mycket stora konfidensintervall.

Svenska MS-sällskapet anser i en bedömningsrapport³ att resultaten i studierna för att den sjukdomsmodifierande effekten under upp till två års behandling med Aubagio var jämförbar med dem som visats för betainterferon. Tolerabiliteten är bättre medan säkerhetsmonitoreringen kräver initialt frekventa tester (var 14:e dag) av leverenzymen som efter 6 månaders behandling kan glesas ut. Risken för allvarliga biverkningar förefaller vara låg.

² Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. J Clin Pharm Ther. 2013 Aug 20.

³ http://www.mssallskapet.se/Lakemedel_files/Aubagio20140318.pdf

Företaget har i den hälsoekonomiska delen modellerat sjukdomsförloppet genom en Markovmodell, vilken inkluderar kostnader och effekten av behandling med Aubagio i jämförelse mot Extavia. Modellens struktur är baserad på en etablerad MS-modell från School of Health and Related Research (ScHARR) och de primära utfallsmåtten för att utvärdera behandlingseffekt är sjukdomsprogression (mätt vid tre månader) samt skovfrekvens. Modellen följer patienter med RRMS som förflyttar sig mellan olika hälsostadier. Tillstånden är baserade på EDSS-stadier (Expanded Disability Status Scale), där skalan går från 0 (normal neurologisk funktion) till 10 (MS-relaterad död).

Förtagets resultat visar en inkrementell effekt som är bättre för Aubagio jämfört med Extavia samtidigt som den inkrementella kostnaden är lägre för Aubagio. Förtagets antagande leder till att Aubagio är kostnadsbesparande mot Extavia.

Enligt de kliniska studierna verkar Aubagio dessutom ha en fördel i biverkningsprofil jämfört med Extavia. Företaget har i sin modell tagit med de biverkningar som minst har en 4-procentig skillnad mellan aktiv behandling och placebo samt de biverkningar som har inkluderats i tidigare modeller. Efter en utvärdering av kliniska experter har företaget antagit att de aktuella biverkningarna inte är förknippade med några extra kostnader men att de bidrar med en livskvalitetssänkande effekt. Detta innebär att biverkningar endast påverkar effektposten i modellen, inte kostnadsposterna.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat ett yttrande till TLV.

TLV har haft överläggningar 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.

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.

Aubagio är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med skovvis fortlöpande multipel skleros (RRMS). Inom förmånssystemet finns idag flera alternativ för behandling av MS i första linjen. Aubagio är en av de första läkemedlen i tablettberedning för behandling av MS i första linjen.

TLV bedömer, till skillnad från företaget, att relevant jämförelsealternativ till Aubagio utgörs av behandling med Extavia, som är det billigaste läkemedlet i gruppen för behandling i första linjen.

Enligt TLV:s praxis för subvention av läkemedel brukar en jämförelse i regel göras mot det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inom förmånerna. För ett nytt läkemedel som har likvärdig effekt som tillgängliga läkemedel accepteras i regel samma kostnad som för det mest kostnadseffektiva läkemedlet.

Då det saknas jämförande studier har företaget i en indirekt nätverksanalys jämfört effekten mellan Aubagio och Extavia via placebo som jämförelse. Indirekta jämförelser har generellt ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer utifrån jämförelsen att effekten för behandling med Extavia ter sig snarlik effekten för behandling med Aubagio med mycket stora konfidensintervall. Utifrån bedömningen att Aubagio har likvärdig effekt med Extavia avseende att minska andelen skov hos RRMS-patienter förefaller det även rimligt att anta att parametrar som sjukdomsprogression och behandlingsavbrott inte heller skiljer sig åt mellan läkemedlen.

TLV bedömer att effekten av Aubagio är likvärdig jämfört med effekten hos interferonerna och anser därför att en kostnadsminimeringsanalys är mest lämplig. Detta innebär att effekten på sjukdomsprogression och frekvensen av skov är lika mellan Aubagio och Extavia. I denna analys inkluderas endast kostnader för läkemedel, administration och monitorering. Denna analys resulterar i en betydligt högre kostnad för Aubagio jämfört med Extavia.

Eftersom Aubagio är i tablettform kan detta ge en fördel i bland annat biverkningsprofil gentemot Extavia då man slipper de biverkningar, såsom influensa-liknande symtom, som är förknippade med injektionsbehandling med interferonerna.

TLV har i en alternativ analys, utifrån företagets modell, antagit likvärdig effekt i skovreducering och progrediering mellan behandlingarna men tillåtit för skillnader i livskvalitet till följd av olika biverkningsprofiler. Resultatet av denna analys ger en ICER på ca 14 miljoner kronor per QALY. Eftersom biverkningarna har bedömts, av företagets experter, inte tillföra några extra kostnader är skillnaden i pris inte motiverad utifrån de fördelar som finns i biverkningsprofilen.

TLV bedömer mot bakgrund av ovanstående att företaget inte med tillräcklig tillförlitlighet visat hur behandling med Aubagio effektmässigt förhåller sig till behandling med det relevanta jämförelsealternativet Extavia. De fördelar som företaget framfört i form av minskad risk för skov och förhindrad sjukdomsprogression anses enligt TLV således inte visade. Vid ett beaktade att biverkningsprofilen kan vara till fördel för Aubagio blir kostnaden

per QALY ca 14 miljoner kronor, vilket inte kan anses kostnadseffektivt. Beaktande av människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen i relation till kravet på kostnadseffektivitet förändrar inte dessa bedömningar.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det inte är visat att kostnaderna för Aubagio till nuvarande pris framstår som rimliga ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. 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. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinske utredaren Wing Cheng. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Wing Cheng