

SÖKANDE

BiogenIdec Sweden AB
Kanalvägen 12
194 61 Upplands Väsby

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Fampyra (depottabletter) ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Fampyra	Depottablett	10 mg	56 tablett(er)	536840	[-----]
Fampyra	Depottablett	10 mg	28 tablett(er)	438225	[-----]
Fampyra	Depottablett	10 mg	28 tablett(er)	056308	[-----]
Fampyra	Depottablett	10 mg	56 tablett(er)	086142	[-----]

UTREDNING I ÄRENDET

Multipel skleros (MS) är en autoimmun, neurologisk sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet. Kroppens immunceller reagerar mot myelin som ligger lindat runt nervtrådarna i centrala nervsystemet. Detta leder till inflammation och eventuell ärrbildning som får till följd att nervsignaler inte kan överföras som vanligt mellan hjärnan och resten av kroppen. Vilka symtom patienten får beror på var i nervsystemet inflammation uppträder.

Det finns ca 18 000 MS-sjuka i Sverige och cirka 500 personer insjuknar per år. Incidensen är cirka 5 fall/100 000 invånare. De flesta insjuknar i åldrarna mellan 20-40 och kvinnor drabbas mer än dubbelt så ofta som män. Det finns flera olika former av MS.

Fampyra (fampridin) är avsett att användas som en symptomatisk behandling, fristående eller tillsammans med sjukdomsmodifierande behandling. Indikationen för Fampyra är förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med MS med nedsatt gångförmåga (EDSS 4-7)¹.

Enligt produktresumén för Fampyra ska den inledande förskrivningen begränsas till två veckors behandling, varefter ett test för att utvärdera effekten ska utföras. Förskrivande läkare ska överväga att avbryta behandlingen för att åter bedöma effekten av Fampyra om en minskning av gångförmågan observeras.

Fampyra är det enda läkemedlet på marknaden som har indikationen förbättring av symtomet nedsatt gångförmåga. Aminopyridin APL (innehåller samma verksamma substans men i kortverkande form) används bland annat för att behandla MS men är inte ett registrerat läkemedel.

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet till Fampyra är ingen behandling.

Baserat på de tidigare pivotala studierna, och om 20 % ökning av gånghastighet används för att identifiera responders (det vill säga vilka patienter som svarar på behandlingen), så har Fampyra i studier visat effekt avseende förbättring av gånghastighet för ungefär en tredjedel

¹ Expanded Disability Status Scale (EDSS)¹ är en funktionsskala som används för att mäta MS sjukdomsgrad. Vid EDSS 4-7 blir förmågan att gå den viktigaste faktorn för EDSS-poängen.

av patienterna. Dessa patienter upplevde också att de hade bättre gångförmåga. En förlängningsfas av dessa studier visade att skillnaderna i gånghastighet mellan responders och icke responders verkar minska med tiden och att få patienter hade fortsatt nytta av läkemedlet efter cirka 4 års behandling. En senare studie visade signifikant förbättring av livskvalitet hos patienter som svarade på behandling med Fampyra.

Andra egenskaper av gångförmåga, förutom gånghastighet, har värderats i kortare kliniska studier men resultaten är hittills osäkra. Det finns också en osäkerhet gällande kriterier för när behandlingen ska avbrytas om en patient försämras.

En högre andel av milda och vanligen övergående neurologiska biverkningar observerades för patienter som behandlades med Fampyra jämfört med placebo. Läkemedlet är kontraindicerat vid tidigare eller nuvarande krampbenägenhet.

Den hälsoekonomiska analysen utgår ifrån en modell som följer patienternas progression i sjukdomen under deras livstid. Den studerade populationen har EDSS 4-7. Företaget antar att utvärderingsperioden är två veckor vilket överensstämmer med produktresumén. Företaget antar att behandling med Fampyra innebär ett ytterligare neurologbesök som uppkommer efter två veckors behandling. I övrigt räknar företaget inte med att Fampyra innebär ytterligare sjukvårdsbesök. Utifrån resultatet i de pivotala studierna och justerat för placeboarmen antas att 37,3 % svarar på behandlingen och fortsätter.

Övergångssannolikheter för hur patienter progredierar i modellen bygger på data där patienter behandlats med sjukdomsmodifierande läkemedel. Fampyra påverkar inte sjukdomsförloppet, men modellen skattar olika gånghastighet och därmed olika nyttovinster med Fampyra beroende på i vilket skede av sjukdomen patienten befinner sig (EDSS). Gånghastigheten vid baseline, och hur denna utvecklas med och utan Fampyra, har hämtats från poolade data från de pivotala studierna, men man har antagit att patienter med lägre EDSS går något snabbare än de i högre EDSS. För Fampyra har påverkan på gånghastighet skattats utifrån den genomsnittliga förbättring som kunde ses för responders.

Företaget antar att 2 % av patienterna var tredje månad (cykellängden i modellen) avslutar behandlingen på grund av biverkningar. Utifrån detta antagande återstår efter fyra år 41 % av de som initialt svarade på behandling med Fampyra. Eftersom uppföljningsstudierna visade att få patienter hade fortsatt nytta av läkemedlet efter fyra år har även beräkningar gjorts där avbrottsfrekvensen är betydligt högre efter två år så att endast 5 % kvarstår på behandling efter fyra år.

I avsaknad av data på hur förbättrad gångförmåga påverkar kostnader för MS-patienter i Sverige har företaget utgått från de kostnader som anges i studien av Berg et al². I studien från 2005 skickades ett frågeformulär ut till medlemmar i Neurologiskt handikappades riksförbund. Livskvalitetsdata fångades med formuläret EQ-5D och utifrån detta beräknades livskvalitetsindex utifrån algoritmen framtagen med hypotetisk värdering av olika

² Berg, J., G. Kobelt, et al., Costs and quality of life in Multiple Sclerosis. A cross-sectional study in Sweden. 2005.

1548/2014

livskvalitetstillstånd. Respondenten ombads svara på åtgång av olika resurser för en tidsperiod tillbaka. Längden på tidsperiod var olika beroende på vilken typ av resurs som efterfrågades. Man frågade även om anställningsstatus, deltidssjukskrivning och om personen hade behövt byta arbetsuppgifter. Utifrån den genomsnittliga hälsorelaterade livskvaliteten och kostnaderna för de fem aktuella EDSS-nivåerna i studien har företaget skattat ett samband mellan livskvalitet och kostnader. För att skatta hur dessa kostnader påverkades av Fampyra applicerade man den modellerade förbättringen i livskvalitet på detta samband.

Vid tillfället då ansökan inkom hade företaget antagit att Fampyra påverkar samtliga kostnader som Berg et al. skattat. Företaget har sedan inkommit med en ny skattning där endast kostnadsslagen service, anhörigvård och kort- och långtidsfrånvaro från arbete inkluderats. Företaget menar att Fampyras påverkan på dessa kostnader mer än kompenseras för kostnaden för behandling med Fampyra ([-----] per år). Antaganden om hur dessa kostnader påverkas är avgörande för skattningen av Fampyras kostnadseffektivitet.

Genom olika varianter på sådan regressionsanalys kan det konstateras att kostnadstypen service (personlig assistans, färdtjänst, annan hjälp i hemmet) står för tre fjärdedelar av den kostnadspåverkan företaget hävdar, och att service för EDSS 6,5 och 7 ensamt står för två tredjedelar. Detta beror på att kostnaderna för service är så mycket högre i den senare fasen av sjukdomen. Företaget har föreslagit att genomföra en uppföljningsstudie, som undersöker Fampyras påverkan på dessa kostnader.

För skattning av hur Fampyra påverkar livskvaliteten har man utgått från livskvalitetsdata (EQ-5D) från den öppna studien ENABLE, och länkat den livskvalitetsförbättring som sågs med motsvarande förbättring i gånghastighet. Därefter har man applicerat detta samband på data från de pivotala studierna för att kompensera för frånvaron av en placeboarm i ENABLE. Eftersom denna beräkning utgick ifrån uppmätt livskvalitet i en aktiv arm behövdes en justering göras för att spegla frånvaron av biverkningar i en icke-behandlad jämförelsepopulation. Företaget har därför utifrån publicerade studier beräknat livskvalitetsförlusten för de förekommande biverkningarna orkeslöshet, ont i ryggen, balansproblem, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, illamående och urinvägsinfektion. Utifrån denna modellering innebär behandling med Fampyra lägre kostnader och högre patientnytta (dominant) i jämförelse med att inte behandla med Fampyra. Om företagets skattning för påverkan på kostnader utifrån sjukvården utelämnas, och man antar att endast ett fåtal patienter kvarstår på behandling efter fyra år, skattas kostnaden per QALY till 1,2 miljoner kronor.

Ovanstående modellering av livskvaliteten låter sig inte göras med erfarenhetsbaserade nyttovikter eftersom det saknas motsvarande publicerade skattningar för biverkningarnas påverkan på livskvaliteten. I modelleringen krävs även en nyttovikt för en patient som inte alls kan genomföra ett gångtest, och en sådan erfarenhetsbaserad nyttovikt saknas.

I en alternativ modellering har företaget därför på ett mer direkt sätt utgått ifrån den uppmätta livskvaliteten i studien ENABLE för responders och icke-responders (och därmed inte skattat olika nyttoförbättring för olika EDSS). Man har dock även här gjort vissa beräkningar för att justera värden för frånvaron av en placeboarm i studien. Eftersom icke-responders inte

1548/2014

kvarstod på behandling med Fampyra fångar dessa värden ändå biverkningarnas påverkan på livskvaliteten. Även utifrån denna modellering innebär behandling med Fampyra lägre kostnader och högre patientnytta (dominant) i jämförelse med att inte behandla med Fampyra, när företaget skattar hur kostnader utanför sjukvården påverkas av behandlingen. Om företagets skattning för detta utelämnas, och man antar att endast ett fåtal patienter kvarstår på behandling efter fyra år, skattas kostnaden per QALY till 1,8 miljoner kronor utifrån erfarenhetsbaserade livskvalitetsvikter och 800 000 kronor utifrån hypotetiskt baserade livskvalitetsvikter.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande angående Fampyra.

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.

TLV gör följande bedömning.

Indikationen för Fampyra är förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med multipel skleros och nedsatt gångförmåga (EDSS 4-7), vilket är en hög svårighetsgrad av grundsjukdomen. Vid just dessa funktionsvärden på EDSS har gångförmågan störst tyngd i sammanvägningen av EDSS och det är förbättring av detta symptom som är avsikten vid behandling med Fampyra.

Därför bedömer TLV svårighetsgraden av sjukdomen som hög för de patienter som omfattas av den godkända indikationen för läkemedlet.

Fampyra är det enda godkända läkemedlet som behandlar symptomet nedsatt gångförmåga. Sjukdomsmodifierande behandling skulle i sig kunna förbättra gångförmåga, men Fampyra är avsett att användas som en symptomatisk behandling fristående eller tillsammans med sjukdomsmodifierande behandling varför detta inte är ett relevant jämförelsealternativ. Aminopyridin APL ingår i läkemedelsförmånerna sedan november 2013, men är inte ett registrerat läkemedel varför TLV väljer att inte jämföra med Aminopyridin APL.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är ingen behandling.

1548/2014

Fampyra visade i de pivotala kliniska studierna effekt avseende förbättring av gånghastighet hos ungefär en tredjedel av patienterna och denna förbättring värderades som kliniskt relevant. Dessa patienter upplevde också att de hade bättre gångförmåga. Resultat från studien ENABLE som hade en annan design och en annan definition av responders visade en signifikant förbättring i livskvalitet hos de patienter som svarade på behandlingen.

I förlängningsfasen efter de pivotala studierna föreföll effekten av läkemedlet på gånghastigheten ha upphört för de flesta patienter efter fyra år. TLV bedömer därför att det är troligt att endast ett fåtal patienter står kvar på behandling vid denna tidpunkt.

Några kortare studier antyder att Fampyra har fördelar jämfört med placebo avseende andra aspekter på gångförmåga än gånghastighet. Det råder dock fortfarande osäkerhet kring detta. Osäkerhet råder även rörande vilka kriterier som ska avgöra när behandlingen ska avbrytas om en patient försämras. Dessa osäkerheter kan komma att minska när resultaten från en planerad långtida effekt- och säkerhetsstudie är känt.

Data på livskvalitetsindex finns tillgängligt utifrån ENABLE-studien. Dessa är användbara men medför en större osäkerhet än om studien hade varit placebokontrollerad. Kombinationen av data från studier med olika studiedesign (och där responder definierats på olika sätt och vid olika tillfällen) som behöver göras för jämförelsen innebär en ökad osäkerhet och ökar komplexiteten i analysen. På grund av dessa omständigheter blir de hälsoekonomiska beräkningarna onödigt komplexa och behäftade med onödigt hög osäkerhet.

Det är troligt att Fampyras effekt på gångförmågan för vissa patienter kan innebära ett minskat behov av personlig assistans, anhörigvård eller att patienten i högre grad kan arbeta. Behovet av assistans och förmågan att arbeta beror dock även på andra symtom av MS (t.ex. cerebral påverkan, synstörningar, känselpåverkan, depression och inkontinens) där behandling med Fampyra inte är indicerat. Det är inte känt huruvida Fampyras förbättring av livskvaliteten innebär en proportionerlig påverkan på dessa kostnader och TLV bedömer att det troligen inte förhåller sig på det sättet.

Av avgörande betydelse för företagets skattning av kostnadsminskningar vid behandling, är att Fampyra påverkar kostnadslaget assistans för patienter med EDSS 6,5 och 7. Övriga kostnadsposter och EDSS har en mindre betydelse. Denna avgörande faktor är inte studerad.

Att modellera för att sjukdomsmodifierande läkemedel fördröjer tidpunkten för när dessa kostnader inträffar är relativt oproblematiskt. Vid symtomlindrande behandling är det dock mer oklart vad som händer i praktiken. Företagets skattade kostnadsminskningar inträffar i modellen direkt i samband med behandling med Fampyra. Det förefaller troligare att en effekt på dessa kostnader skulle ske med en fördröjning. Till exempel kanske kommunen inte skulle dra tillbaka assistans som den beviljat, men eventuellt skulle det ta längre tid för en patient att få utökad assistans om den på grund av läkemedlet klarar sig bättre än vad den annars hade gjort. Företaget har inte genom studier eller på annat sätt visat hur gångförmågan påverkar dessa kostnader, vilket innebär en mycket hög osäkerhet.

1548/2014

Företaget har antagit att Fampyra endast innebär en ytterligare kontakt i form av ett uppföljande läkarbesök hos neurolog efter insättning av läkemedlet. TLV ser det som troligt att behandling kommer att innebära fler vårdkontakter (till exempel med neurolog eller sjukgymnast) för uppföljning och ev. utsättning av läkemedlet än vad som har modellerats. Här sker alltså en viss underskattning av kostnaderna.

På grund av dessa omständigheter är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mycket svårskattad och osäker. Detta beror främst på att företaget inte visat i vilken utsträckning behandling med Fampyra kan minska kostnader utanför sjukvården. Det förefaller rimligt att kostnader för assistans med mera skulle kunna påverkas i någon utsträckning. Samtidigt är antalet uppföljande besök för Fampyra underskattat. Skattningen är också mycket känslig utifrån om EQ-5D-data värderats med hypotetiskt skattad algoritm eller erfarenhetsbaserad. TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger 1,2 miljoner kronor när hypotetisk värdering av EQ-5D-data används och 1,8 miljoner kronor när erfarenhetsbaserad värdering används. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår skulle dock kunna vara lägre. Detta är dock något som inte visats i ärendet.

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.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet.

Ett annat kriterium vid beslut om subvention är kostnadseffektivitetsprincipen. TLV finner att det är alltför oklart huruvida kostnaden för nyttan av behandling med Fampyra är rimlig.

TLV väger in behovs- och solidaritetsprincipen i sina beslut genom att acceptera högre nivåer för kostnad per QALY för sjukdomar med högre svårighetsgrad. Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen, anser TLV dock att företaget inte har visat att Fampyra till det ansökta priset uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. 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

1548/2014

överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för Läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson . Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson.

Catarina Andersson Forsman

Maria Storey