

**SÖKANDE**

 NYCOMED AB  
Box 27264  
102 53 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT**

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Preotact ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor från och med den 25 oktober 2006 till i tabellen angivna priser.

| Namn     | Form   | Styrka        | Förp                            | Varunr. | AIP<br>(SEK) | AUP<br>(SEK) |
|----------|--|---------------|---------------------------------|---------|--------------|--------------|
| Preotact | Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning | 100 mikrogram | Tvåkammarampull<br>2 x 14 doser | 050433  | 3 248,00     | 3 360,00     |
| Preotact | Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning | 100 mikrogram | Tvåkammarampull<br>6 x 14 doser | 050442  | 9 744,00     | 9 911,00     |

***Begränsningar***

Preotact ingår i läkemedelsförmånerna för som mest 18 månaders behandling och enbart vid behandling av begränsade grupper av kvinnor med postmenopausal osteoporos, det vill säga låg bentäthet som konstaterats vid mätning i ländrygg och/eller höft. Grupperna begränsas på följande sätt:

Preotact är subventionerat som förstahandbehandling endast för patienter som har T-score mindre än -3 och har haft upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur.

Preotact är subventionerat som andra- eller tredjehandsbehandling vid låg bentäthet med T-score mindre än -2,5 och då

- patienten haft minst en klinisk<sup>1</sup> kotfraktur och det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling (bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat), eller
- patienten drabbats av upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer under pågående behandling med bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat.

***Villkor***

Nycomed AB ska i all marknadsföring och annan information tydligt upplysa om att subvention endast gäller för ovanstående grupper.

<sup>1</sup> Med klinisk kotfraktur avses symptomgivande fraktur som verifierats med röntgen av ryggen. Röntgen behöver inte nödvändigtvis ske under pågående ryggsmärta, men ett rimligt orsakssamband mellan fraktur och smärta bör föreligga

**ANSÖKAN**

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

| Namn     | Form   | Styrka        | Förp                         | Varunr. | AIP (SEK) |
|----------|--|---------------|------------------------------|---------|-----------|
| Preotact | Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning | 100 mikrogram | Tvåkammarampull 2 x 14 doser | 050433  | 3248,00   |
| Preotact | Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning | 100 mikrogram | Tvåkammarampull 6 x 14 doser | 050442  | 9744,00   |

Företaget har ansökt om subvention för vissa patientgrupper enligt följande lydelse;

”Preotact ingår i läkemedelsförmånerna för som mest 18 månaders behandling och enbart vid behandling av begränsade grupper av kvinnor med postmenopausal osteoporos, det vill säga låg bentäthet som konstaterats vid mätning i ländrygg och/eller höft. Grupperna begränsas på följande sätt:

Preotact är subventionerat som andra- eller tredjehandsbehandling vid låg bentäthet med T-score mindre än -2,5 och då:

- patienten haft minst en klinisk kotfraktur och det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling (bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat) eller;
- patienten, under pågående behandling med bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat, drabbats av upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer.

Preotact är subventionerat som förstahandsbehandling endast för patienter som har T-score mindre än -3 och har haft upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur.”

**UTREDNING I ÄRENDET**

Preotact är godkänt för behandling av benskörhet hos kvinnor som passerat klimakteriet och har hög risk för frakturer. Benskörhet uppträder när det inte bildas tillräckligt med nytt ben som ersätter det som bryts ned på naturlig väg. Undan för undan blir skelettet tunt och skört och bryts lätt, framförallt i handleden, höften och ryggraden.

Det aktiva ämnet i Preotact är framställt med DNA-teknik och likvärdigt med kroppseget paratyroideahormon (PTH). PTH utsöndras av bisköldkörtlarna och har som viktigaste funktion att reglera kalciumnivåerna i kroppen. PTH tillfört i form av Preotact stimulerar benbildande celler vilket leder till ökad bentäthet.

Inom läkemedelsförmånerna finns sedan tidigare Forsteo, en annan PTH-behandling. Preotact innehåller PTH i fullängd (dvs. samtliga 84 aminosyror) medan Forsteo innehåller en del av hormonet (aminosyror 1-34).

Nycomed hävdar i sin ansökan att behandling med Preotact ger likvärdig klinisk effekt som Forsteo vid behandling av de patientgrupper som ansökan avser. Någon direkt jämförande klinisk studie mellan preparaten har dock inte gjorts.

För att styrka påståendet om likvärdig effekt hänvisar företaget därför till en indirekt jämförelse av resultaten från två centrala studier (TOP<sup>2</sup> och FPT<sup>3</sup>), där effekten av respektive PTH-behandling studerats mot placebo. Denna jämförelse visar bl.a. att Preotact 100 ug dagligen ger en relativ riskreduktion för nya kotfrakturer på 61 %. Motsvarande siffra för Forsteo 20 ug dagligen är 65 %. Jämförelsen försvåras dock av att studiepopulationerna skiljer sig åt vad gäller graden av benskörhet.

Vad gäller biverkningar var förhöjda kalciumnivåer, illamående och kräkningar vanligare bland de Preotactbehandlade patienterna i TOP-studien än bland de patienter som fick Forsteo i FPT-studien. Men nämnda besvär var även mer vanligt förekommande i TOP-studiens placebogrupp i än i FPT-studiens.

Företaget framhåller att de biverkningar som noterats vid behandling med Preotact har varit milda och att biverkningsmönstret liknar det som ses vid Forsteobehandling. Företaget påtar vidare att det i TOP-studien inkluderades ett antal patienter med abnormt stegrad kalciumhalt i blodet (hyperkalcemi), vars tillstånd förvärrades av PTH behandling. I en annan studie med Preotact, PaTH<sup>4</sup>, inkluderas enbart patienter med normalt serum kalcium. I PaTH-studien var frekvensen hyperkalcemi vid behandling med Preotact i nivå med den som förekom vid behandling med Forsteo i FPT-studien. Företaget framhåller också att förhöjda kalciumnivåer är en kontraindikation för att inleda behandling med Preotact såväl som med Forsteo.

Företaget har även inkommit med ett expertutlåtande skrivet av professor Östen Ljunggren. När det gäller jämförelsen mellan Preotact och Forsteo anger professor Ljunggren sammanfattningsvis följande:

- Verkningsmekanismen verkar likartad vilket antyder att PTH1-84 (Preotact) och PTH1-34 (Forsteo)delar en klasseffekt
- Skillnaden i absolut risk reduktion orsakas av en skillnad i frakturförekomsten mellan studiepopulationerna i TOP- och FPT-studierna. Jämförelser av effekt ska därför göras på basis av relativ risk reduktion.
- Minskningen av antalet nya kotfrakturer är av liknande storlek för Preotact (100 ug dagligen, RRR 61 %) och Forsteo (20 ug dagligen, RRR 65 %).
- Det finns ingen dokumentation vad gäller Preotact och minskande förekomst av "icke-kotfrakturer".
- Hyperkalcemi under behandling med Preotact 100 ug (26,8%) är ungefär lika vanligt förekommande som med Forsteo 40 ug (28 %), men mer vanligt förekommande än vid Forsteo 20 ug (11 %). Oavsett behandling var förekommande hyperkalcemi mild och reversibel.
- Det är i dagsläget inte möjligt att avgöra om skillnaderna i förekomst av "icke-kotfrakturer" och hyperkalcemi beror av substanserna i sig eller av skillnader i de studerade populationerna.

<sup>2</sup> Resultaten från TOP-studien är inte publicerade. Dock har företaget inkommit med en studierapport.

<sup>3</sup> Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2001; (344) 1434-41.

<sup>4</sup> Black et al. One Year of Alendronat after One Year of Parathyroid Hormone (1-84) for Osteoporosis. N Engl J Med 353;6, 2005. En studie av bentätthet hos osteoporospatienter som fick ett års Preotactbehandling följt av ett års behandling med alendronat.

Företaget påpekar vidare att resultaten från de direkt jämförande prekliniska studier som gjorts mellan Preotact och Forsteo entydigt visar att PTH(1-84)/Preotact och PTH(1-34)/Forsteo har jämförbar effekt.

I sin ansökan framhåller företaget också att det finns två praktiska fördelar med Preotact, som gör läkemedlet användarvänligt. Den ena är att Preotact är värmestabil. Läkemedlet klarar sig därför i rumstemperatur till skillnad från Forsteo som måste förvaras i kylskåp. Den andra att Preotacts injektionspenna är patientanpassad. Injektion utlöses genom att pennan trycks ihop med hela handen och inte bara med tumtryck som Forsteos injektionspenna. Detta är enligt företaget en fördel för den stora andel patienter som lider av ledbesvär och därmed har svårigheter att använda tummen.

Huruvida dessa praktiska fördelar är något patienten föredrar eller om det förbättrar följsamheten till behandling är inte studerat. Men enligt uppgift planerar företaget att genomföra en studie av patienters preferenser.

Läkemedelskostnaden för Preotact är 43 066 kronor per år. Till detta kommer 574,50 kronor för injektionspennan, som kan användas 18 månader. Detta sammantaget ger en kostnad på omkring 43 500 kronor per år.

Företaget har inte gjort någon beräkning av kostnadseffektiviteten av Preotact jämfört med Forsteo. Med likvärdig effekt, lägre kostnad och enklare hantering anser företaget att någon ytterligare hälsoekonomisk analys inte behövs.

Läkemedelsförmånsnämnden har inhämtat utlåtanden om huruvida Preotact och Forsteo kan anses ha likvärdig klinisk effekt från projektledare och överläkare Bo Freyschuss, SBU (Statens Beredning för medicinsk Utvärdering) samt från överläkare Maria Sääf vid kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

I sin sammanfattande bedömning anger Bo Freyschuss att:

- Verkningsmekanism, prekliniska data och bentäthetsdata talar för stor bioekvivalens mellan Preotact och Forsteo. Huruvida en komplett bioekvivalens föreligger (bortsett från en doskillnad pga. molekylvikt mm) är oklart.
- Behandling med Preotact 100 ug/dygn minskar incidensen av nya kotfrakturer i TOP. Huruvida denna effekt är ekvivalent med den man ser vid behandling med Forsteo 20 ug/dygn i FPT kan inte säkert bedömas eftersom skillnaderna i studiedesign mellan TOP och FPT är alltför stora.
- Incidensen av perifera frakturer var inte signifikant lägre i behandlingsgruppen i TOP, vilket den var i FPTs båda behandlingsarmar. Detta beror sannolikt på skillnader i studiepopulation och eventuellt behandlingsduration, men alternativt på en effektskillnad mellan preparaten.
- Vad gäller biverkningar förefaller profilen hos Preotact 100 ug ligga nära profilen hos den högre undersökta dosen Forsteo (40 ug) i FPT. Huruvida detta beror på olikheter i effekter av läkemedlen, deras dosering eller studiepopulationerna är oklart.

Maria Sääf anger i sitt yttrande bland annat att:

- Det med tillgängligt studieunderlag inte går att säkerställa om Preotact och teriparatid har likvärdig effekt på den samlade frakturrisken och likvärdig biverkningsrisk. Populationen i TOP-studien hade mindre svår osteoporos. Detta leder till att den absoluta frakturrisken-reduktionen blir mindre men den relativa riskreduktionen för kotfrakturer var av samma storleksordning. Man kan förmoda att det föreligger en gemensam klasseffekt men idag kan vi inte säkert säga att effekten är identisk.
- Den primära cellulära svaret på PTH-receptorn är rimligen likvärdigt eftersom PTH 1-34 har full biologisk ekvivalens med intakt PTH.

- Preotact har en användarfördel genom att preparatet inte behöver kylförvaras. Likaså är injektionspennan enklare att hantera även vid nedsatt handfunktion (även om preferensstudier ännu inte genomförts).
- När det gäller behandling med benformationsstimulerande preparat som PTH vore det mycket önskvärt om vi kunde följa upp den kliniska förskrivningen i preparatobundna nationella register (ungefär som GH-preparatregistren men de är hittills preparatbundna). Det vore önskvärt att preparattillverkarna bidrog ekonomiskt till sådan "postmarketing" registrering för långsiktig uppföljning av säkerhet och effekt i vanliga patientgrupper.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i samband med överläggning och i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Preotact ska ingå i läkemedelsförmånerna och anfört följande:

Preotact är tredjehandspreparat för behandling av osteoporos och i ansökan jämföras preparatet med Forsteo. Företaget har ansökt om samma begränsade subvention som idag gäller för Forsteo.

Den vetenskapliga dokumentation som används som underlag för ansökan om subvention är genomförd på en friskare population än den som ligger till grund för Forsteos godkännande. Studien som är underlag för ansökan är dessutom inte publicerad. För att visa jämförbar effekt med Forsteo har företaget gjort en subgruppsanalys på den icke-publicerade studien vilket vetenskapligt kan ifrågasättas.

Landstingens Läkemedelsförmånsgrupp anser att avsaknaden av dokumentation för den patientgrupp som förmånsansökan avser, är en stor svaghet. Den hälsoekonomisk bedömningen utgår från att den medicinska nyttan av Preotact inte signifikant avviker från nyttan av Forsteo. Då det ansökta priset för Preotact är 10 % lägre än för Forsteo, kan det, utifrån ovanstående ståndpunkt, finnas skäl att anta att Preotact är hälsoekonomiskt likvärdig eller något överlägsen Forsteo. På grund av svagheten i dokumentationen anser vi att Preotact bör beviljas omfattas av läkemedelsförmånen under en begränsad tid, under vilken företaget har möjlighet att öka kunskapen om preparatets effekt, risker och kostnadseffektivitet.

## 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Svårighetsgraden vid benskörhet varierar med sjukdomsbilden. Behandling av de svårare sjuka patienterna bedöms vara angelägen.

Läkemedelsförmånsnämnden har fastslagit att hälsoekonomiska utvärderingar ska baseras på jämförelser med de i Sverige mest relevanta behandlingarna, t.ex. de mest använda<sup>5</sup>. Av detta följer också att det finns situationer där någon annan behandling än den mest använda kan utgöra det mest relevanta alternativet.

Preotact är avsett för behandling av benskörhet. Inom läkemedelsförmånerna finns redan Forsteo. Forsteo utgör inte det mest använda läkemedlet för benskörhet, men har ansetts utgöra ett viktigt andra- eller tredjehands alternativ för patientgrupper med svårare sjukdom. Den aktiva substansen i såväl Preotact som jämförelsealternativet Forsteo är paratyoideahormon. Företaget har ansökt om att Preotact beviljas subvention med samma begränsningar som nämnden beviljat Forsteo. För den patientgruppen är Forsteo idag det enda behandlingsalternativet. Det är därför mest relevant att jämföra Preotact med Forsteo.

Preotact och Forsteo har samma verksamma hormon och verkningsmekanism. Detta, samt prekliniska- och bentäthetsdata, talar för att de båda läkemedlen har likvärdig klinisk effekt.

Jämförelsen av klinisk effekt försvåras dock av att det inte gjorts några direkt jämförande studier preparaten emellan. Den centrala effektstudie företaget gjort är inte adekvat för den population som företagets begränsade subventionsansökan avser. En jämförelse av tillgängliga data tyder på att den kliniska effekten av Preotact är samma som, eller marginellt sämre än, Forsteos. Preotacts biverkningsprofil kan också vara något sämre än Forsteos.

Ingen av de experter Läkemedelsförmånsnämnden anlitat har uttalat sig om huruvida det ena eller andra läkemedlet är bättre. Den expert företaget anlitat utgår dock ifrån att Preotact och Forsteo är kliniskt likvärdiga.

Behandlingkostnaden för Preotact är cirka 5 000 kronor lägre per år än för Forsteo. Det är också troligt att Preotact har vissa fördelar för användarna. Preparatet behöver inte kylförvaras och injektionspennan är enklare att hantera än den som används för Forsteo.

Sammanfattningsvis kan Läkemedelsförmånsnämnden i brist på närmare uppgifter inte utgå ifrån annat än att Preotact kan antas ha något sämre nettoeffekt än Forsteo. Men till Preotacts fördel talar en enklare hantering för patienten. Eftersom Preotact dessutom har ett lägre pris än Forsteo, bedömer Läkemedelsförmånsnämnden det sannolikt att Preotact är kostnadseffektivt jämfört med Forsteo.

Vid en sammantagen bedömning anser därför Läkemedelsförmånsnämnden att Preotact uppfyller förutsättningarna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.

---

<sup>5</sup> LFNAR 2003:2 punkt 3

Läkemedelsförmånsnämnden förutsätter att företaget medverkar till fortsatt insamlande av effekt- och säkerhetsdata i klinisk praxis och förväntar sig en redovisning av sådana data senast i samband med genomgången av läkemedlen mot benskörhet.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden 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 länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, docent Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Maria Fagerquist. I handläggningen har även som experter deltagit överläkare Maria Sääf och överläkare Bo Freyschuss.

Axel Edling

Maria Fagerquist