



SÖKANDE

SERONO NORDIC AB
Frösundaviks Allé 1
196 70 STOCKHOLM

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Raptiva ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor från och med den 31 mars 2007 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Raptiva®	Pulver och vätska till inj.vätska, lösning	100 mg/ml	Injektionsflaska och förfylld spruta 4 x (I+II)	020700	10 828,00	10 995,00

Begränsningar

Raptiva ingår i läkemedelsförmånerna endast för behandling av patienter med måttligt svår till svår kronisk plackpsoriasis där annan systemisk behandling (inklusive TNF- α hämmare) är olämplig.

Villkor

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.

ANSÖKAN

SERONO NORDIC AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)
Raptiva®	Pulver och vätska till inj.vätska, lösning	100 mg/ml	Injektionsflaska och förfylld spruta 4 x (I+II)	020700	10 828,00

BAKGRUND

I december 2004 fattade Läkemedelsförmånsnämnden beslut om att subventionera läkemedlet Raptiva. Raptiva är godkänt för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis som inte har svarat på, eller som har en kontraindikation eller är överkänsliga mot andra systemiska behandlingar inklusive ciklosporin, metotrexat och PUVA.

När beslutet om subvention fattades fanns stor osäkerhet kring bland annat de antaganden om nyttvinster företagets hälsoekonomiska modell vilade på. Trots detta ansåg Läkemedelsförmånsnämnden att Raptiva, använt enligt godkänd indikation, kunde vara ett tillskott i behandlingen av patienter med svår sjukdom. Subventionsbeslutet tidsbegränsades till den 1 mars 2007, eftersom nämnden ansåg det nödvändigt att läkemedlets effekt och säkerhet, påverkan på patientens livskvalitet liksom dess användning blev bättre belyst. Angiven tidsrymd bedömdes ge företaget tillräckligt med tid att få tillgång till sådan kunskap som behövdes för att göra en säkrare hälsoekonomisk bedömning.

Sedan nämndens beslut om tidsbegränsad subvention av Raptiva har två andra biologiska läkemedel, Remicade (influximab) och Enbrel (etanercept), godkänts för behandling av plackpsoriasis med liknande indikation som Raptivas. Remicade och Enbrel finns sedan tidigare inom läkemedelsförmånerna för andra indikationer. Raptiva har emellertid inte indikationen psoriasisartrit, vilket både Remicade och Enbrel har.

UTREDNING I ÄRENDET

Raptiva är avsett för behandling av plackpsoriasis, som är den vanligaste formen av psoriasis. Psoriasis är en kronisk, immunologisk sjukdom. Plackpsoriasis karakteriseras av kraftigt fjällande, väl avgränsade hudförändringar. Ledbesvär (psoriasisartrit) förekommer hos omkring en tredjedel av patienterna.

Sjukdomen går i skov och varierar i intensitet och utbredning mellan olika individer. Psoriasis kan klassificeras som mild, måttlig eller svår. Svår plackpsoriasis är socialt handikappande och sjukdomen har stor påverkan på patientens livskvalitet. Sjukhusvård kan bli aktuell flera gånger årligen. Psoriasispatienter har ökad förekomst av bland annat

övervikt, diabetes, hjärt-kärlsjukdom, depression och andra inflammatoriska sjukdomar som Crohn's sjukdom, ulcerös kolit och multipel skleros.

Enligt LäkeMedelsverkets behandlingsriktlinjer för psoriasis från 2006 ska valet av behandling för patienter med svår psoriasis individualiseras. Av riktlinjerna framkommer att det i de flesta fall är lämpligt att efter basbehandling först pröva ljusterapi. Om ljusterapi inte fungerar eller kan genomföras väljs systembehandling. Förstahandsvalet är då metotrexat. I andra hand väljs PUVA, ciklosporin och/eller acitretin. I tredje hand väljs de nyare, så kallade biologiska läkemedlen, Remicade, Enbrel och Raptiva.

Gemensamt för de biologiska läkemedlen är att de riktas mot specifika proteiner med funktioner i inflammationsprocessen. Den aktiva substansen i Raptiva är en antikropp som genom att binda till ett särskilt protein på vita blodkroppar (LF11a) kan hämma flera steg i aktiveringen av T-celler och därmed hämma den immunologiska reaktionen. Enbrel och Remicade har ett annat verkningssätt och fungerar genom att inaktivera tumörnekrotisk faktor alfa (TNF α) och därmed bromsa inflammationen.

Raptivas effekt på plackpsoriasis har undersökts i ett flertal placebokontrollerade studier. Det finns inga direkt jämförande studier mellan Raptiva och de andra biologiska läkemedlen, Remicade och Enbrel. Således är alla jämförelser av effekt dessa preparat emellan indirekta.

LäkeMedelsverket skriver i sina behandlingsriktlinjer att data från randomiserade placebokontrollerade prövningar visar att Remicade, Enbrel och Raptiva har gynnsamma effekter både på hudförändringar och livskvalitet vid behandling av måttlig till svår psoriasis i det korta perspektivet (tre månaders behandling).

SBU publicerade i november 2006 en rapport om nya immunmodulerande läkemedel (Remicade, Enbrel och Raptiva) vid måttlig till svår psoriasis. I rapporten redovisas en meta-analys av studier avseende dessa läkemedels effekt på det primära effektmåttet PASI 75¹ vid tolv veckor. LäkeMedelsverket skriver med anledning av denna metaanalys att Remicade har bäst effekt. Effekten av Enbrel (25 mg 2ggr/vecka) är troligen något större än den som fås av Raptiva, men skillnaden är liten och konfidensintervallen överlappar varandra.

I juli 2006 kom NICE med en utvärdering avseende Raptiva och Enbrel vid behandling av psoriasis. Inom ramen för denna utvärdering hade en expertgrupp sammanställt och utvärderat tillgänglig klinisk evidens för Raptiva, Enbrel och andra läkemedel. Expertgruppens slutsats var att Raptiva är mindre effektivt än Enbrel och att de båda är mindre effektiva än Remicade, metotrexat och ciklosporin.

Av expertgruppens rapport framkommer att det finns god evidens för att Enbrel är effektivt vid behandling av måttlig till svår psoriasis och för att behandlingssvaret bibehålls i upp till 24 veckor. Vidare framkommer att det finns evidens för att Raptiva är effektivt vid behandling av måttlig till svår psoriasis, men att det inte finns evidens från randomiserade kliniska prövningar att effekten bibehålls när behandling fortsätter mer än tolv veckor.

¹ Ett flertal skalor används för att gradera sjukdomens svårighetsgrad och svar på behandling. Det utfallsmått som genomgående används i studier är PASI 75, vilket innebär en minst 75 procentig förbättring mätt med PASI-skalan. PASI står för Psoriasis Area and Severity Index.

Företaget har haft två år på sig att belysa effekt, nyttvinster och kostnadseffektivitet vid behandling med Raptiva. Företaget har i den nya ansökan inkommit med interimresultat från en observationsstudie, CARE, samt en hälsoekonomisk analys där Raptiva jämförs med Remicade. Företaget lämnade i ett senare skede även in en hälsoekonomisk analys där Raptiva jämförs med Enbrel.

I sin ansökan anger företaget att Raptiva är den enda biologiska produkten som uppvisar effekt och säkerhet inom sin godkända EU-indikation. Företaget påpekar att Raptiva visat effekt och säkerhet vid långtidsbehandling upp till tre år, något man menar är unikt i förhållande till andra biologiska läkemedel.

Inom ramen för företagets observationsstudie CARE behandlas [...] patienter med Raptiva. Patienterna följs under upp till [...]. Information samlas in om patientens psoriasisstatus, behandlingssvar, läkemedelsanvändning, livskvalitet och arbetsförmåga. Uppgifter om biverkningar och orsak till eventuellt behandlingsavbrott samlas också in. Studien ännu inte är avslutad och [...].

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Raptiva jämförs med Remicade. I analysen antas Remicade ha bättre effekt på psoriasisymtom än Raptiva. Raptiva ges med injektion en gång i veckan, medan Remicade ges med infusion på sjukhus en gång i månaden.

Kostnaden för att initiera Remicadebehandling är högre än för Raptiva. Men för underhållsbehandling är kostnaden i stort sett likvärdig för de båda läkemedlen, cirka 130 000 kronor om året. I modellen antas patienter avsluta påbörjad behandling med Remicade i större utsträckning än med Raptiva på grund av att sättet att ge Remicade skulle upplevas som besvärligt av patienterna. Detta leder i sin tur till utebliven effekt för dessa patienter och därmed en lägre livskvalitet. Patienter som avbryter behandlingen med Remicade eller Raptiva övergår till standardbehandling (UVB, Methotrexat, PUVA och D-vitamin). Kostnaden för standardbehandling är 14 000 kronor per år.

Det saknas data avseende hur stor andel av patienterna på Remicade som avslutar behandlingen på grund av den påstått besvärligare administrationsformen. Att patienterna avbryter behandling i större utsträckning är ett antagande.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är beroende av hur många patienter som avslutar påbörjad behandling, samt av hur stora livskvalitetsvinster patienterna upplever till följd av den bättre medicinska effekten av Remicade.

Företaget har i ett sent skede även kommit in med en hälsoekonomisk analys där Raptiva jämförs med kontinuerlig såväl som intermittent behandling med Enbrel.

I modellen antas att Enbrel och Raptiva ger samma genomsnittliga effekt, men att sannolikheten för att gå från svår till mild psoriasis är något högre med Enbrel. Raptiva antas ha bättre långtidseffekter. I modellen framstår Raptivabehandling som mer effektiv såväl som mindre kostsam än Enbrelbehandling, trots att Enbrel på kort sikt antas ha något bättre effekt. Raptivas påstådda kostnadseffektivitet bygger på antagandet att Raptiva har bättre långtidseffekt än Enbrel. Som referens anges en öppen, icke-kontrollerad studie med flexibel dosering av Raptiva. Den säger ingenting om långtidseffekten av Enbrel.

Yttranden

Företaget har inkommit med ett expertutlåtande från professor Mona Ståhle och verksamhetschef Harry Beitner på hudkliniken, Karolinska sjukhuset. I utlåtandet skriver Ståhle och Beitner följande;

”Vår sammantagna erfarenhet av knappt två år med Raptiva för behandling av utbredd psoriasis är att det finns en klinisk plats för detta preparat. Exakt vilken omfattning eller profil denna plats har kan ännu ej säkert bedömas, men det framstår som helt klart att det finns en grupp patienter med psoriasis vilka uppvisar utomordentligt god och persisterande effekt med ringa eller inga uppenbara biverkningar. Eftersom verkningsmekanismen för Raptiva skiljer sig fundamentalt från övriga på marknaden existerande biologiska preparat är det essentiellt att vi har tillgång till detta preparat på oförändrat sätt. Med längre erfarenhet kommer verkligheten att utmejsla plattformen för Raptiva och det är idag enligt vår bestämda mening alltför tidigt att begränsa preparatets användning.”

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till nämnden förordat att Raptiva ska ingå i läkemedelsförmånerna när det finns indikation att behandla med biologiska läkemedel men TNF α -hämmare är olämpliga. Gruppen har bland annat anfört:

”Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte imponerats av den uppföljningsdokumentation som presenterats. Den slutsats som gruppen ändå tycker sig kunna dra är att Raptiva kan ha ett värde för det fåtal patienter där det finns indikation att behandla med biologiska läkemedel men TNF α -hämmare är olämpliga. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Raptiva ska omfattas av läkemedelsförmånerna när det finns indikation att behandla med biologiska läkemedel men TNF α -hämmare är olämpliga.”

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

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 för plackpsoriasis varierar. De patienter som är aktuella för behandling med Raptiva är svårbehandlade. Enligt Läkemedelsverket är det viktigt att behandlingen av svår psoriasis individualiseras. Raptiva har annan verkningsmekanism och biverkningsprofil än de båda andra biologiska läkemedlen, TNF- α hämmarna Remicade och Enbrel.

Behandlingskostnaden för Raptiva är hög, ca 130 000 kronor per år. Detta är i nivå med kostnaden för Remicade och Enbrel.

Det är enligt lagen om läkemedelsförmåner m.m. det sökande företaget som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs. Det finns inga direkt jämförande studier mellan något av de biologiska läkemedlen Remicade, Enbrel och Raptiva. Alla jämförelser mellan läkemedlen är därför indirekta.

Baserat på den samlade utredningen, som bland annat består av underlag från Läkemedelsverket, SBU och NICE, drar Läkemedelsförmånsnämnden slutsatsen att Raptiva har sämre effekt än Remicade och något sämre effekt än Enbrel. Eftersom behandlingskostnaden för de tre läkemedlen är likvärdig framstår behandling med Remicade, som har bäst effekt, som mest kostnadseffektivt och därmed som det mest relevanta jämförelsealternativet.

Företaget har kommit in med en modell där patienter antas avsluta påbörjad behandling med Remicade i större utsträckning än med Raptiva. Kostnadseffektiviteten är beroende av detta samt av hur stora livskvalitetsvinster patienterna upplever. Läkemedelsförmånsnämnden anser inte att det underlag som företaget skickat in ger stöd för att patienter avslutar behandling med Remicade i sådan utsträckning att Raptivabehandling framstår som kostnadseffektiv.

Läkemedelsförmånsnämnden anser inte heller att företaget har visat att Raptiva är kostnadseffektivt i jämförelse med Enbrel. Nämnden bedömer att företagets antaganden i den hälsoekonomiska modellen, om bland annat bättre långtidseffekter för Raptiva än för Enbrel, är alltför osäkra för att kunna godtas. Detta, i kombination med att Enbrel i genomsnitt tycks ha något bättre effekt, leder till att behandling med Raptiva inte kan anses kostnadseffektiv i jämförelse med Enbrel.

Mot bakgrund av sjukdomens svårighetsgrad och patienternas behov av individualiserad behandling bedömer Läkemedelsförmånsnämnden att det finns ett värde i sortimentsbredd. Nämnden konstaterar att Raptiva, med sin verkningsmekanism och biverkningsprofil, är ytterligare ett behandlingsalternativ till en kostnad som är i nivå med jämförelsealternativens.

Under förutsättning att Raptiva används enligt godkänd indikation och av de patienter som inte tolererar eller får tillfredställande effekt av TNF- α hämmare bedömer Läkemedelsförmånsnämnden att Raptiva är ett tillskott i behandlingsarsenalen vars kostnad inte framstår som orimlig i jämförelse med alternativens. Sammantaget anser nämnden att Raptiva uppfyller förutsättningarna i 15 § i lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna med den angivna begränsningen.

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.

Läkemedelsförmånsnämnden har inte prövat Remicade och Enbrel enligt kriterierna i lagen om läkemedelsförmåner m.m. Nämnden finner det angeläget att inom ramen för genomgången av läkemedelssortimentet granska samtliga de biologiska läkemedlen, något som sker tidigast i genomgången av gruppen "Läkemedel mot reumatism" (grupp nummer 17).

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall 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. generaldirektören Axel Edling, professorn Per Carlsson, professorn Olof Edhag, docenten Lars-Åke Levin, överläkaren Rurik Löfmark, överläkaren Gunilla Melltorp, professorn Rune Dahlqvist, docenten Ellen Vinge (skiljaktig), f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och förbundsordföranden Christina Bergdahl. Föredragande har varit Johanna Jacob. I handläggningen har även deltagit Maria Fagerquist och Catharina Strömbäck.

Axel Edling

Johanna Jacob

Vinge var skiljaktig och anförde:

De "biologiska" läkemedlen kan ha effekt vid medelsvår till svår plackpsoriasis där andra medel för systemisk behandling inte haft tillräcklig effekt. Kostnaden för läkemedlen är emellertid mycket hög, och det tycks inte uppvägas av uppnådd nytta i ett samhällsperspektiv. Beräkningar gjorda av NICE, SBU och Läkemedelsförmånsnämnden talar för att kostnadseffektiviteten för behandling av psoriasis med de "biologiska" immunomodulerande läkemedlen är mycket låg, sannolikt lägre än vad som brukar accepteras för läkemedel.

Det finns inga belägg för att behandlingen botar sjukdomen eller förhindrar förtida död. Det finns heller inga övertygande belägg från kontrollerade långtidsstudier, eller från kliniska behandlingsregister, för att Raptiva skulle vara mer kostnadseffektivt än Remicade eller Enbrel vid behandling av psoriasis. Så länge en rimlig kostnadseffektivitet inte har visats anser jag att Raptiva inte skall ingå i läkemedelsförmånen.