



Läkemedelsförhållningsnämnden

BESLUT

1 (7)

Datum
2007-05-08

Vår beteckning
1977/2006

SÖKANDE

Sanofi Pasteur MSD AB
Hemvärnsgatan 15
171 54 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

LÄKEMEDELSFÖRHÅLLNINGSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförhållningsnämnden beslutar att läkemedlet Gardasil ska ingå i läkemedelsförhållningarna från och med den 9 maj 2007 med nedanstående begränsningar och villkor till i tabellen angivet pris.

Namn	Form	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Gardasil	Injektionsvätska, suspension.	Förfylld spruta 1x0,5 ml. Två nålar. Med nålskydd.	058397	1 050,00	1 118,00

Läkemedelsförhållningsnämnden kan komma att ompröva detta beslut när Socialstyrelsen tagit ställning till om vaccination mot humant papillomvirus ska ingå i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

Begränsningar

Gardasil ingår i läkemedelsförhållningarna endast för vaccination av unga kvinnor i åldrarna 13 - 17 år.

Villkor

Företaget ska halvårsvis med början den 1 oktober 2007 till Läkemedelsförhållningsnämnden redovisa resultaten av pågående studier om varaktigheten av skyddseffekten av Gardasilvaccination.

ANSÖKAN

Sanofi Pasteur MSD (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Gardasil	Injektionsvätska, suspension.	Förfylld spruta 1x0,5 ml. Två nålar. Med nålskydd.	058397	1 050,00

Företaget har i sin ansökan angett att det är ovanligt med vacciner inom läkemedelsförmånerna eftersom vaccinationer oftast ingår i de vaccinationsprogram som Socialstyrelsen, tillsammans med landsting och kommuner, ansvarar för.

Företaget anser dock att det är viktigt att Gardasil också ingår i läkemedelsförmånerna. Anledningen är enligt företaget dels att Socialstyrelsen inte kommer att ta ställning till ett eventuellt vaccinationsprogram förrän tidigast i slutet av 2007, dels att ett beslut om subvention kommer att underlätta en mer jämlik och rättvis tillgång till vaccinet.

UTREDNING I ÄRENDET

Humant papillomvirus

Humant papillomvirus (HPV) ingår i en virusfamilj som innehåller många virustyper. Dessa virustyper kan orsaka skilda slag av infektioner. Vissa är harmlösa medan andra är förknippade med sjukdomstillstånd av olika svårighetsgrad. Infektion med vissa typer av HPV anses bland annat vara den främsta orsaken till livmoderhalscancer. Andra typer av HPV orsakar könsvärtor av typen kondylom.

Livmoderhalscancer drabbar årligen omkring 450 kvinnor i Sverige och cirka 150 kvinnor dör av sjukdomen. Den genomsnittliga åldern för insjuknande i livmoderhalscancer är 54 år och den genomsnittliga åldern för att avlida i sjukdomen är 68 år.

Bland de cancerframkallande (onkogena) virustyperna är HPV 16 och 18 vanligast och beräknas orsaka ca 70 procent av all livmoderhalscancer, medan HPV 6 och HPV 11 orsakar ca 90 procent av alla fall av könsvärtor.

En majoritet av alla sexuellt aktiva personer kommer att smittas med HPV under sin livstid. Virusinfektionen är så vitt spridd att det inte är möjligt att identifiera särskilda riskgrupper.

De flesta HPV-infektioner läker ut spontant. Hur fort detta går beror på vilken typ det gäller. HPV 16 varar i medeltal i 16 månader medan övriga typer som förknippas med hög risk för livmoderhalscancer i genomsnitt varar i 8 månader. De uppskattningsvis 3-10 procent av kvinnor som inte förmår läka ut sådana infektioner och som därmed blir kroniska HPV-bärare utgör högriskgruppen för utveckling till livmoderhalscancer.

Idag tas ca 1 miljon cellprover per år i Sverige, de flesta inom det organiserade screening-programmet. Målet med denna screening är att upptäcka höggradiga cellförändringar vilka är förstadier till livmoderhalscancer. Bland den miljon cellprover som tas upptäcks ca 30 000 cellförändringar.

Det finns idag ingen förebyggande läkemedelsbehandling av livmoderhalscancer. Gängse behandling av en upptäckt cellförändring är kirurgi.

Gardasil

Gardasil är ett vaccin som godkänts för att förhindra uppkomst av livmoderhalscancer och förstadier till livmoderhalscancer samt könsvärtor orsakade av HPV-virus typ 6, 11, 16 och 18.

Det har inte varit möjligt att studera skyddseffekten för cancer på grund av den långa tiden mellan infektion och uppkomst av sjukdomen och att man i de flesta fall avlägsnar de celler som uppvisar förstadier till cancer. Godkännandet för Gardasil är därför baserat på visad effekt av vaccinet avseende på cellförändringar. Dessa studier har genomförts med över 20 000 kvinnor i åldern 16 till 26 år. Hos barn och ungdomar i åldern 9 till 15 år har effekten utvärderats genom att man studerat hur immunförsvaret reagerat hos dem som vaccinerats. Skyddseffekt har inte utvärderats hos män.

Kostnaden för läkemedlet är 3 360 kr (tre sprutor). Till detta kommer kostnad för att utföra vaccineringen. Eventuellt kan en eller flera påfyllnadssprutor behövas senare i livet.

Godkännandet baseras på fyra stora kliniska studier. Företaget har gjort en rad statistiska analyser av läkemedlets effekt i dessa studier.

I en analys som beskriver effekten hos de patienter som fullt ut följt den rekommenderade behandlingen uppskattas skyddseffekten som mycket god eller nära fullständig. Denna analys omfattar flickor som tagit alla tre vaccinationerna inom föreskriven tid och som fram till sista vaccinationstillfället aldrig varit infekterade med HPV.

En annan analys omfattar flickor, eller unga kvinnor som kan ha varit HPV-infekterade och som inte med säkerhet har tagit alla tre vaccinationerna. I den analysen inkluderades alla kvinnor oavsett HPV-infektion som hade fått åtminstone en vaccindos. Därvid sjönk skyddseffekten mot cellförändringar till 39 procent och mot könsvärtor till knappt 70 procent.

Det saknas stöd för att vaccinet ger något skydd mot sjukdom för den som redan smittats av den sjukdomsalstrande virustypen. Patienten kan dock fortfarande vara skyddad mot sjukdom orsakad av de återstående HPV-typerna som ingår i vaccinet.

Hälsoekonomi

Företaget har i en hälsoekonomisk analys beräknat kostnadseffektiviteten av Gardasil som ett tillägg till dagens screening-program. Beräkningen tar hänsyn till att vaccination minskar risken för både livmoderhalscancer och könsvårter (kondylom). I beräkningarna försöker man också förutsäga hur spridningen av HPV-virus förändras vid en introduktion av Gardasil, och att så kallad flockimmunitet kan uppstå. Beräkningarna bygger på att skyddseffekten av Gardasil är 100 procent mot de fyra HPV-typer som ingår i vaccinet.

Enligt den hälsoekonomiska analysen är det kostnadseffektivt att vaccinera flickor i åldrarna 12-24 år i tillägg till nuvarande screening-program.

Beräkningarna utgår ifrån en lång rad antaganden där det fortfarande råder betydande osäkerhet om vissa av dessa; framförallt varaktigheten av skyddseffekten och vilken täckningsgrad som kommer att uppnås. Vaccinets varaktighet – hur länge den skyddande effekten sitter i – påverkar kostnadseffektiviteten avsevärt, eftersom en kort varaktighet leder till att de som vill ha ett fullgott skydd måste besöka sjukvården för att få påfyllnadsdoser. Täckningsgraden (hur stor andel av en åldergrupp som nås av vaccination) tros också kunna spela roll eftersom en låg sådan innebär att flockimmunitet inte uppstår. Kompletterande beräkningar visar emellertid att även om antagandena om dessa faktorer justeras – kortare varaktighet och lägre täckningsgrad – så är Gardasil fortfarande kostnadseffektivt för den nämnda gruppen. Täckningsgraden visade sig i dessa beräkningar intressant nog inte väsentligt påverka resultaten.

Beräkningarna ger inte en korrekt bild av Gardasils kostnadseffektivitet i hela populationen flickor 12-24 år, eftersom ett antagande i dessa beräkningar är att Gardasil har en 100 procentig skyddseffekt mot de fyra HPV-typer som ingår i vaccinet. Skyddseffekten för individer som är smittade med någon HPV-typ, är betydligt lägre. Beräkningarna är alltså mer giltiga för de lägre åldrarna i intervallet, där en stor andel av individerna inte är smittade och skyddseffekten alltså är mycket hög.

Uppföljning

Företaget planerar minst två långtidsstudier. Av dessa ska en genomföras med nordiska patienter. Denna studie är avsedd att omfatta 2 500 patienter och ska studera bl.a.:

1. säkerhet under lång tid
2. effekt under lång tid
3. förekomst av om HPV infektion, pre-cancer eller cancer uppstår hos dem som är vaccinerade (så kallad "breakthrough disease")
4. om andra HPV typer, vilka orsakar allvarlig sjukdom, blir vanligare när vaccinet börjar användas i stor skala i befolkningen ("type replacement")
5. om vaccinet skyddar mot fler HPV typer än de som ingår i vaccinet (korsprotektion)

Landstingen

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till nämnden förordat att Gardasil i dagsläget inte ska ingå i läkemedelsförmånerna och anfört följande:

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser att Gardasil kan bli ett värdefullt tillskott. Effekterna verkar lovande med få bieffekter. Företaget lyfter frågan om jämlik och rättvis tillgång till Gardasil. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser att detta endast kan uppnås om vaccinet inkluderas i det allmänna vaccinationsprogrammet. Av den anledningen anser vi därför att Socialstyrelsen skyndsamt ska pröva Gardasil ställning. Om Socialstyrelsen kommer fram till att Gardasil inte ska inkluderas i vaccinationsprogrammet, kan och bör förnyad prövning inom läkemedelsförmånen göras.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar med såväl Landstingens läkemedelsförmånsgrupp som 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Livmoderhalscancer är en livshotande sjukdom, som vid sen upptäckt leder till mänskligt lidande och höga behandlingskostnader. Det är därför angeläget att vidta åtgärder för att begränsa insjuknandet. För närvarande sker det genom ett screeningprogram som alla svenska kvinnor kallas till.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att vaccinering med Gardasil inte under överskådlig tid kommer att kunna ersätta screening-programmet. Vaccination med Gardasil bör därför betraktas som ett tillägg till detta program.

Enligt utredningen uppnås maximal effekt av Gardasil hos unga kvinnor där man med säkerhet vet att de inte utsatts för HPV-smitta, till exempel flickor före sexualdebut. Det är dock förenat med klinisk nytta att vaccinera även sexuellt aktiva unga kvinnor, eftersom sexuell debut inte är liktydigt med HPV-infektion och en majoritet av tonåringarna inte är infekterade. Till detta kommer att det är få kvinnor som är infekterade med mer än en typ av HPV-virus. Att vara infekterad med en typ av HPV-virus påverkar inte skyddet mot övriga typer som ingår i vaccinet, och därför kan det trots förekomsten av en möjlig infektion finnas

anledning att ge vaccinet även till kvinnor som gjort sin sexuella debut. Effekten hos dessa kvinnor är dock inte lika väl studerad.

Det har funnits anledning att förvänta sig att en väsentligt lägre täckningsgrad skulle försämra kostnadseffektiviteten. Enligt företagens hälsoekonomiska beräkningar är det inte så. Det skulle kunna tyda på att flockimmunitet inte är en så viktig faktor för kostnadseffektiviteten. Det tyder i sin tur på att en begränsning av subventionen till flickor under 18 års ålder inte behöver innebära en drastisk försämring av kostnadseffektiviteten av behandlingen.

Socialstyrelsen har ännu inte tagit ställning till om HPV-vaccin ska ingå i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Läkemedelsförmånsnämnden finner att ett eventuellt beslut om inkludering i detta program inte utgör något hinder mot att låta läkemedlen ingå i läkemedelsförmånerna.

Om HPV-vaccinering införs inom det nationella barnvaccinationsprogrammet förefaller det inte sannolikt att en sådan vaccinering rutinmässigt kommer att ske efter 12 års ålder, även om olika typer av ikappvaccinationer (så kallade catch-up-program) kan bli aktuella.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att det kan vara förenat med vissa praktiska svårigheter att genomföra ett barnvaccinationsprogram om vaccineringar redan skett i den aktuella åldersgruppen i en större omfattning. Det finns därför skäl att inte subventionera vaccinering för barn som är 12 år eller yngre. Att vänta med vaccinering till 13 års ålder är inte heller förenat med någon nämnvärd hälsorisk.

Även om HPV-vaccin kommer att ingå i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i framtiden, utgör det därför inte något hinder mot att låta läkemedlet ingå i läkemedelsförmånerna för unga kvinnor i åldrarna 13 – 17 år. De som för närvarande befinner sig i den åldersgruppen är inte de som i första hand omfattas av vaccinationsprogrammet för barn.

Sammantaget anser Läkemedelsförmånsnämnden att Gardasil uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset för behandling av unga kvinnor i åldrarna 13 – 17 år.

Läkemedelsförmånsnämnden kan komma att ompröva detta beslut när Socialstyrelsen tagit ställning till om vaccination mot humant papillomvirus ska ingå i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

Det råder osäkerhet om hur lång skyddseffekten är efter tre doser och hur stort behovet av eventuella påfyllnadsdoser kommer att vara. Utvärdering av detta kommer att ske i studier som pågår och planeras. Den kvarstående effekten är av stor betydelse för bedömningen av hur kostnadseffektiv vaccination med Gardasil blir. Företaget ska därför regelbundet till Läkemedelsförmånsnämnden redovisa resultaten av dessa studier.

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, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit Niklas Hedberg. I den slutliga handläggningen har även deltagit adjungerade ledamoten, medicinalrådet Anders Tegnell, chef för smittskydds enheten på Socialstyrelsen. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Douglas Lundin och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Niklas Hedberg