

**SÖKANDE**

MERCK SHARP & DOHME
SWEDEN AB
Box 7125
192 07 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2008-03-11 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ISENTRESS	Filmdragerad tablett	400 mg	Plastburk, 60 tabletter	110750	8574,65	8741,50

Begränsningar

Ingår endast för patienter med dokumenterad resistens mot ett HIV-läkemedel.

Villkor

Företaget ska snarast anmäla till Läkemedelsförmånsnämnden om företaget ansöker om ny eller ändrad indikation för Isentress.

Företaget ska vid all marknadsföring tydligt informera om de begränsningar som gäller för förskrivning av Isentress med subvention.

ANSÖKAN

MERCK SHARP & DOHME SWEDEN AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
ISENTRESS	Filmdragerad tablett	400 mg	Plastburk, 60 tabletter	110750	8574,65

UTREDNING I ÄRENDET

HIV-infektion är en svår sjukdom som obehandlad leder till döden. Om patienterna däremot behandlas effektivt är HIV infektion en kronisk sjukdom där patienterna förväntas leva ett fullångt liv. Många av de HIV-smittade patienterna i Sverige står idag på en effektiv HIV-behandling. Mellan 85 och 90 procent av patienterna uppnår icke mätbara virusnivåer vilket är behandlingsmålet för modern HIV-behandling. De övriga patienterna har fortsatt virusökning (dvs mätbara virusnivåer) vilket resulterar i risk för resistensutveckling. Resistensutveckling kan medföra att behandlingssvikt uppkommer vilket betyder att patienterna som drabbas får liten effekt av sin behandling. Problem med dagens HIV-behandling är bland annat resistensutveckling, biverkningar, låg följsamhet och interaktioner med andra läkemedel.

Isentress (raltegravir) är den första registrerade produkten i en helt ny klass av läkemedel för HIV-behandling, integrashämmare, och har en helt ny verkningsmekanism. Isentress verkar genom att hämma enzymet integras. Integras binder till viralt DNA och möjliggör att virusets arvs massa kan integreras i humant DNA.

Indikationen för Isentress är: Isentress är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (HIV-1) hos behandlingserfarna vuxna patienter med tecken på HIV-1-replikering trots pågående antiretroviral behandling.

I de två huvudstudierna där Isentress studerades inkluderades totalt över 700 patienter. Patienterna fick antingen Isentress i kombination med optimerad bakgrundbehandling eller så fick de placebo i kombination med optimerad bakgrundsbehandling. Patienter inkluderades som bl a uppvisade resistensutveckling mot minst ett läkemedel i de tre läkemedelsklasserna; NRTI (nukleosidanaloger), NNRTI (icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare), samt PI (proteashämmare). Andelen patienter som inte hade någon aktiv proteashämmare var i studien 29 till 47 procent och andelen patienter som inte hade något aktivt läkemedel alls i den optimerade bakgrundsbehandlingen var 20 till 30 procent. Efter 48 veckors behandling var andelen patienter med virusnivåer under 50 kopior/ml i raltegravirgrupperna 64 procent och motsvarande andel i placebogrupperna var 34 procent. Andelen med virologisk svikt i raltegravirgruppen var 18 procent och i placebogrupperna 54 procent efter 24 veckor. Andelen dödsfall verkar vara likvärdig i de båda grupperna likaså avbrott pga kliniska biverkningar. Diarré var den vanligaste biverkan som rapporterades i raltegravirgruppen men den drabbade

2049/2007

patienter i en mindre utsträckning än i placebogruppen efter 24 veckors behandling. Andra vanliga biverkningar var illamående och huvudvärk. I raltegravirgruppen hade 84 procent en eller fler biverkningar och motsvarande andel var i placebogruppen 86 procent efter 24 veckors behandling. Isentress har en låg genetisk barriär och korsresistens har visats mot andra integrashämmare. Raltegravir verkar dock ha mindre effekt på blodfettsnivåerna än Stocrin (efavirenz). Isentress påverkar inte cytokrom p450-enzymssystemet vilket leder till låg risk för interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras via detta enzymssystem.

Kostnadseffektivitetsanalysen som företaget har lämnat in baserar sig också på de kliniska prövningar som har gjorts (dvs där enbart patienter som har resistensutveckling mot minst ett läkemedel ur vardera NRTI, NNRTI samt PI läkemedelsgrupperna studerades). I analysen fann man att Isentress ger en hälsovinst för dessa patienter jämfört med de alternativ som finns tillgängliga. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 600 000 kronor. Andelen patienter som inte hade någon aktiv proteashämmare var dock i studien 29 till 47 procent och andelen patienter som inte hade något aktivt läkemedel alls i den optimerade bakgrundsbehandlingen var 20 till 30 procent.

Referensgruppen för Antiviral Terapi anser att handläggningen av behandlingssvikt kräver ett individualiserat ställningstagande och speciell kompetens. De anser att behandlingskonferenser med erfarna HIV specialister, farmakolog och virolog är av stort värde vid handläggningen. Terapivalet vid behandlingssvikt är individuellt och avgörs av behandlingshistoria, resistensmönster, orsak till aktuell behandlingssvikt och biverkningar. Målet är att uppnå och bibehålla odetekterbart virus, vilket i allmänhet kräver behandling med minst två preparat med full antiviral effekt samt helst även partiell effekt av övriga läkemedel.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden anfört:

Läkemedel Isentress är av en ny princip och således av värde vid en sjukdom som ständigt förändras och får nya resistensmekanismer. Priset avviker inte från gruppens prisnivå.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser att HIV-läkemedel är en grupp som borde prioriteras i produktgenomgången.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Isentress skall omfattas av läkemedelsförmånerna och att HIV-läkemedel bör prioriteras i produktgenomgången.

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.

HIV-infektion är en svår sjukdom och det är angeläget att ha flera läkemedel att tillgå. Behandlingen av HIV-infektion är komplex och sker uteslutande av experter inom terapiområdet. Enligt gällande behandlingsriktlinjer bör man vid behandlingssvikt avvakta med behandlingsbyte tills en behandling med minst två aktiva/nya läkemedel med förmodad god effekt finns att tillgå samt helst även ha partiell effekt av övriga läkemedel i läkemedelskombinationen som patienten ska behandlas med. Eftersom 20 - 30 procent av de patienter som studerades i de kliniska prövningarna inte hade några andra läkemedel med fullgod effekt än Isentress, betyder detta att de i princip behandlades med monoterapi och därför inte i enlighet med behandlingsriktlinjerna i Sverige.

Isentress har visats vara kostnadseffektiv i jämförelse med tillgängliga behandlingsalternativ för patienter med höggradig resistensutveckling (dvs patienter med resistensutveckling mot minst ett läkemedel i vardera NRTI, NNRTI samt PI läkemedelsklasserna). Isentress har dock fått en bredare indikation. För att möjliggöra en så ändamålsenlig och kostnadseffektiv behandling av patienter med resistens som möjligt i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer, finner Läkemedelsförmånsnämnden att Isentress ska ingå i läkemedelsförmånderna för patienter som har dokumenterad resistens mot ett HIV-läkemedel. Förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner är sålunda uppfyllda med den begränsningen.

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt informera om den begränsning som gäller för förskrivning med subvention. Företaget ska även lämna in uppgifter till Läkemedelsförmånsnämnden om ny eller ändrad indikation.

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, professor Sten Landahl, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit Andreas Engström. I handläggningen har även deltagit Björn Södergård och Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Axel Edling

Andreas Engström