

SÖKANDE

 Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att Forsteo, lösning i förfylld injektionspenna, ska ingå i läkemedelsförhållningarna med nedanstående begränsningar och villkor. Myndigheten fastställer pris enligt följande att gälla från och med den 1 januari 2006.

Form	Styrka	Förpackning	AIP	AUP
Lösning i förfylld injektionspenna	20 mikrogram / 80 mikroliter	750 mg teriparatide i 3 ml, motsv. 28 doser	3 609,20 kr	3 728,50 kr

Begränsningar

Forsteo ingår i läkemedelsförhållningarna 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:

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

- patienten haft minst en klinisk¹ 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.

Forsteo 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.

Villkor

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

¹ 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.

BAKGRUND

Läkemedelsförmånsnämnden fattade i december 2003 beslut om att Forsteo, lösning för injektion i förfylld injektionspenna, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med vissa begränsningar och villkor. Detta beslut gäller till och med den 31 december 2005 varför Eli Lilly Sweden AB (företaget) nu har ansökt om att läkemedlet fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna till samma pris som idag. Det ansökta priset är 128,90 kronor per dos.

Ansökan om subvention har begränsats till att omfatta enbart de patienter som har en långt framskriden benskörhet och de patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats eller är olämplig. Företaget har delat in dessa patienter i fyra grupper:

- 1) Kvinnor med <-3 T-score och minst en tidigare fraktur
- 2) Kvinnor med <-2.5 T-score och minst två tidigare frakturer
- 3) Kvinnor som inte har svarat på tidigare anti-resorptiv behandling
- 4) Kvinnor som inte tolererar/kontraindicerade bisfosfonatbehandling

Detta beslut är baserat på såväl det underlag som fanns vid Läkemedelsförmånsnämnden tidigare prövning, ärende 1262/2003, som på underlag som tillkommit i företagets nya ansökan. För en mer fullständig bakgrund och beskrivning av sjukdomen benskörhet och produkten Forsteo hänvisas till Läkemedelsförmånsnämndens tidigare beslut och till myndighetens hemsida, www.lfn.se.

KORTFATTAT OM ANSÖKAN

Benskörhet (osteoporos) är en sjukdom som karakteriseras av minskad benmassa och försämrad mikroarkitektur i benvävnaden. Detta leder till skörare ben och större risk för benbrott, framförallt i höft, ryggrad och handled.

Tidigare har man i första hand behandlat benskörhet med tre grupper av läkemedel, kalcium och D-vitaminskott, hormonsubstitution (inklusive raloxifen) och anti-resorptiv behandling. Med anti-resorptiv behandling avses i allmänhet bisfosfonater, men sedan en tid finns också strontiumrelat registrerat på den svenska marknaden. Dessa behandlingar har främst förmåga att minska nedbrytningen av ben och därför bromsa upp sjukdomsförloppet.

Forsteo innehåller substansen teriparatid som är en analog till kroppseget paratyroidea-hormon. Företaget anför att Forsteo har en verkningsmekanism som skiljer sig från övriga benskörhetsläkemedel och att läkemedlet därför på relativt kort tid kan öka bentätheten hos de drabbade patienterna.

Behandlingskostnaden för övriga benskörhetsläkemedel varierar men uppgår som högst till ca 4 000 kronor per år och patient. Motsvarande kostnad för Forsteo är nästan 50 000 kronor. Företaget hävdar dock att deras hälsoekonomiska modell visar att Forsteo är en kostnadseffektiv behandling av patienter med svår osteoporos samt av patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats.

UTREDNING I ÄRENDET

Effekten av Forsteobehandling har beskrivits i Läkemedelsförmånsnämndens tidigare beslut 1262/2005. Sedan dess har vissa data från naturalistiska uppföljningsstudier tillkommit men inte några resultat från dubbelblinda randomiserade studier. Vissa data som beskriver effekten av Forsteo efter avslutad behandling fanns tidigare endast som opublicerade uppgifter men har nu publicerats.

De flesta antaganden som görs om Forsteos effekt baseras på en och samma multicenterstudie (Neer RM et al (2001) "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis" N Engl J Med 344:1434).

Kostnadseffektivitetsanalysen i företagens ansökan bygger i stor utsträckning på effektdata från den studien och analysen avser Forsteo jämfört med bisfosfonatbehandling, i form av alendronat. För den grupp som inte tolererar, eller har tillräcklig effekt av, bisfosfonater finns en analys gjord mot placebo.

Kostnaden för ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) i dessa begränsade grupper ligger enligt de mest relevanta beräkningarna i intervallet 200 000 till över en miljon kronor, beroende på vilken grupp som avses. Bland de patienter för vilka bisfosfonater är ett behandlingsalternativ kan denna kostnad, enligt vår bedömning, bli omkring en miljon kronor.

EFOS är namnet på den svenska observationsstudie som granskar Forsteos effekt på fraktur och ryggsmärta hos svenska patienter. Totalt har ca 500 patienter i Sverige behandlats med Forsteo och 190 av dessa patienter har gått in i EFOS. De läkare som har förskrivit Forsteo inom ramen för EFOS-studien är specialister inom benskörhet, till exempel ortoped, reumatologer och endokrinologer. Företagets preliminära data tyder på att det i huvudsak är patienter med svår benskörhet som behandlats med Forsteo.

Läkemedelsförmånsnämnden har inhämtat uppgifter om den förmodade kliniska användningen av läkemedlet och vilka antaganden som är rimliga att göra i den hälsoekonomiska modellen från projektledare och överläkare Bo Freyschuss, SBU (Statens Beredning för medicinsk Utvärdering), och överläkare Maria Sääf vid kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska Sjukhuset i Solna.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Forsteo ska omfattas av läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

” Landstingens läkemedelsförmånsgrupp var i den ursprungliga ansökan om inträde i läkemedelsförmånerna kritisk till den kunskap som fanns tillgänglig kring Forsteo. Det finns nu anledning att vara något mer positiv.

- Fler patienter har nu behandlats och erfarenheten av läkemedlets biverkningar har således ökat.
- Uppföljning av de patienter som erhållit behandling visar att förskrivarna sett läkemedlet som ett andrahandsläkemedel och använt läkemedlet till de svårt sjuka patienter som har mest nytta av läkemedlet.

Eftersom Forsteo är ett mycket dyrt läkemedel och kostnaden per QALY är hög, finns det skäl att även fortsättningsvis vara mycket stringent vid insättning och uppföljning av läkemedlet. Enstaka patienter som får läkemedlet utanför indikationen kan stjälpa läkemedlets kostnadseffektivitet. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser att

företaget även fortsättningsvis ska rikta all sin marknadsföring endast till specialister inom osteoporosområdet.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående argument att Forsteo ska omfattas av läkemedelsförmånerna, men att marknadsföring av läkemedlet ska begränsas till osteoporosspecialister.”

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

SKÄL FÖR BESLUTET

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att benskörhet kan orsaka betydande lidande för de patienter som drabbas av frakturer och andra komplikationer av sjukdomen. Behandling av tillståndet är därför angelägen. Forsteo har en uppbyggande effekt på benvävnad som tycks vara bättre än den som kan erhållas med andra tillgängliga läkemedel. Därför kan Forsteo vara ett intressant alternativ, framför allt för postmenopausala kvinnor med mycket hög risk för nya kotfrakturer.

Den totala gruppen bensköra patienter med tidigare fraktur är dock stor och uppvisar mycket olika sjukdomsbilder. Nyttan av en behandling med Forsteo kan därför antas vara olika stor för skilda grupper. Att bevilja generell subvention för Forsteo till det begärda priset skulle därför kunna ta resurser från andra angelägna åtgärder inom hälso- och sjukvården som kan antas ge en högre nyttovinst. Därmed kan generell subvention inte anses vara rimlig från samhällsekonomiska utgångspunkter. Företaget har inte heller begärt detta utan har begränsat sin ansökan om subvention till att avse enbart behandling av patienter som har en långt framskriden benskörhet och de patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats eller är olämplig.

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade 2003 att subventionera Forsteo, men subventionen skulle vara begränsad till vissa särskilt angivna grupper av patienter. Nämnden tidsbegränsade också beslutet och beskrev vilken typ av dokumentation som man ansåg sig sakna.

Med anledning av att graden av kostnadseffektivitet varierar mycket mellan olika patientgrupper anser nämnden att det även denna gång finns skäl att begränsa ett beslut om subvention. Detta förstärks av att det fortfarande råder osäkerhet kring många av de antaganden som ligger till grund för jämförelser i den hälsoekonomiska modellen.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att behandling med Forsteo är kostnadseffektiv för patienter som på grund av biverkningar eller andra orsaker inte tål eller inte fått önskad effekt av behandling med bisfosfonater, raloxifen eller strontiumranelat. Det bör framhållas att denna bedömning baserar sig på beräkningar avseende patienter som har haft kliniska kotfrakturer.

Till skillnad från förra beslutet väljer Läkemedelsförmånsnämnden dock att inte inkludera de patienter som visserligen tolererar andra läkemedel mot benskörhet men som har mycket låg bentäthet (T-score mindre än -3), men endast har en tidigare kotfraktur. Anledningen till det är att uppgifterna i den nya ansökan visar på högre kostnader per vunnen QALY för denna grupp, än vad som kom fram i den förra ansökan. Det finns visserligen inte andra kliniska studiedata att hänvisa till idag men en fortsatt bearbetning av den hälsoekonomiska modellen har gjort att företaget har gjort mer restriktiva antaganden kring vilken fraktur reducerande effekt Forsteo har efter avslutad behandling.

Med rimliga antaganden om bland annat den fraktur reducerande effekten efter bisfosfonatbehandling leder en ny, motsvarande begränsning till beräknade kostnader per vunnen QALY på över en miljon kronor. Kostnaden per QALY för den grupp som har T-score mindre än -2,5 och minst två tidigare kliniska kotfrakturer kan beräknas till drygt 900 000 kronor. Även för den gruppen anser Läkemedelsförmånsnämnden att kostnaden per QALY är högre än vad som kan accepteras.

Det finns dock en liten grupp mycket svårt sjuka patienter som både har ett bentäthetsvärde T-score mindre än -3 och minst två kliniska kotfrakturer. Om denna grupp av patienter efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ytterligare frakturer kan detta vara ett skäl för subventionerad användning av Forsteo, även som förstahandsläkemedel.

Mot denna bakgrund anser Läkemedelsförmånsnämnden att det finns skäl att begränsa beslutet om subvention något annorlunda än i det tidigare beslutet från 2003. Dessutom hade det tidigare beslutet ett tidsvillkor som skulle lämna utrymme att ta fram ny information. Det hade därför förenats med begränsningar som skulle öppna för en tillräcklig, men inte okontrollerad, användning av läkemedlet under den aktuella tiden. Detta beslut har begränsningar som syftar till att rikta läkemedelssubventionen till de patienter som har de största behoven och där behandlingen har den bästa kostnadseffektiviteten.

En tidsbegränsning kan övervägas om det behövs för att skapa utrymme för att ta fram ny kunskap om läkemedlet. Det är emellertid tveksamt om något sådant underlag är möjligt att ta fram inom överskådlig tid. Ett beslut förenat med ett nytt tidsvillkor är därför inte meningsfullt.

Läkemedelsförmånsnämnden vill i detta sammanhang också framhålla vikten av att denna typ av dyra läkemedel som har karaktären av specialistprodukter används på ett sätt som innebär en kontrollerad insättning och strukturerad uppföljning av läkemedlet. Nämnden konstaterar att det tyvärr finns få exempel på sådan strukturerad uppföljning av läkemedelsbehandling och att det finns ett behov av uppföljningsverktyg såväl nationellt som lokalt.

Sammanfattningsvis anser Läkemedelsförmånsnämnden att de förutsättningar som anges i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får anses uppfyllda för som mest 18 månaders behandling med Forsteo. Det får bedömas som kostnadseffektivt att behandla vissa begränsade grupper av kvinnor med postmenopausal osteoporos, det vill säga låg bentäthet i ländrygg och/eller höft. I de fall Forsteo används som andra- eller tredjehandsalternativ för behandling av benskörhet är det rimligt att sätta gränsen vid ett bentäthetsvärde med T-score mindre än -2,5. Däremot bör man då också ställa krav på att patienten haft minst en klinisk kotfraktur och att det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling (bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat). Subvention är också rimlig om patienten har bentäthet T-score mindre än -2,5 och under pågående behandling med bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat, drabbats av upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer.

Användningen av Forsteo som förstahandsbehandling blir dock förenad med mycket höga kostnader per QALY, utom för de allra svårast sjuka och därför krävs då att patienten har T-score mindre än -3 vid bentäthetsmätning i ländrygg och/eller höft och har haft upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer och att patienten efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur.

För att bidra till att användningen ska komma att stå i överensstämmelse med de begränsningar som görs i detta beslut åläggs företaget att i sin marknadsföring informera om dessa begränsningar.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Om beslutet går helt eller delvis sökanden emot kan det överklagas till Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet som ska vara skriftligt ska ställas till länsrätten men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagande *inom tre veckor* från den dag då sökanden 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, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, f.d. riksdagsledamoten Ingrid Andersson och f.d. förbundsordförande Christina Wahrolin. I handläggningen har även deltagit adjungerade ledamöterna överläkare Maria Sääf och överläkare Bo Freyschuss. Föredragande har varit Niklas Hedberg.

Axel Edling

Niklas

Hedberg