

Datum
2014-04-30Vår beteckning
3524/2013**SÖKANDE**

ViroPharma SPRL

ViroPharma Sweden AB
Medicinaregatan 8A
413 46 Göteborg**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-05-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cinryze	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	500 IE	Injektionsflaskor, 2 x (500 E + 5 ml)	133411	16071,00	16238,00

Begränsningar

Subventioneras endast för akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem.

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cinryze	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	500 IE	Injektionsflaskor, 2 x (500 E + 5 ml)	133411	16071,00

UTREDNING I ÄRENDET

Heredidärt angioödem (HAE) är en sällsynt, ärftlig sjukdom som visar sig som anfall av smärtsamma svullnader i huden och mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna och i sällsynta fall i hjärnvävnaden. Obehandlade varar anfällen två till fem dagar. Sjukdomen orsakas av en förändring (mutation) i ett arvsanlag som styr bildningen av ett protein i blodet kallat C1-esterashämmare. Mutationerna leder till brist på fungerande C1-esterashämmare.

Cinryze innehåller C1-esterashämmare utvunnet ur mänsklig blodplasma. Cinryze ges som intravenös injektion. Av produktresumén framgår att beslut om självadministrering i hemmet för en patient bör fattas av den behandlande läkaren.

Den godkända indikationen för Cinryze är ”Behandling och prevention av angioödemattacker före ingrepp hos vuxna och ungdomar med hereditärt angioödem (HAE). Rutinmässig prevention av angioödemattacker hos vuxna och ungdomar med allvarliga och återkommande attacker av hereditärt angioödem (HAE), som är intoleranta mot eller får otillräckligt skydd av orala preventionsbehandlingar, eller patienter där upprepad akut behandling inte är tillräckligt.”

För behandling av angioödemfall ges patienten 1 000 enheter vid det första tecknet på ett anfall. Enligt doseringen i produktresumén kan en andra dos på 1 000 enheter ges om patienten inte har svarat tillfredsställande efter en timme, eller tidigare vid svåra anfall eller om insättningen av läkemedlet har blivit fördröjd.

Kliniska studier visar att behandling med läkemedlet under inledningsperioden av ett anfall oftast leder till att symtomen avtar efter några timmar. I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där 71 patienter med HAE-anfall inkluderades minskade behandling med Cinryze inom fyra timmar efter debuten tiden till början av otvetydig lindring av det definierade symtomet jämfört med placebo (medianvärde 2 timmar för Cinryze jämfört med över 4 timmar för placebo, $p=0,048$).¹

¹ Zuraw et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22.

3524/2013

Förutom Cinryze finns tre andra läkemedel godkända för akut behandling av HAE-anfall; Berinert, Firazyr och Ruconest. Berinert är i likhet med Cinryze koncentrat av plasmaderiverad C1-esterashämmare. Firazyr innehåller ikatibant som är en selektiv kompetitiv hämmare av bradykinin 2-receptorn. Ruconest innehåller konestat alfa, en rekombinant human form av C1-esterashämmare. I TLV:s subventionsbeslut för Berinert, Firazyr och Ruconest framgår att företagen inte visat att läkemedlen är kostnadseffektiva för behandling av mindre svåra anfall och för samtliga tre läkemedel är subventionen begränsad till akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan de olika behandlingsalternativen. Företaget argumenterar för att behandling av svåra anfall vid HAE med Cinryze ger en liknande klinisk nytta som Berinert, Firazyr och Ruconest.

Den primära jämförelsen görs mot Berinert. TLV har tidigare bedömt att Ruconest enligt korrigerad SPC dos, det vill säga korrigerat för behov av ytterligare doser enligt de kliniska studierna, har en likartad effekt och kostnad som den korrigerade SPC dosen med Berinert. TLV har tidigare även bedömt att Firazyr enligt korrigerad SPC dos har en likartad effekt och kostnad som den korrigerade SPC dosen med Berinert. På grund av detta kan en direkt kostnadsjämförelse med Berinert vara tillräcklig om Cinryze bedöms ha en likartad effekt som Berinert.

TLV har tidigare bedömt att Berinert, Firazyr och Ruconest enbart är kostnadseffektiva läkemedel vid svåra anfall av hereditärt angioödem. Därav följer att en kostnadsjämförelse mellan Cinryze och Berinert som visar att Cinryze har en likartad kostnadseffektivitet som Berinert också visar att Cinryze endast är kostnadseffektivt vid svåra anfall. För att visa kostnadseffektivitet vid mindre svåra anfall skulle en fullständig kostnads-nytto analys krävas, något som företaget inte inkommit med. Företaget har dock inte heller argumenterat för subvention även vid mindre svåra anfall.

Enligt produktresuméerna är den rekommenderade dosen av Berinert vid akut behandling av anfall viktrelaterad, medan Cinryze doseras med 1 000 enheter per injektionstillfälle. I båda fallen kan en ytterligare dos behöva administreras vid de tillfällen symtomen inte avtar. Om en kostnadsjämförelse görs med utgångspunkt i SPC, korrigerat för behov av ytterligare doser enligt de kliniska studierna, så är den genomsnittliga behandlingskosten med Cinryze likartad den genomsnittliga behandlingskosten med Berinert. Kostnadsjämförelsen grundas på ett antagande om likvärdig effekt mellan preparaten. Utöver läkemedelskostnaderna ger läkemedlen upphov till liknande kringkostnader.

För att förebygga HAE-anfall före ett medicinskt, dentalt eller kirurgiskt ingrepp ges 1 000 enheter Cinryze inom 24 timmar före ingreppet. I det kliniska programmet administrerades Cinryze öppet före totalt 91 medicinska, dentala eller kirurgiska ingrepp (40 ingrepp på barn och 51 ingrepp på vuxna). För 98 % av ingreppen rapporterades inga HAE-anfall inom de första 72 timmarna efter Cinryze-dosen.² Eftersom det inte finns någon kontrollarm är marginalnyttan av Cinryze vid preventionsbehandling inför ingrepp inte känd.

² EMA. Assessment report Cinryze.

Företaget har inkommit med en kostnadsjämförelse mot Berinert som visar att preventionsbehandling inför ingrepp med Cinryze är dyrare än behandling med Berinert. Berinert är godkänt, men inte subventionerat, för detta användningsområde. Företaget har inte lämnat in något stöd för att preventionsbehandling inför ingrepp med Cinryze är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling.

Effekten av rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med cross-overdesign där 22 patienter inkluderades. Studien bestod av två på varandra följande tolvveckors perioder under vilka patienterna fick Cinryze (1 000 enheter) var tredje till var fjärde dag alternativt placebo. Patienterna skulle ha minst två anfall per månad för att inkluderas i studien.

Studiens primära effektmått var antalet anfall under respektive behandlingsfas. Studien visade att rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze resulterade i en reduktion av antalet HAE-anfall jämfört med placebo. I genomsnitt var antalet anfall under respektive tolvveckorsperiod 6,3 för Cinryze jämfört med 12,7 för placebo, $p < 0,0001$.³

Sekundära effektmått var svårighetsgrad av anfall, anfallsduration, och totala antalet dagar med svullnad under respektive behandlingsfas. Patienterna ombads dagligen föra dagbok över symtom genom hela studien. Patienterna fick klassificera sina symtom av anfällen som inga (=0), milda (=1), moderata (=2), eller svåra (=3). Ingen definition för respektive svårighetsgrad anges. Angioödemanfällen var enligt detta mått mindre svåra under preventionsbehandling med Cinryze jämfört med placebo med en genomsnittlig allvarlighetspoäng om 1,3 jämfört med 1,9 ($p = 0,0008$).

Anfallen var även mer kortvariga vid behandling med Cinryze jämfört med placebo, genomsnittlig tid var 2,1 dagar jämfört med 3,4 dagar ($p = 0,0004$). Det totala antalet dagar med svullnad under förebyggande behandling med Cinryze reducerades jämfört med placebo, genomsnittlig tid var 10,1 dagar jämfört med 29,6 dagar ($p < 0,0001$). Det krävdes även färre öppna Cinryze-injektioner för behandling av HAE-anfall under den förebyggande behandlingen med Cinryze jämfört med placebo, i genomsnitt 4,7 injektioner jämfört med 15,4 injektioner ($p < 0,0001$).

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys där rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze i kombination med akut behandling av anfall jämförs med ingen rutinmässig förebyggande behandling i kombination med akut behandling av svåra anfall. Företaget menar att rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze är kostnadseffektiv för patienter som har åtminstone fem svåra anfall per månad vid frånvaro av rutinmässig förebyggande behandling. Företaget uppskattar att det är fem till sju personer i Sverige som har så frekventa anfall av den svårighetsgraden.

Effekten som modellen bygger på i termer av minskad anfallsfrekvens baseras på resultaten i den randomiserade kliniska studien. I den mättes antalet anfall som patienterna drabbades av

³ Zuraw et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22.

3524/2013

under en tolvveckorsperiod när de stod på förebyggande behandling med Cinryze, 6,3 anfall, respektive placebo, 12,7 anfall. Utifrån denna skillnad beräknar företaget en relativ risk om 0,496 och applicerar den på de modellerade patienterna utan förebyggande behandling som drabbas av svåra anfall. Företaget utgår således från att den minskade risken för anfall uppmätt för genomsnittet av patienter i den kliniska studien även gäller specifikt för patienter som drabbas av frekventa, svåra anfall.

I den kliniska studien fick patienterna klassificera sina symtom på en integerskala från noll till tre, där värdena motsvarade inga, milda, moderata respektive svåra symtom. Den genomsnittliga allvarlighetspoängen var 1,3 för Cinryze-armen och 1,9 för placeboarmen. Med differensen som utgångspunkt skattar företaget hur mycket ett svårt anfall mildras om en patient står på rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze i förhållande till om patienten inte stått på förebyggande behandling med Cinryze. Det görs genom att allvarlighetspoängen 3 (svårt anfall) multipliceras med differensen vilket ungefärligen resulterar i värdet två (det vill säga moderat anfall).

Livskvalitetsvikter för patienter med HAE finns presenterat i en nyligen publicerad artikel.⁴ Studien gjordes i form av brevutskick till 139 patienter ur det svenska HAE-registret (SwehaReg) varav 103 svarade och 77 fyllde i kompletta livskvalitetsformulär.

Patienterna fick fylla i två EQ-5D-5L formulär. I det ena skulle de ange hur de mår idag, och i den andra skulle de ange hur de mår vid sitt senaste HAE-anfall. Därtill skulle de ange svårighetsgraden på sitt senaste anfall i enlighet med tre olika beskrivningar av svårighetsgrader. Patienterna tillfrågades inte om hur länge de hade den sänkta livskvaliteten.

För att beräkna tiden som patienterna drabbas av livskvalitetssänkningar så utgår företaget från den kliniska studien och anger totala tiden för ett genomsnittligt anfall om en person står på rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze till 2,1 dagar och utan rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze till 3,4 dagar.

Den kostnad som tillkommer för rutinmässig förebyggande behandling med Cinryze är primärt den direkta läkemedelskostnaden. Företaget har beaktat kostnader för att en sjuksköterska tränar patienten i att hantera intravenösa injektioner samt uppföljande kontroller.

Preventionsbehandling med Cinryze utgörs av 1 000 enheter med tre eller fyra dagars mellanrum, det vill säga två gånger per vecka. Företagets anger den genomsnittliga månatliga behandlingarkostnaden till 141 600 kronor.

Företaget presenterar skattningar av resursåtgången när patienter drabbas av anfall av olika svårighetsgrad utifrån utlåtanden av kliniska experter. Resursåtgången kombineras med enhetspriser från Södra regionens prislista för att ta fram kostnader för ett anfall. Den skattade

⁴ Nordenfelt et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy and Asthma Proceedings 35:185-190, 2014.

kostnaden för ett allvarligt anfall uppgår då till 27 250 kronor medan ett moderat anfall förväntas kosta 6 200 kronor.

Företaget tar hänsyn till indirekta kostnader i sin analys genom att de beaktar produktivitetsspekter. Företaget utgår från att patienter med svåra, moderata respektive milda anfall är frånvarande från arbetet fyra, tre respektive två dagar. Den huvudsakliga källan för det är input från kliniska experter som företaget refererar till, men företaget refererar även till ett ännu opublicerat manuskript samt studien där livskvalitetsvikterna presenteras.

Modellen bygger på flera viktiga antaganden som är av stor betydelse för kostnadseffektivitetskvoten. Resultaten är mycket känsliga för små förändringar i antaganden.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska 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.

Enligt 11 § förmånslagen får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Cinryze är godkänt för ”Behandling och prevention av angioödemattacker före ingrepp hos vuxna och ungdomar med arvetärt angioödem (HAE). Rutinmässig prevention av angioödemattacker hos vuxna och ungdomar med allvarliga och återkommande attacker av arvetärt angioödem (HAE), som är intoleranta mot eller får otillräckligt skydd av orala preventionsbehandlingar, eller patienter där upprepad akut behandling inte är tillräckligt.”

Anfallen vid arvetärt angioödem varierar i svårighetsgrad från relativt milda till livshotande. Det är viktigt att effektiv behandling finns lätt tillgänglig för de patienter som behöver den.

3524/2013

Akut behandling av svåra anfall vid HAE med Cinryze förefaller ge liknande klinisk nytta till en liknande kostnad i jämförelse med det mest relevanta jämförelsealternativet Berinert, som ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Enligt TLV finns det en risk att läkemedlet i vissa fall kommer att användas vid behandling av mindre svåra anfall. Företaget har inte visat att Cinryze är kostnadseffektivt för denna typ av användning, varför ett beslut om subvention bör åtföljas av en begränsning till endast svåra anfall.

TLV kan konstatera att vid behandling för att förebygga angioödemattacker som kan utlösas av medicinska, dentala eller kirurgiska ingrepp har företaget inte visat att behandling med Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

I den hälsoekonomiska modellen där rutinmässig preventionsbehandling med Cinryze i kombination med akut behandling av attacker jämförs med ingen preventionsbehandling i kombination med akut behandling av svåra attacker är det underlag som ligger till grund för flera viktiga antaganden bristfälligt.

Utöver övriga svagheter i analysen så är ett fundamentalt antagande i beräkningen att i princip samtliga anfall går från att vara svåra till måttliga när preventionsbehandling med Cinryze påbörjas. TLV bedömer att det antagandet inte är tillräckligt väl underbyggt. Ansökan bygger även på att det är möjligt att identifiera en subgrupp av patienter som får åtminstone fem svåra anfall varje månad.

TLV bedömer därmed att det sökande företaget inte har visat att Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av HAE.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Cinryze, med stöd av 11 § förmånslagen, ska ingå i läkemedelsförmånerna för akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem. Företaget ska åläggas att i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om de begränsningar som gäller enligt detta beslut. Ansökan ska därför bifallas med ovan begränsningar och villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschef Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Fredrik Nilsson och juristen Alicia Ahlberg.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm