

SÖKANDE

Eli Lilly Sweden AB
 Kontaktperson: Karl-Johan Myrén
 Box 300 37
 104 25 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att Forsteo, lösning i förfylld injektionsspenna, skall ingå i läkemedelsförhållningarna med nedanstående begränsningar och villkor. Nämnden fastställer pris enligt följande att gälla från och med den 20 december 2003

Priset fastställs till

Form	Styrka	Förpackning	AIP	AUP
Lösning i förfylld injektionsspenna	20 mikrogram / 80 mikroliter	750 mg teriparatide i 3 ml, motsv. 28 doser	3 609,20 SEK	3 808,50 SEK

Begränsningar

Forsteo ingår i läkemedelsförhållningarna enbart vid behandling av

- kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och som har ett bentäthetsvärde <-3 SD (bentäthetsvärdet avser T-score och värdet skall verifieras med helkroppsmätare med avseende på ländrygg och höft);
- kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och för vilka det dokumenterats att de på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar bisfosfonatbehandling;
- kvinnor som trots pågående bisfosfonatbehandling drabbas av upprepade (minst två) benskörhetsfrakturer sedan behandlingen inleddes.

Forsteo ingår i läkemedelsförhållningarna under tiden den 20 december 2003 – den 31 december 2005.

Villkor

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

ANSÖKAN

Eli Lilly Sweden AB har ansökt om att Forsteo, lösning för injektion i förfylld injektionspenna, skall få ingå i läkemedelsförmånerna och att priset fastställs till 128,90 SEK per dos. Den terapeutiska indikationen för läkemedlet omfattar kvinnor med manifest osteoporos, dvs benskörhet med förekomst av minst en benskörhetsrelaterad fraktur. Ansökan om subvention har begränsats till att omfatta enbart de patienter som har en mycket låg bentäthet (<-3 SD) och de patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats.

Forsteo innehåller substansen teriparatid som är en analog till kroppseget paratyroidea-hormon. Företaget anför att Forsteo har en verkningsmekanism som skiljer sig från de läkemedel som hittills kommit till användning vid behandling av osteoporos. I stället för att som tidigare i första hand minska nerbrytningen av benvävnad erbjuder Forsteo en möjlighet att påverka uppbyggnaden och på relativt kort tid öka bentätheten hos de drabbade patienterna. Företaget hävdar vidare att man efter 18 månaders behandling kan reducera risken för nya frakturer i kotpelaren med ca nio procent. Företaget framhåller även att den av företaget ingivna hälsoekonomiska modellen visar att Forsteo är en kostnadseffektiv behandling av patienter med svår osteoporos samt patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats.

Företaget avser att genomföra ett omfattande uppföljningsprogram, European Forsteo Observational Study (EFOS). Avsikten är att så många som möjligt av de patienter som behandlas med Forsteo skall ingå i denna uppföljning. För Sveriges del planeras att ca 200 patienter skall ingå. Målsättningen för studien är att studera förändringen över tiden av frekvensen av kliniska frakturer, såväl när det gäller vertebrala (som avser en eller flera ryggkotor) som icke-vertebrala. Enligt företaget kommer EFOS att kunna erbjuda goda möjligheter att följa upp efterlevnaden av ett begränsat subventionsbeslut.

BAKGRUND

Osteoporos är en sjukdom som karakteriseras av minskad benmassa och försämrade mikroarkitektur i benvävnaden. Detta leder till skörare ben och större risk för benbrott, framförallt i höft, ryggrad och handled.

Cellerna i skelettet förnyas som alla andra celler. Hos yngre personer sker nedbrytning och nyuppbyggnad av skelettet kontinuerligt och hos äldre personer är det normalt att den process som står för nyuppbyggnaden av benet blir mindre effektiv. För de flesta patienter räcker den samlade benmassan i unga år för att det normala åldrandet skall kunna fortgå utan att benen blir alltför sköra. Hos vissa personer blir minskningen dock större än vad som är normalt också i förhållande till den stigande åldern och man talar då om benskörhet.

Sjukdomen är vanligast hos kvinnor och risken att drabbas har ett starkt samband med stigande ålder. Antalet drabbade per år ökar och detta beror troligen främst på att livslängden och antalet äldre ökar. Varje år inträffar i Sverige ca 70 000 frakturer som kan relateras till osteoporos. Sådana frakturer resulterar i stora kostnader för samhället och orsakar lidande för de personer som drabbas.

Osteoporos behandlas farmakologiskt främst med tre grupper av läkemedel, dels kalcium och D-vitamintillskott, dels hormonsubstitution, dels antiresorptiv behandling. Kalcium och D-vitamin anses av många vara ett kosttillskott och används i allmänhet som en basbehandling som kompletteras med något annat läkemedel. Till de allra äldsta patienterna används dock

kalcium och D-vitamin utan annat tillägg. Hormonsubstitution i form av östrogenbehandling i låga doser är för närvarande ifrågasatt som effektiv behandling av osteoporos.

Den tredje gruppen läkemedel som används vid behandling av osteoporos är de så kallade resorptionshämmarna. Dessa läkemedel hämmar nedbrytningen av skelettet och gör det därmed lättare för kroppens ordinarie uppbyggnadsprocess att återställa benet som hos en frisk individ. För resorptionshämmarna finns idag dokumentation om effekten på patienter med låg bentäthet som visar att läkemedlen kan förebygga frakturer både i kotpelare och i höft. Behandlingskostnaden för dessa resorptionshämmande läkemedel uppgår till högst 4 000 SEK per år och patient, medan motsvarande kostnad för Forsteo skulle komma att bli ca 47 000 SEK.

UTREDNING I ÄRENDET

Enligt företaget kan behandling med Forsteo leda till ökad bentäthet och minskad risk att drabbas av frakturer i kotpelaren. Enligt den terapeutiska indikationen i produktresumén är Forsteo avsett för kvinnor som lider av osteoporos och som har drabbats av minst en osteoporosrelaterad fraktur. Förekomsten av frakturer i kotpelaren minskar signifikant men detta har inte visats gälla för höftfrakturer. Långtidseffekterna av läkemedlet är inte fullständigt klara. En studie som var planerad att pågå i 36 månader avbröts då patienterna deltagit mellan 18 och 23 månader och därför baseras utvärderingarna på en behandlingstid vars medianvärde ligger på 19,2 månader. Tills ytterligare data föreligger skall därför, enligt av godkännandemyndigheten fastställd produktresumé, den rekommenderade behandlingstiden på 18 månader inte överskridas.

Forsteo ges en gång om dagen som en subcutan injektion, dvs. under huden. Forsteo är tänkt att användas i kombination med kalcium och D-vitamin tillskott. Utredningen visar att tre patientgrupper i första hand är aktuella för behandling. Dessa utgörs av dels kvinnor med en mycket hög risk för nya frakturer, dels kvinnor som inte fått tillräcklig effekt av anti-resorptiv behandling, dels kvinnor som inte tål sådan behandling. Ansökan om subvention har begränsats till dessa patientgrupper.

Det finns fyra studier över behandling med Forsteo som är av större betydelse än övriga. Den första av dessa, en 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) är den mest betydelsefulla. Utöver denna studie finns resultat från två studier där behandling av kvinnor med Forsteo jämförts mot annan behandling, alendronat respektive hormonsubstitution. Därutöver finns en placebokontrollerad studie på män. Vid behandling av män har man visat att Forsteo leder till ökad bentäthet men det är inte visat att man kan reducera antalet frakturer. Det europeiska godkännandet av läkemedlet omfattar därför inte behandling av män.

Kostnadseffektivitetsanalysen i företagens ansökan bygger i stor utsträckning på effektdata från den stora multicenterstudien och analysen avser Forsteo jämfört med bisfosfonatbehandling, i form av alendronat. För den grupp som inte tolererar bisfosfonater finns en analys gjord mot placebo. Läkemedelsförmånsnämnden har speciellt granskat kostnadseffektiviteten för de patientgrupper som avses med ansökan. Kostnaden för ett kvalitetsjusterat levnadsår i dessa begränsade grupper ligger enligt beräkningarna i intervallet 300 000 till 600 000 SEK.

Till ansökan har företaget fogat uttalanden och kliniska kommentarer från experter inom terapiområdet. Läkemedelsförmånsnämnden har därutöver inhämtat ytterligare uppgifter om den förmodade kliniska användningen av läkemedlet och vilka antaganden som är rimliga att göra i den hälsoekonomiska modellen från en av dessa experter, professor Östen Ljunggren vid medicinkliniken, Uppsala Akademiska Sjukhus. Motsvarande uppgifter har nämnden inhämtat från överläkare Maria Sääf vid kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska Sjukhuset.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Forsteo inte skall omfattas av läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Läkemedlet innebär en helt ny behandlingsprincip för svårartad osteoporos och kan bedömas vara ett värdefullt tillskott för den begränsade patientgrupp som företaget ansöker för. Dock måste beaktas att risken för höftfrakturer, vilket är den mest invalidiserande och för samhället mest kostsamma effekten av osteoporos, inte minskar vid behandlingen. Av den dokumentation gruppen tagit del av kan den inte finna studier som visar skillnader i effekt mellan Forsteo och alendronat vid kotfrakturer.

Forsteo är ett nytt, endogent läkemedel med alla de fördelar men även risker som detta innebär. Av patientsäkerhetsskäl finns det därför anledning att hålla förskrivningen kontrollerad och förskrivargruppen liten till dess data finns på läkemedlet i klinisk användning.

Av den beräknade populationen bedöms att endast 13 procent kommer att få tillgång till läkemedlet. Patientgruppen kan därför antas komma att bli betydligt större än så, inte minst eftersom marknadsföringen i massmedia redan har påbörjats. Gruppen ser också en risk för indikationsglidning, dvs att fler patienter än de som egentligen tillhör målgruppen får läkemedlet. Redovisad kostnadseffektivitet är redan i välkontrollerade studier förhållandevis låg. Denna kan bedömas komma att sjunka ytterligare om inte förskrivningen sker på rätt indikation. Om fler patienter får del av läkemedlet bör priset därför vara betydligt lägre än det ansökta. Det är därför väsentligt att kunna följa upp att förskrivningen sker på ett kostnadseffektivt sätt. Det bör därför krävas en retrospektiv studie för att mäta detta. Den naturalistiska uppföljningsstudie som företaget planerar uppfyller inte dessa krav.

Gruppen förordar med anledning av ovanstående att Forsteo inte omfattas av läkemedelsförmånerna.

Om Läkemedelsförmånsnämnden ändå väljer att ta in Forsteo i läkemedelsförmånerna anser gruppen att följande villkor måste ställas, så att förskrivningen kan ske under kontrollerade former:

Företaget bör åläggas att i all sin marknadsföring rikta denna endast till specialister inom osteoporosområdet och på ett sådant sätt att övriga förskrivargrupper inte berörs. Annonsering skall t ex inte tillåtas ske i bred fackpress.

Företaget bör vidare åläggas att genomföra en uppföljande studie för att undersöka läkemedlets användning. Förskrivningen inom läkemedelsförmånen bör också villkoras till osteoporosspecialister. Detta har inte prövats av nämnden tidigare. Vad gäller Forsteo anser Landstingens läkemedelsförmånsgrupp att ett sådant villkorsinstrument vore tillämpligt.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar med såväl Landstingens läkemedelsförmånsgrupp som företaget.

SKÄL FÖR BESLUTET

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att osteoporos orsakar betydande lidande för de personer som drabbas av komplikationer av sjukdomen och att behandling av tillståndet därför är 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 kvinnor med hög frakturrisik. Det råder dock fortfarande

osäkerhet om behandlingens effekter på lång sikt, dvs. hur patientnyttan påverkas då patienten avslutat behandlingen med Forsteo.

Läkemedelsförmånsnämnden har att bedöma om ett läkemedel är kostnadseffektivt. Det ankommer på det sökande företaget att visa det. Ett nytt läkemedel som är förknippat med högre kostnader än befintlig terapi bör således inte ingå i förmånerna om inte den högre kostnaden motiveras av en bättre klinisk effekt. Effekten kan ta sig uttryck dels i förbättrad hälsa, dels i minskade kostnader för annan behandling eller omsorg samt indirekta kostnader som kan förknippas med tillståndet. Eftersom kostnaden för Forsteo är mycket hög ställer det också höga krav på effekten av behandlingen i fråga samt på hur kostnadseffektivitetsanalysen är utförd.

Den totala gruppen bensköra patienter med tidigare fraktur är stor och uppvisar mycket olika sjukdomsbilder. Nyttan av en behandling med Forsteo kan därför antas vara olika 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 mycket låg bentäthet (<-3 SD) samt patienter där behandling med bisfosfonater misslyckats.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att Forsteo är kostnadseffektivt, det vill säga att kostnaden står i rimlig proportion till hälsovinsten med hänsyn tagen till sjukdomens svårighetsgrad, för patienter som på grund av biverkningar eller andra orsaker inte tål bisfosfonater samt för patienter med mycket låg bentäthet. Dokumentationen beträffande behandlingens effekter på patienter som tål men inte förbättrats med annan benskörhetsbehandling är däremot osäker.

Den sistnämnda gruppen omfattar kvinnor där bisfosfonatbehandling misslyckats på grund av bristande effekt. För denna grupp saknas i stort sett dokumentation beträffande nyttan med behandlingen. Företaget har i sin ansökan gett uttryck för uppfattningen att man av en enda inträffad fraktur under pågående behandling med bisfosfonater bör kunna sluta sig till att behandlingen misslyckats. Läkemedelsförmånsnämnden känner inte till något läkemedel som ger ett fullständigt skydd mot nya frakturer. Efter kontakter med sakkunniga gör nämnden dock bedömningen att upprepade omotiverade frakturer kan anses utgöra ett tecken på att den pågående behandlingen inte har tillräcklig effekt. Enligt Läkemedelsförmånsnämndens uppfattning bör det därför krävas minst två eller fler konstaterade frakturer under pågående behandling med bisfosfonater för att en behandling skall kunna betraktas som misslyckad. Mot bakgrund av att Forsteo till sin verkningsmekanism skiljer sig från andra läkemedel mot osteoporos anser nämnden att det inte kan hållas för osannolikt att även dessa patienter skulle kunna ha god nytta av behandlingen och att det därför kan finnas anledning att pröva Forsteo när annan behandling inte visat sig verksamt.

Sammanfattningsvis anser Läkemedelsförmånsnämnden att de förutsättningar som anges i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får anses uppfyllda för behandling av *dels* de kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och som har ett bentäthetsvärde <-3 SD, *dels* de kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och för vilka det har dokumenterats att de på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar bisfosfonatbehandling, *dels* de kvinnor som trots pågående bisfosfonatbehandling drabbas av upprepade benskörhetsfrakturer (minst två sedan bisfosfonatbehandlingen inleddes).

Även om Läkemedelsförmånsnämnden har att utgå från att läkemedelsförmånerna i princip utgör ett produktbaserat system, kan nämnden undantagsvis frångå denna princip och begränsa subventionen till att avse ett visst användningsområde eller en viss patientgrupp. Nämnden har slagit fast att en sådan begränsning måste vara så utformad att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där den framstår som kostnadseffektiv. Om de patientgrupper för vilka behandlingen är kostnadseffektiv kan urskiljas med tillräcklig säkerhet så att förskrivningen kommer att ske endast till dessa kan det således vara motiverat att göra sådana begränsningar. De avgränsningar som redovisats i det föregående bygger på väldokumenterade metoder såsom mätning av bentäthet i ländrygg och höft, objektivt verifierbara fynd som förekomsten av frakturer samt dokumenterade biverkningar. Det bör därför inte råda något tvivel om vilka patienter som kan få läkemedlet inom förmånerna.

Företaget har i sin ansökan uppgett att de patienter som omfattas av någon av de ovan nämnda begränsningarna, och för vilka ansökan är avsedd, utgör totalt ca 600 patienter i Sverige. Mot bakgrund av detta och av vad de av nämnden hörda experterna angett beträffande den förmodade användningen av Forsteo, bygger Läkemedelsförmånsnämnden sin bedömning på antagandet att patientpopulationen inte väsentligt kommer att överstiga detta antal. Ett större antal behandlade patienter skulle tyda på att behandling ges till patienter för vilka behandlingen inte är kostnadseffektiv. För att bidra till att användningen skall komma att stå i överensstämmelse med de begränsningar som görs i detta beslut åläggs företaget att i sin marknadsföring informera om dessa begränsningar.

Det finns osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. Slutsatserna om riskreducering under pågående behandling vilar på en enda studie (Neer et al.) som huvudsakligen omfattar en grupp patienter som inte tidigare behandlats med läkemedel mot osteoporos. Det råder därför osäkerhet om effekten av en behandling med Forsteo för dem som tidigare haft en annan behandling. Studien ger belägg för att Forsteo reducerar antalet kotfrakturer medan resultaten för höft-och handledsfrakturer är mer osäkra. Vidare föreligger det knapphändiga uppgifter om hur lång tid efter avslutad behandling som Forsteo har effekt.

Det är på grund av detta angeläget med ytterligare kunskap om nyttan av behandlingen med Forsteo. Det finns därför anledning att tidsbegränsa beslutet om subvention. En tidsbegränsning skapar utrymme för att uppnå en bättre kunskap om effekterna av ett nytt läkemedel. En tidsbegränsning bör avvägas så att den lämnar tid för att ta fram kunskap men inte ger utrymme för en okontrollerad användning av läkemedlet. Nämnden anser att en tidsrymd om två år bör räcka för att sådan kunskap som krävs för att kunna göra ett mer långsiktigt ställningstagande skall finnas att tillgå. På två års sikt kan kunskaperna om läkemedlets effekter förväntas ha ökat och därmed även möjligheterna att bättre kunna analysera det hälsoekonomiska värdet av behandling med Forsteo. Sådan kunskap kan då läggas till grund för en ny ansökan om subvention.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Om beslutet går helt eller delvis sökanden emot kan det överklagas till Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet som skall vara skriftligt skall 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, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Ann-Katrine Granérus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge och f.d. statsråd Gertrud Sigurdsen. Föredragande har varit Niklas Hedberg.

Axel Edling

Niklas Hedberg