

SÖKANDE

Intermune UK Ltd
One Victoria Street
Bristol, BS1 6AA
United Kingdom

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 28 juni 2012 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Esbriet	Kapsel, hård	267 mg	Blister, 4 x 63kapslar (4-week maintenance package)	154952	20 313,50	20 480,50
Esbriet	Kapsel, hård	267 mg	Blister, 1 x 21 kapslar (14-day titration package) 1 x 42 kapslar	563111	5 347,92	5 502,00

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter med FVC under 80 procent.

Villkor

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om den begränsning som gäller för förskrivning med subvention.

Företaget ska senast den 1 januari 2015 redovisa följande information för TLV:

- 1.) En sammanställning av tillgängliga resultat från studien ASCEND samt uppdaterade resultat från studien RECAP. Resultaten ska jämföras med de värden som används i den hälsoekonomiska modellen.
- 2.) Hur läkemedlet används i klinisk praxis och hur begränsningen följs.

ANSÖKAN

Intermune UK Ltd (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Esbriet	Kapsel, hård	267 mg	Blister, 4 x 63kapslar (4-week maintenance package)	154952	20 313,50
Esbriet	Kapsel, hård	267 mg	Blister, 1 x 21 kapslar (14-day titration package) 1 x 42 kapslar	563111	5 347,92

UTREDNING I ÄRENDET

Esbriet används för att behandla vuxna med lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF). IPF är en kronisk sjukdom vid vilken bindväv bildas kontinuerligt i lungorna, vilket orsakar ihållande hosta, återkommande lunginfektioner och svår andfåddhet. Idiopatisk innebär att orsaken till sjukdomen är okänd.

Esbriet är ett särläkemedel¹ som används vid ett allvarligt tillstånd där medianöverlevnaden efter diagnos är 2-5 år och där det inte finns någon annan godkänd terapi med dokumenterad positiv effekt på sjukdomen.

IPF karaktäriseras av progressiv fibros i lungorna vilket leder till sänkt lungvolym och progressiv lunginsufficiens. Patienten kan uppleva långa perioder av relativ stabilitet men akuta episoder med snabb respiratorisk försämring kan resultera i död. IPF är en sjukdom med heterogena patientgrupper. Sjukdomsförloppet varierar mycket med perioder av stabilitet och progression. Därför följer man patienten över tid för att kunna sätta in behandling vid progression.

För att klinisk följa sjukdomsstatus används FVC (Forced Vital Capacity) för bedömning av lungfunktion. FVC är den maximala mängd luft som patienten kan andas ut efter att ha tagit ett djupt andetag. Denna mängd minskar allt eftersom sjukdomen förvärras. IPF patienter som har FVC på 80 procent eller mer har en risk att dö inom tolv månader på under tre procent. De har fortfarande en relativt god hälsa och har tappat en mindre del av lungfunktionen.

Rekommenderad daglig dos av Esbriet till patienter med IPF är 3 kapslar à 267 mg 3 gånger dagligen tillsammans med föda, totalt 2 403 mg/dag. Dosen titreras upp under en period om 14 dagar. Doser överstigande 2 403 mg/dag rekommenderas inte till några patienter.

Dosen kan behöva justeras vid gastrointestinala biverkningar, om patienten får en fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag, om ALAT- och/eller ASAT-värdena stiger avsevärt eller för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

¹ Ett läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar.

Esbriet jämfördes med placebo i två huvudstudier (PIPF-004 och PIPF-006) med sammanlagt 779 IPF-patienter. I PIPF-004 jämfördes också två olika doser av Esbriet. Lungfunktionen hos IPF-patienter försämras med tiden. I båda studierna var det primära effektmåttet förändringen av patienternas lungfunktion efter 72 veckors behandling, vilket mättes med hjälp av FVC.

I PIPF-004 uppvisade de patienter som fick Esbriet en mindre minskning av FVC efter 72 veckor än de patienter som fick placebo. I PIPF-004 visade det sig även att Esbriet gav bättre effekt vid den högre dosen. Resultaten för den högre dosen i PIPF-004, tillsammans med resultaten från PIPF-006 (med samma högre dos), visade att den genomsnittliga minskningen av FVC var 8,5 procent hos de patienter som fick Esbriet jämfört med 11 procent hos de patienter som fick placebo.

I studierna mättes även en rad sekundära effektmått som 6MWT (6 Minute Walk Test), SGRQ², progressionsfri överlevnad, sjukhusinläggningar, IPF-mortalitet och icke-IPF mortalitet. De huvudsakliga sekundära effektmåtten var tid till död eller sjukdomsprogression och 6MWT. 6MWT är ett mått på prestationsförmåga, det mäter den sträcka som patienten kan gå på sex minuter. Förändringar i 6MWT hos IPF patienter är prediktivt för mortalitet. När man kombinerar de båda studierna visar även det sekundära effektmåttet 6MWT signifikans till fördel för Esbriet jämfört med placebo.

Patienter med FVC under 50 procent var exkluderade från de studier som ligger till grund för EMAs godkännande av Esbriet, dessa patienter brukar anses ha svår IPF och ingår inte i den godkända indikationen.

Läkemedelskostnaden för underhållsbehandling med Esbriet uppgår till cirka 266 000 kronor per år vid normaldosering enligt produktresumén.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i formen av en kostnad-nyttö analys. Modellen har utvecklats för att beräkna totala kostnader och vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Esbriet jämfört med ingen behandling. Modellen är baserad på individdata från de kliniska studierna och det som driver modellen är utvecklingen av FVC och 6MWD över tid. FVC och 6MWD används till att skatta mortalitetsrisk, resursåtgång och livskvalitetsnivå.

För patienter med FVC under 80 procent är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår beräknad till cirka 724 000 kronor vilket motsvarar en kostnad av ca 475 000 kronor för ett ytterligare levnadsår. Det som driver kostnaden per QALY är framförallt förlängd överlevnad och kostnaden för Esbriet.

Den huvudsakliga osäkerheten i modelleringen avser Esbriets relativa effekt på mortalitet vid längre tids användning. Osäkerheten avseende kostnaden per QALY är måttlig.

² SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – mäter livskvalitet hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom.

Företaget har en pågående studie RECAP. I den studien följer man de patienter som fullföljde PIPF-004 och PIPF-006. Företaget har även nyligen startat en studie i USA, ASCEND, där man beräknar att inkludera cirka 500 patienter och där man förväntar sig resultat år 2014-2015.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte kommit in med något yttrande.

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 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.

TLV gör följande bedömning.

Esbriet används för att behandla vuxna med lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF). IPF är en kronisk sjukdom vid vilken bindväv bildas kontinuerligt i lungorna, vilket orsakar ihållande hosta, återkommande lunginfektioner och svår andfåddhet.

Esbriet är ett särläkemedel som används vid ett allvarligt tillstånd där medianöverlevnaden efter diagnos är 2-5 år, och där det inte finns någon annan godkänd terapi med dokumenterad positiv effekt på sjukdomen.

När de två studierna som ligger till grund för EMAs godkännande kombineras är det primära effektmåttet, FVC, signifikant. Detsamma gäller för det sekundära effektmåttet 6MWT, vilket är ett mått på prestationsförmågan.

Att behandla patienter med Esbriet inom hela den godkända indikationen ger en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Med en begränsning till de patienter som har FVC under 80 procent blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 724 000 kronor.

TLV bedömer att produkten är kostnadseffektiv vid behandling av patienter som har en lungkapacitet i spannet 50-80 procent jämfört med ingen behandling. Den nytta som uppkommer av att behandla denna patientgrupp är att patienten ökar sin chans för överlevnad.

IPF patienter som har FVC på 80 procent eller mer har en risk att dö inom tolv månader på under tre procent. De har fortfarande en relativt god hälsa och har tappat en mindre del av lungfunktionen. Med ovanstående begränsning undviker man att behandla patienter med

stabil IPF i ett tidigt sjukdomsskede med inga eller milda kliniska symtom där kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är mycket hög.

Det är när sjukdomen progredierar som risken för att dö ökar. Alla patienter med mild till måttlig IPF kommer att få möjlighet att behandlas med Esbriet inom förmånssystemet när det finns evidens för att lungfunktionen försämrats. Idag följer vården dessa patienter över tid och kontrollerar dem regelbundet vilket gör att man kan sätta in Esbriet med subvention när patienten uppfyller ovanstående begränsning.

Även med ovanstående begränsning är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår hög, men med tanke på sjukdomens svårighetsgrad, att medianöverlevnaden är 2-5 år efter diagnos samt att det inte finns någon annan behandling med dokumenterad positiv effekt så anser TLV att kostnaden är rimlig för den begränsade patientgruppen som nämns ovan.

Företaget ska vidare i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om den begränsning som gäller för förskrivning med subvention. Det ska även visa att begränsningen följs samt inkomma med resultat från RECAP och ASCEND studierna. Resultaten från RECAP och ASCEND ska sedan jämföras med de värden som används i den hälsoekonomiska modellen.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Esbriet ska ingå i läkemedelsförmånerna för patienter med FVC under 80 procent. Ansökan ska därför bifallas med ovan angiven begränsning och villkor.

TLV erinrar om möjligheten att ompröva frågan om subvention om TLV så anser lämpligt.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 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 (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinsk utredare Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Ingrid Tredal, hälsoekonomen Fredrik Nilsson och juristen Mikael Hedberg.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén