

SÖKANDE

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
DK-2900 Hellerup

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-12-13 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Constella	Kapsel, hård	290 mikrogram	Burk, 28 kapslar	530276	635,50	695,00
Constella	Kapsel, hård	290 mikrogram	Burk, 90 kapslar	446436	1718,50	1800,00

Begränsning

Constella ska endast subventioneras för patienter med svår IBS-C som inte fått effekt av eller inte tolererat annan behandling.

Villkor

Företaget ska senast den 1 december 2016 till TLV redovisa hur Constella används i Sverige samt hur väl subventionsbegränsningen följs.

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

ANSÖKAN

Almirall ApS (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Constella	Kapsel, hård	290 mikrogram	Burk, 28 kapslar	530276	635,50
Constella	Kapsel, hård	290 mikrogram	Burk, 90 kapslar	446436	1718,50

UTREDNING I ÄRENDET

Constella innehåller linaklotid och är avsett för symtomatisk behandling av vuxna med måttlig till svår colon irritabile med förstoppning (IBS-C). Läkemedlet verkar lokalt i tarmen för att lindra smärta och uppsvälldhet och för att återställa den normala funktionen i tarmarna.

IBS (Irritable Bowel Syndrome), även kallat colon irritabile, är en mycket vanlig sjukdom. De typiska symtomen vid IBS är buksmärta och oregelbunden tarmfunktion. IBS delas in i fyra undergrupper varav en är IBS-C. Enligt företaget finns ca 115 000 patienter i Sverige med IBS-C. Företaget har i sin ansökan uppgett att cirka ■■■ patienter förväntas vara i behandling med Constella inom 5 år.

Den europeiska godkännandemyndigheten EMA skriver i sin bedömningsrapport angående Constella att IBS leder till signifikant minskad livskvalitet hos drabbade individer. Minskningen av livskvalitet har, enligt EMA, värderats som lika stor som vid sjukdomar som depression eller diabetes och större än för patienter med kronisk njursvikt.

Vid behandling av IBS är målsättningen att hjälpa patienten att hantera och lindra symtomen. Farmakologisk behandling ges utifrån dominerande symtom. Enligt behandlingsrekommendationer från Svenska Gastroenterologisk Förening (2009) ska patienter med huvudsakligen förstoppning behandlas med bulkmedel, fibrer, probiotika eller laxermedel. Patienter med smärta som huvudsakligt symtom ska behandlas med spasmolytika, TCA, probiotika, paracetamol eller pregabalin.

Många av de läkemedel som för närvarande finns att tillgå rekommenderas dock, enligt EMA, på mycket svaga grunder. Rekommendationer för behandling med antidepressiva läkemedel (TCA och SSRI) är baserade på något högre grad av bevisad effekt men dessa läkemedel har inte indikationen IBS.

Företaget har lämnat in två studier. Effekten av Constella har i studierna jämförts med placebo då båda patientgrupperna även använde standardbehandling (till exempel laxermedel, antidepressiva, antacida och/eller bulkmedel). Standardbehandlingen skilde sig inte nämnvärt mellan de olika behandlingsgrupperna.

I studierna visade Constella signifikant bättre effekt än placebo avseende de två primära effektmåtten symtomlindring samt lindring av buksmärta/obehag efter 12 veckors behandling

2136/2013

samt för den längre studien, efter 26 veckors behandling. Även livskvalitetsmåten utföll positivt för Constella. Vid utsättning återkom symtomen men det fanns inga tecken på att de blev starkare än tidigare. Den vanligaste biverkan var diarré som kunde vara långvarig. Hälften av patienterna svarade inte på behandlingen.

Företaget har i en hälsoekonomisk beräkning jämfört kostnad och effekt för Constella och standardbehandling med enbart standardbehandling under 26 veckor. I de två kliniska studierna användes EQ-5D som ett utfallsmått. Företagets analys visar att patienterna som även fick Constella under 26 veckor i genomsnitt hade en nivå på hälsorelaterad livskvalitet som var 0,039 högre än patienterna som endast fick standardbehandling.

Företaget har i en kostnadsberäkning utgått från att 70 procent av användningen kommer från den stora förpackningen och 30 procent från den lilla. Den vägda kostnaden blir då 21,45 per dag. Under 26 veckor blir merkostnaden därför 3 900 kronor. Det är dock en överdriven kostnad eftersom den utgår från att samtliga patienter hämtar ut läkemedel för hela behandlingsperioden.

Att ställa merkostnaden mot vinsten i hälsorelaterad livskvalitet ger en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår om 200 000 kronor ($3900/(0,039/2)$).

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: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.

IBS är en mycket vanlig sjukdom och förutom symtom så upplever patienterna en försämring av livskvalitet. TLV skattar generellt sjukdomens svårighetsgrad som låg. De patienter som Constella, enligt indikationen, är avsett för är dock drabbade av måttlig till svår form av IBS-C. TLV skattar svårighetsgraden för denna patientgrupp som låg till måttlig i förhållande till andra sjukdomar.

2136/2013

I de kliniska studierna har Constella jämförts med placebo till patienter som använde standardbehandling i stabil dosering. Studierna var korta (12 respektive 26 veckor) men motsvarade precis de krav som EMA ställer på studier gällande läkemedel mot IBS. Resultatet klassades av EMA som robust, varför läkemedlet godkändes trots kort behandlingstid i studierna. Däremot noterades att hälften av patienterna i studierna inte svarade på behandling med Constella. Detta ledde till en rekommendation om att läkare ska ompröva behandling med Constella efter fyra veckor om patienten inte fått effekt, vilket är angivet i doseringsförfarandet för Constella. TLV uppfattar detta resonemang som godtagbart.

Diagnosen IBS-C kan delas in i lindrig, måttlig och svår, vilket innebär att diagnosen IBS-C kan omfatta mycket varierande grader av lidande och svårighetsgrad. Indikationen för Constella gäller bara patienter med måttlig till svår sjukdom. TLV bedömer dock att det kan vara svårt att skilja de olika svårighetsgraderna åt.

Läkemedelsförmånerna är i princip ett produktbaserat system, vilket medför att läkemedlet blir subventionerat för hela sitt användningsområde. TLV kan konstatera att sjukdomen IBS-C inte kan anses ha en sådan angelägenhetsgrad i förhållande till andra sjukdomar att en generell subvention är skälig. Om det finns särskilda skäl kan TLV med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m., besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde eller för en begränsad patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så 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 användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV bedömer att endast svår IBS-C har sådan angelägenhetsgrad att det kan omfattas av läkemedelsförmånerna.

Att, som företaget har gjort, väga läkemedelskostnaden mot förändringen i den hälsorelaterade livskvaliteten är ett rimligt tillvägagångssätt. Den positiva effekten på patienternas hälsorelaterade livskvalitet såsom den uppmättes i den kliniska 26-veckorsstudien är tillräcklig för att motivera merkostnaden när läkemedlet används för att behandla patienter med svår IBS-C. Det finns i ärendet inte något underlag som tyder på att Constella är kostnadseffektivt jämfört med annan behandling mot IBS-C.

Företaget har i sin ansökan uppgett att cirka ■■■ patienter förväntas vara i behandling med Constella inom 5 år. Vår bedömning grundar sig på de fakta som finns och på företagets antagande om patientantal. En sammanvägning av detta gör att kostnaden under dessa betingelser framstår som rimlig. Om försäljningsutvecklingen av Constella visar sig starkt avvika från företagets beräkningar har nämnden anledning att pröva frågan på nytt. TLV avser att årsvis följa försäljningsutvecklingen.

Sammanfattningsvis anser TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Constella är rimlig vid behandling av patienter med svår IBS-C. TLV bedömer att begränsad subvention därför kan beviljas till den patientgruppen. För patienter med måttlig

2136/2013

IBS-C bedömer TLV att svårighetsgraden av sjukdomen, i förhållande till andra sjukdomar, är för låg för att motivera subvention.

TLV anser emellertid att risken för indikationsglidning vid förskrivning av Constella är hög eftersom det är svårt att särskilja patienter med svår IBS-C i förhållande till de med lindrig och måttlig IBS-C. Beslutet ska därför förenas med två uppföljningsvillkor.

Företaget ska senast den 1 december 2016 redovisa hur Constella används i Sverige samt hur väl subventionsbegränsningen följs, inklusive att kontrollen efter fyra veckors behandling görs. Om TLV bedömer att underlaget inte är tillförlitligt kommer subventionen för läkemedlet att omprövas.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Constella, med ovan angivna begränsning och villkor ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsning 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 (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt samt fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg samt juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Stefan Lundgren

Maria Storey