

SÖKANDE

Celgene AB
Kista Science Tower, Färögatan 33
164 51 Kista

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 16 juni 2015 till i tabellen angivna priser och nedan begränsning. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Otezla	Filmdragerad tablett	10 mg + 20 mg + 30 mg	Blister, 4 x 10 mg + 4 x 20 mg + 19 x 30 mg	077988	3497,00	3614,00
Otezla	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 56 tabletter	181713	7252,00	7419,00
Otezla	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 168 tabletter	559361	21756,00	21923,00

Begränsning

Psoriasisartrit: Subventioneras endast i monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).

Plackpsoriasis: Subventioneras för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Otezla	Filmdragerad tablett	10 mg + 20 mg + 30 mg	Blister, 4 x 10 mg + 4 x 20 mg + 19 x 30 mg	077988	3497,00
Otezla	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 56 tabletter	181713	7252,00
Otezla	Filmdragerad tablett	30 mg	Blister, 168 tabletter	559361	21756,00

UTREDNING I ÄRENDET

De uppgifter ur utredningen som har betydelse för TLV:s bedömning redovisas i samband med skälen för beslutet. En mer utförlig redovisning av utredningen i ärendet finns i Underlag för beslut om subvention – Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner - Otezla (apremilast) på TLV:s webbplats www.tlv.se.

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 § läke-medelslagen (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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också

förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Cirka 2 till 3 procent av befolkningen i Sverige har sjukdomen och av dessa mellan 10 och 20 procent med måttlig till svår plackpsoriasis som kräver systemisk behandling. Den vanligaste formen av sjukdomen är plackpsoriasis (75–80 procent av samtliga fall).

Vid psoriasis är smärta från lederna vanlig och drabbar i någon form upp till en tredjedel av patienterna. Enligt svenska diagnosregister har 0,24 procent av den vuxna befolkningen diagnostiserad psoriasisartrit.

På gruppnivå bedöms måttlig till svår plackpsoriasis samt psoriasisartrit som tillstånd av medelhög svårighetsgrad.

TLV bedömer att Otezla innan eller efter en sekvens av biologisk behandling (TNF- α -hämmare och IL-hämmare) är relevanta jämförelsealternativ vid båda indikationerna. Företaget ser Otezla som en produkt som kommer in mellan konventionell systemisk behandling och biologisk behandling.

Vid plackpsoriasis har Otezla i två studier jämförts mot placebo hos patienter som bedömdes vara i behov av systemisk behandling. Ingen annan samtidig systemisk behandling tilläts i studierna.

Otezla har visat statistiskt signifikant bättre effekt än placebo vid plackpsoriasis på bl.a. andelen patienter avseende PASI 75, läkt eller nästan läkt hud och dermatologiskt livskvalitetsindex vid vecka 16. Fortsatt behandling visade på en bibehållen effekt på andelen patienter med PASI 75 och läkt eller nästan läkt hud mellan vecka 16-32. Patienter som fortsatte behandling visade signifikant längre tid till förlust av effekt under vecka 32 till 52. Även effekten på nagel- och hårbottenpsoriasis var bättre jämfört med placebo.

Ingen studie med aktiv jämförelse (ex. metotrexat eller biologisk behandling) har presenterats men enligt företaget pågår en placebokontrollerad jämförelse mot etanercept. TLV delar EMA:s bedömning att platsen av Otezla i behandlingen är svårbedömd då ingen direkt jämförelse har presenterats mot något annat läkemedel.

Vid psoriasisartrit har Otezla i tre studier jämförts mot placebo hos patienter som tidigare behandlats med konventionell DMARD/biologisk behandling. Ungefär 65 procent av patienterna fick samtidig behandling med konventionell DMARD. Ungefär hälften av patienterna fick samtidig behandling med metotrexat.

Otezla har visat statistiskt signifikant bättre effekt än placebo vad gäller andelen patienter med ACR20 respons vecka 16. Likvärdig effekt sågs hos patienter som både samtidigt behandlades och inte behandlades med konventionella DMARDs. Effekten kvarstod upp till 52 veckor.

Företaget har uppgett att tillägg av exempelvis metotrexat vid behandling med biologiska läkemedel såsom TNF α -hämmare vid reumatoid artrit är standard på grund av en additiv effekt vid kombinationsbehandling än vid behandling i monoterapi. Vid psoriasisartrit har dock ingen additiv effekt rapporterats förutom att behandlingen med TNF α -hämmare kan pågå längre på grund av en lägre antikroppsutveckling mot TNF α -hämmare. Vad gäller Otezla, som är en traditionell kemisk substans, finns det inget effektskäl att samtidigt behandla med en konventionell DMARD. Den samtidiga användningen av konventionell DMARD hos 65 procent av patienterna i studien beror snarare på att man i klinisk praxis kvarstår på en DMARD.

Statistiskt signifikant bättre effekt med Otezla än placebo har även visats i funktionella effektmått såsom HAQ-DI poäng och SF-36v2.

Det finns ingen studie där Otezla jämförs mot någon aktiv behandling (cirka 65 procent av patienterna som erhöll Otezla och som erhöll placebo stod dock på konventionell DMARD behandling). Detta har även EMA påtalat som en brist för att relatera effekten av Otezla mot andra behandlingar. TLV delar denna bedömning.

Utifrån indirekta jämförelser vid plackpsoriasis är Otezla

[REDACTED]
[REDACTED] vad gäller sannolikhet att uppnå PASI 75 och 90.

Utifrån den indirekta jämförelsen vid psoriasisartrit förefaller Otezla

[REDACTED]
[REDACTED] Företaget har inte presenterat någon statistisk analys vid psoriasisartrit.

De vanligaste rapporterade biverkningarna, huvudsakligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad, har varit rubbningar i mag-tarmkanalen, däribland diarré och illamående.

Otezla har en sämre effekt än biologiska behandlingar men har en lägre behandlingkostnad. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ligger i grundanalysen runt 300 000 kronor vid plackpsoriasis och cirka 114 000 kronor vid behandling av psoriasisartrit. Om Otezla läggs till behandling med DMARDs hos patienter med psoriasisartrit som har ett partiellt svar av DMARD anser TLV att kostnaden per QALY inte är rimlig jämfört med att fortsätta DMARD-behandlingen i monoterapi. Kostnaden per QALY överstiger i detta fall vad TLV tidigare accepterat för tillstånd av motsvarande svårighetsgrad.

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 patient-

grupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.).

TLV bedömer svårighetsgraden för Otezlas indikationer som medelhög. Alla bedömningar görs på gruppnivå, TLV är dock medvetna om att svårighetsgraden för enskilda patienter kan skilja sig från denna bedömning.

Med hänsyn tagen till bland annat sjukdomens svårighetsgrad bedömer TLV att det begärda priset för Otezla vid behandling av plackpsoriasis, och vid en begränsning till användning i monoterapi vid psoriasisartrit, som acceptabelt i förhållande till den hälsovinst som erhålls.

För att förhindra indikationsglidning begränsas även subventionen enligt den godkända indikationen vid plackpsoriasis.

Sammantaget, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Otezla ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsad subvention enligt 11 § förmånslagen.

Ansökan ska därför beviljas och Otezla subventioneras enligt nedan:

Begränsning

Psoriasisartrit: Subventioneras endast i monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).

Plackpsoriasis: Subventioneras för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolet A-ljus (PUVA).

Villkor

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

TLV omprövar för närvarande subventionsstatus av TNF α -hämmare. Det kan finnas anledning att ompröva subventionsstatus av Otezla efter att resultaten av omprövningen publicerats.

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), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit den medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Ingrid Tredal.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård