

Datum
2015-09-25Vår beteckning
1022/2015**SÖKANDE**Pfizer AB
Att: Pricing & Reimbursement,
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-09-26 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Förp. | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|--------------|------------------------------|----------------------------|--------|-----------|-----------|
| Prevenar 13® | Injektionsvätska, suspension | Förfylld spruta, 1 x 1 dos | 116928 | 532,10 | 589,50 |

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter med nedsatt immunförsvar som löper hög risk, samt till de patienter över 65 år med svåra kroniska sjukdomar som löper moderat eller hög risk att drabbas av allvarliga pneumokocksjukdomar.

Villkor

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

ANSÖKAN

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

| Namn | Form | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) |
|--------------|------------------------------|----------------------------|---------|-----------|
| Prevenar 13® | Injektionsvätska, suspension | Förfylld spruta, 1 x 1 dos | 116928 | 532,10 |

UTREDNING I ÄRENDET

Pneumokockbakterier orsakar infektioner i luftvägarna och är den vanligaste orsaken till lunginflammationer. Bakterien kan också orsaka allvarliga invasiva pneumokocksjukdomar som blodförgiftning och hjärnhinneinflammation. Riskgrupper är främst små barn och vuxna över 65 år samt vissa patientgrupper. Patienter med nedsatt immunförsvar, till exempel patienter med HIV-infektion eller på immunosuppressiv behandling löper hög risk och patienter med svåra kroniska sjukdomar som till exempel kardiovaskulära sjukdomar, leversjukdomar och diabetes löper moderat risk att drabbas av pneumokocksjukdom¹.

Pneumokockbakterier omger sig med en kapsel som består av polysackarider. Det finns ett 90-tal polysackarider och dessa skyddar bakterien från kroppens immunförsvar. Prevenar 13 är ett vaccin mot pneumokocker som består av 13 polysackarider som orsakar invasiv pneumokocksjukdom. Polysackariderna är konjugerade till ett immunstimulerande protein vilket ytterligare stimulerar immunförsvarets produktion av skyddande antikroppar.

Indikationen som ansökan gäller är aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom och pneumoni (lunginflammation) orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos vuxna, 18 år och äldre. Företaget söker endast subvention för vuxna individer under 65 år med hög risk och för alla individer över 65 år. Vaccinet är även indikerat för barn och ungdomar och ingår i det allmänna barnvaccinationsprogrammet sedan 2009.

Pneumovax är det enda vaccin förutom Prevenar 13 som är indikerat för vuxna över 18 år. Pneumovax är ett okonjugerat vaccin som innehåller 23 pneumokockpolysackarider. Vaccinet täcker därför en större andel av de sjukdomsorsakande pneumokockserotyperna än Prevenar 13. Dock är Prevenar 13 ett konjugerat vaccin, vilket gör att det kan ha förmåga att inducera ett mer effektivt immunförsvar.

Vaccinering av vuxna med Prevenar 13 har i en fas IV-studie som inkluderade cirka 85 000 personer över 65 år uppvisat en skyddseffekt på 75 procent mot invasiv pneumokocksjukdom och 45 procent mot lunginflammation orsakad av i vaccinet ingående pneumokockserotyper. Skyddseffekten var konstant de fyra första åren efter vaccination. I fas III-studier där immunsvaret mot vaccinet undersöktes gav vaccinering med Prevenar 13 högre nivåer av antikroppar mot de i vaccinet ingående pneumokockserotyperna både för tidigare ovaccinerade och tidigare Pneumovax-vaccinerade patienter. Även patienter med ett nedsatt

¹ För riskgrupper se ”Folkhälsomyndighetens allmänna råd om vaccination mot pneumokocker” från 2015

immunförsvar fick högre antikropps nivåer efter vaccinering. De biverkningar som rapporterats för Prevenar 13 i de kliniska studierna är förväntade och av mindre allvarlig karaktär.

Även Pneumovax skyddar mot invasiv pneumokocksjukdom, men i den senaste Cochrane-sammanställningen från 2013 fann man att vaccinet inte skyddar mot alla typer av lunginflammationer, det vill säga alla lunginflammationer oberoende av om de orsakats av pneumokocker eller något annat agens. Den expert som tillfrågats av TLV ansåg därför att skyddseffekten mot lunginflammation för Pneumovax inte var tillfredsställande dokumenterad.

I Folkhälsomyndighetens allmänna råd om vaccination mot pneumokocker från 2015, ingår inte Prevenar 13 eftersom de allmänna råden skrevs 1994 då vaccinet ännu inte fanns. I dessa råd rekommenderas vaccination med Pneumovax till individer över 65 år samt till patienter med moderat och hög risk att drabbas av pneumokocksjukdom. Vissa landsting så som Stockholms läns landsting och Region Skåne rekommenderar Prevenar 13-vaccination till patienter med hög risk.

Företaget anser att Pneumovax inte är ett jämförelsealternativ till Prevenar 13. Företaget anser att skyddseffekten mot lunginflammation som visats för Prevenar 13 men inte Pneumovax samt förmågan som Prevenar 13 har att hindra bärarskap och därmed skydda även icke vaccinerade individer mot pneumokockinfektion (så kallad flockeffekt) gör att vaccinerna skiljer sig åt väsentligt.

Enligt Folkhälsomyndigheten orsakades 36 procent av alla invasiva pneumokocksjukdomar år 2014 av serotyper som ingår i Prevenar 13. Företaget har antagit att även 36 procent av alla pneumokockorsakade lunginflammationer orsakas av vaccinserotyper.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där man i sin grundanalys antagit att Prevenar 13 har en skyddseffekt på 70-85 procent mot invasiv pneumokocksjukdom och 45 procent mot lunginflammation av vaccinserotyp² i enlighet med CAPiTA-studien. Företaget har antagit att skyddseffekten är konstant i fyra år för att därefter avta. Efter 16 år antas skyddseffekten vara helt borta. För vaccinet Pneumovax har företaget applicerat en skyddseffekt mot invasiva pneumokocksjukdomar på 70-90 %, där varaktigheten efter fem år har sjunkit med 15-35 %³.

Kostnader för vård och nyttoförluster uppkommer vid pneumokocksjukdom. Bakteriemi och meningit innebär både högre kostnader och större nyttoförluster än lunginflammationer. Lunginflammationer är dock vanligare och får därför en större påverkan på resultatet i

² För att kunna analysera den totala effekten på lunginflammation av alla orsaker har företaget multiplicerat vaccinationseffekten på 45 procent mot andelen invasiv pneumokocksjukdom som orsakas av serotyper som ingår i Prevenar 13 (36 procent) och andel lunginflammation av alla orsaker som beror på pneumokocker som lett till en sjukhusinläggning (30 procent). I modellen har således Prevenar 13 en effekt mot all lunginflammation på $45 \% * 36 \% * 30 \% = 4,9 \%$.

³ Smith KJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effective analysis. *Vaccine* 2008;26:1420-1431

modellen. Vård- och resursutnyttjande samt produktionsbortfall har företaget skattat bland annat utifrån en studie av Socialstyrelsen. Invasiv pneumokocksjukdom och allvarlig lunginflammation innebär också en ökad risk för död. Företaget har antagit att mild lunginflammation inte ökar risken för död.

För att en patient ska få Prevenar 13 bekostat via högkostnadsskyddet krävs att det förskrivs på recept och att patienten hämtar ut det på apotek. Därefter tar patienten med sig läkemedlet till vården för att bli vaccinerad. Vid vaccinationstillfället skulle det därför, förutom kostnaden för vaccinet, även uppstå kostnader för förskrivning, fritids- och produktionsbortfall samt administrering av sjuksköterska. Det är oklart exakt hur stora dessa kostnader skulle vara. Det är troligt att förskrivningen och administreringen i en viss omfattning skulle ske inom ramen för patientens övriga vårdbesök. Ett antal analyser har därför gjorts för att belysa storleken av dessa kostnader och deras betydelse för kostnadseffektiviteten hos de olika patientgrupperna företaget ansöker om subvention för.

Utifrån olika antaganden om kostnaderna som uppstår vid vaccinationstillfället skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för patienter under 65 år med hög risk från dominant (bättre hälsoeffekt och lägre kostnader) till 200 000 kronor i jämförelse mot att inte vaccinera. För gruppen över 65 år med låg risk skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 800 000-1 400 000 kronor jämfört mot att inte vaccinera och 30 000-1 000 000 kronor jämfört mot Pneumovax. För individer över 65 års ålder med moderat risk skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 200 000-300 000 kronor jämfört mot att inte vaccinera och från dominant till 200 000 kronor jämfört mot Pneumovax. För patienter över 65 års ålder med hög risk skattas kostnaden till 60 000-200 000 kronor jämfört mot att inte vaccinera.

En känslighetsanalys undersökte hur kostnadseffektiviteten i framtiden skulle kunna påverkas av den flockimmunitet som kan uppstå som en följd av pneumokockvaccinering inom barnvaccinationsprogrammet. Andelen invasiv pneumokocksjukdom orsakad av serotyper som ingår i Prevenar 13 har sjunkit från cirka 80 procent 2006-2008 till 36 procent 2014 och det är troligt att den kommer att fortsätta sjunka. Med ett antagande om 70 procent lägre andel invasiv pneumokocksjukdom orsakad av vaccinsertyper⁴ ökar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för samtliga riskgrupper, dock mest noterbart för patienter över 65 års ålder med låg risk.

⁴ Baserat på antaganden som gjorts i A. Steens et al., Pneumococcal vaccination in older adults in the era of childhood vaccination: Public health insights from a Norwegian statistical prediction study, *Epidemics* 2015, 11

SKÅLEN 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.

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.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen i hälso- och sjukvårdslagen samt kostnadseffektivitetsprincipen. De två första principerna har fått närmare utformning i de av riksdagen antagna prioriteringsriktlinjerna för hälso- och sjukvården (se prop. 1996/97:60 s. 20 f.).

Behovs- och solidaritetsprincipen medför att TLV vid bedömning av ett tillståndsvårighetsgrad måste sätta det i relation till svårighetsgraden av samtliga sjukdomar. Även om en patient kan ha svåra besvär inom ett visst sjukdomsområde betyder inte det att tillståndet har hög svårighetsgrad i förhållande till alla andra sjukdomar. Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att man vid valet mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder eftersträvar en rimlig relation mellan kostnaderna i form av insatta resurser av olika slag och effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskavlitet.

Vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna har TLV att avväga vilka kostnader för användningen av läkemedlet som ter sig rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Som framgår av förarbetena till lagen ska denna rimlighetsbedömning göras ur ett brett helhetsperspektiv. Skälet för denna prövning är att alla läkemedel inte per automatik kan ingå i läkemedelsförmånerna. Tillgängliga resurser ska användas där de gör bäst nytta och kostnaden för en viss insats får vägas mot nyttan av insatsen jämfört med kostnad och nytta om resurserna används på annat sätt. Det innebär att man vid begränsade resurser kan tvingas göra prioriteringar. Kravet på kostnadseffektivitet bör generellt ställas högre vid mindre angelägna sjukdomstillstånd än vid mer angelägna sjukdomstillstånd (se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46).

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att vaccinering av vuxna med Prevenar 13 skyddar mot invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation orsakad av i vaccinet ingående pneumokockserotyper. Vaccinet inducerar också antikroppar hos individer med ett nedsatt immunförsvar. Det icke-konjugerade pneumokockvaccinet Pneumovax som också är indikerat för vuxna skyddar mot invasiv pneumokocksjukdom men i enlighet med företagets ansökan och TLV:s kliniska experts åsikt bedömer vi att det inte är tillräckligt visat att Pneumovax skyddar mot lunginflammation.

Skyddseffekten för Prevenar 13 avtar inte de fyra första åren efter vaccination av vuxna. Längre varaktighet är dock inte säkerställd. Det är möjligt att skyddets varaktighet med Prevenar 13 kan vara något längre än för Pneumovax, men detta är inte med säkerhet visat. Trots de osäkerheter som finns bedömer TLV att företagets antagna skillnader i varaktighet för Prevenar 13 och Pneumovax återspeglar den kunskap som finns idag.

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.). En framtida subvention av en preventiv åtgärd i form av vaccinering med Prevenar 13 måste således vägas mot subvention av läkemedel mot andra sjukdomar.

Svårighetsgraden för pneumokockinfektion varierar från låg till hög beroende på vilken typ av infektion patienten drabbats av. Prevenar 13 har visats skydda mot lunginflammation och invasiv pneumokocksjukdom. Av dessa har särskilt invasiv pneumokocksjukdom en hög svårighetsgrad då denna typ av sjukdom oftast kräver sjukhusvård och i vissa fall leder till döden. Även om svårighetsgraden för de som drabbas av invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation är hög, så varierar risken att drabbas. Då TLV:s bedömning av svårighetsgraden för tillståndet vid profylaktisk behandling är en sammanvägning av svårighetsgraden för den sjukdom man förebygger och risken att drabbas anser vi att individer med låg, moderat och hög risk bör bedömas separat. Behovet att vaccinera huvudsakligen friska individer med låg risk att drabbas bedöms som lägre än att vaccinera individer med moderat och hög risk. Behovet ska också ställas i proportion till andra behandlingar som TLV har att ta ställning till.

Enligt de rekommendationer som finns idag är Pneumovax rekommenderat till äldre över 65 år och till yngre patienter med vissa kroniska sjukdomar som har en moderat ökad risk att drabbas av pneumokocksjukdom. Prevenar 13 rekommenderas i vissa landsting till patienter med hög risk för pneumokockinfektion. Patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas i dessa landsting Prevenar 13 följt av Pneumovax. Detta tyder på att det är främst för patienter med hög risk som ett jämförelsealternativ i form av vaccination saknas, då dessa inte svarar tillfredsställande på vaccinering med endast Pneumovax. För individer över 65 år med låg och moderat risk bedömer TLV att Pneumovax är ett relevant jämförelsealternativ då dessa idag rekommenderas vaccination med Pneumovax. Enligt företagets hälsoekonomiska modell förefaller dock kostnaden för vaccinering med Pneumovax vara för hög i relation till den nytta

det ger för individer över 65 år med låg risk. TLV jämför därför även Prevenar 13 mot att inte vaccinera. Detta har gjorts för individer över 65 år med låg och moderat risk.

Företagets antagande att 36 procent av alla lunginflammationer orsakas av pneumokocker av serotyp som täcks av Prevenar 13 är osäkert eftersom det antagandet bygger på att samma serotyper orsakar invasiv och icke-invasiv pneumokocksjukdom. I de fåtal studier som gjorts har man sett en viss skillnad mellan vilka serotyper som orsakar de olika sjukdomarna. TLV bedömer dock att det är godtagbart att använda andelen invasiva serotyper av vaccinserotyp som ett surrogat för andelen icke-invasiva serotyper.

Vid vaccinationstillfället uppstår det förutom kostnaden för vaccinet även kostnader för förskrivning, fritids- och produktionsbortfall samt för administrering av sjuksköterska. Osäkerheten här om storleken på dessa kostnader har kunnat hanteras genom analyser som gett upphov till de skattade intervallen för kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår varierar beroende på vilken riskgrupp en individ tillhör. TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för patienter under 65 år med hög risk är från dominant (bättre hälsoeffekt och lägre kostnader) till 200 000 kronor i jämförelse mot att inte vaccinera. För individer över 65 års ålder med moderat risk bedöms kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vara 200 000-300 000 kronor jämfört mot att inte vaccinera och från dominant till 200 000 kronor jämfört mot Pneumovax. För patienter över 65 års ålder med hög risk skattas kostnaden till 60 000-200 000 kronor jämfört mot att inte vaccinera. TLV anser att kostnaderna för vaccinering av patienter med hög risk under 65 år och patienter med hög eller moderat risk över 65 år är acceptabelt i förhållande till den hälso nytta som kan åstadkommas.

För individer över 65 år med låg risk att drabbas ligger kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i ett intervall mellan 800 000-1 400 000 kronor då man jämför mot att inte vaccinera och 30 000-1 000 000 kronor när man jämför mot Pneumovax. Då Pneumovax i sig inte förefaller vara kostnadseffektivt för denna grupp bedömer vi att jämförelsen mot ingen vaccinering blir mest relevant. Kostnaden i förhållande till den hälsovinst som kan göras bedöms som hög för en grupp individer som har ett relativt lägre behov av vaccinering. Det finns därtill osäkerhet i skattningarna på grund av avsaknad av långtidsstudier för Prevenar 13 och den flockeffekt som gör att andel pneumokocksjukdomar orsakade av serotyp som ingår i vaccinet minskar. TLV anser därför att det inte är motiverat att subventionera vaccinering med Prevenar 13 till individer över 65 år med låg risk. TLV har i tidigare beslut bedömt att behovet av att vaccinera huvudsakligen friska individer med liten risk att drabbas av sjukdomen bedömdes som förhållandevis lågt jämfört med andra behandlingar som TLV har att ta ställning till (*se Zostavax dnr 1566/2013*).

Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV att kostnaden för vaccinering med Prevenar 13 endast är acceptabel i förhållande till den hälsovinst som kan göras för vissa riskgrupper. Subventionen för Prevenar 13 begränsas därför till patienter med nedsatt immunförsvar som löper hög risk, samt till de patienter över 65 år med svåra kroniska sjukdomar som löper moderat eller hög risk att drabbas av allvarliga pneumokocksjukdomar.

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.

Vid en sammanvägd bedömning finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Prevenar 13 med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsningar och villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet 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: hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, läkemedelschefen Karin Lendenius, medicinske rådgivaren Stefan Back och läkemedelschefen Maria Landgren. Föredragande har varit medicinska utredaren Susanne Johansson. I handläggningen har även hälsoekonomerna Markus Hultstrand och Martin Eriksson samt juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Susanne Johansson