

SÖKANDE

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
182 36 Danderyd

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-09-04 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	NPL förp.-id	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Elvanse Vuxen	Kapsel	30 mg	30 st	122362	20140506100034	675,00	735,50
Elvanse Vuxen	Kapsel	50 mg	30 st	034768	20140506100065	796,08	859,00
Elvanse Vuxen	Kapsel	70 mg	30 st	519494	20140506100072	964,71	1031,00

Begränsningar

Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

Villkor

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

SKÅL FÖR BESLUT

Lisdexamfetamin, som är den aktiva substansen i Elvanse Vuxen, finns idag inom förmånssystemet i form av produkten Elvanse som har en begränsad subvention för patienter "när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt"¹, det vill säga Elvanse är ett behandlingsalternativ i andra linjen. Shire Sweden AB (företaget) ansöker nu om att Elvanse Vuxen ska ingå i högkostnadsskyddet. Företaget ansöker i första hand om generell subvention och i andra hand om begränsad subvention.

De läkemedelssubstanser som används vid ADHD och som ingår i förmånssystemet idag är olika former av metylfenidat vilka har generell subvention samt atomoxetin (Strattera), lisdexamfetamin (Elvanse) och dexamfetamin (Attentin) som alla tre har en begränsad subvention. Läkemedlen kan delas in efter effektduration i grupperna kort-, medellång- och långverkande och lisdexamfetamin är klassat som långverkande. Relevant för prövning är därför de medellång- och långverkande produkterna som innehåller metylfenidat vilka är Ritalin kapsel, Medikinet kapsel, Equasym Depot, Concerta, Methylphenidate Sandoz, samt Elvanse och Strattera.

TLV:s bedömning

TLV har i en tidigare omprövning av ADHD-läkemedel bedömt att det inte är visat att någon av de olika produkterna/substanserna skulle ha bättre effekt än någon annan för de personer som faktiskt svarar på behandling med respektive läkemedel². TLV finner inte skäl att göra en annan bedömning i aktuellt ärende. Enligt TLV visar utredningen i ärendet att långverkande metylfenidat har något lägre pris eller likvärdigt pris som medellångverkande och anses därför vara det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet i gruppen, det vill säga läkemedlet ger likvärdig klinisk nytta men till en lägre kostnad. Som framgår ovan ansöker företaget i första hand om generell subvention för produkten Elvanse Vuxen. Därmed utgör långverkande metylfenidat ett relevant jämförelsealternativ för frågan om generell subvention.

TLV bedömer att företaget inte har visat att den ökade kostnaden för att få Elvanse Vuxen i första linjens behandling är rimlig i förhållande till den nytta produkten ger patienten. TLV har vägt in följande i bedömningen. Det saknas data för användning i andra linjen att bygga en hälsoekonomisk analys på. Detta gör att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för användning i första linjen jämfört med att endast subventionera läkemedlet i andra linjens behandling bygger på olika antaganden. Analysen ger ett intervall på 200 000-5,7 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår beroende på antaganden om tidshorisont (1 eller 5 år) och andel patienter som svarar på antingen Elvanse Vuxen eller metylfenidat. Beräkningarna visar att Elvanse Vuxen kostar runt 920 kronor mer per patient och år än långverkande metylfenidat.

Trots att analysen bygger på olika antaganden är det TLV:s bedömning att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår givet nuvarande prissättning är så pass hög att det inte är kostnadseffektivt att använda Elvanse Vuxen som ett behandlingsalternativ i första linjens behandling av ADHD.

¹ Se TLV:s beslut 2014-09-09, dnr 1938/2014.

² Se dnr 2193/2013.

TLV har därefter att pröva frågan om begränsad subvention för Elvanse Vuxen. Som framgår av ovan ingår lisdexamfetamin idag inom förmånssystemet i form av produkten Elvanse med begränsad subvention. De båda produkterna Elvanse Vuxen och Elvanse är identiska och innehåller båda lisdexamfetamin, är likadana kapslar, finns i samma styrkor, förpackningsstorlekar och den rekommenderade doseringen enligt produktresumén är också densamma. TLV bedömer därför att produkterna är kliniskt likvärdiga. Produkterna har emellertid olika indikationer. Som framgår nedan finns det en utbredd klinisk praxis av behandling med ADHD-läkemedel utanför produkternas godkända indikation, det vill säga läkemedel som inte är indicerade för vuxna används ändå av vuxna patienter. Av utredningen i ärendet framgår det dessutom att Elvanse har en större förskrivning hos vuxna patienter än hos barn och ungdomar. Enligt TLV visar detta att de patienter som kommer att komma i fråga för behandling med Elvanse Vuxen redan idag i praktiken behandlas med Elvanse. Elvanse får därför anses utgöra relevant jämförelsealternativ för frågan om begränsad subvention för Elvanse Vuxen.

Då kostnaderna är desamma för de båda behandlingsalternativen bedömer TLV att Elvanse Vuxen ger samma kliniska effekt till likvärdig kostnad. Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Tillämpliga bestämmelser

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska 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.

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

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

ÄRENDET

Ansökan

Shire Sweden AB har ansökt om att följande läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris ska fastställas:

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	NPL förp.-id	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Elvanse Vuxen	Kapsel	30 mg	30 st	122362	20140506100034	675,00	735,50
Elvanse Vuxen	Kapsel	50 mg	30 st	034768	20140506100065	796,08	859,00
Elvanse Vuxen	Kapsel	70 mg	30 st	519494	20140506100072	964,71	1031,00

Företagets utredning

Elvanse Vuxen innehåller den aktiva substansen lisdexamfetamin och är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för behandling av ADHD hos vuxna. Lisdexamfetamin är en långverkande centralstimulerande substans.

Företaget har inkommit med två modelleringar av beslutsträdtyp och med tidshorisont på ett till fem år. Den första modelleringen jämförde Elvanse Vuxen mot långverkande metylfenidat, och utgick från att patienter som inte svarade på behandling inte gick vidare till andra linjens behandling utan antogs stå utan behandling. På begäran av TLV inkom företaget även med en modellering där behandling med Elvanse Vuxen i första hand och långverkande metylfenidat i andra hand jämfördes mot att använda långverkande metylfenidat i första hand och Elvanse Vuxen eller Elvanse i andra hand. Företaget har applicerat olika livskvalitetsvikter för patienter som svarar på läkemedlet och de som inte svarar på läkemedlet. Livskvalitetsvikterna är hämtade från litteraturen. Företaget har antagit olika kostnader för resursåtgång vid respons och icke-respons. De har också antagit att produktionsbortfall uppkommer när patienten besöker sjukvården.

Ett antal faktorer gör det komplicerat att beräkna den genomsnittliga kostnaden per behandlingsdag för respektive läkemedel. De olika tablett/kapslarna har för samtliga läkemedel olika pris per styck och olika kostnad per mg verksam substans. Det förekommer dessutom att patienter ordinerar doser som kräver mer än en tablett/kapsel per dag, och det förekommer också att man förskriver kombinationsbehandlingar med olika beredningar av metylfenidat (till exempel kort- och långverkande) vilket ytterligare försvårar beräkningen.

Företaget har utifrån data i läkemedelsregistret över förskrivna styrkor och respektive kostnad per tablett beräknat kostnaden till i genomsnitt 28 kr per dag för Elvanse Vuxen och 18 kr för långverkande metylfenidat. Beräkningen gjordes utifrån Elvanse som också förskrivs till vuxna. Företaget menade dock att kostnaden per dag för respektive läkemedel troligtvis var underskattat då beräkningarna inte tog hänsyn till att patienter ordinerar doser som innebär att de får mer än en tablett/kapsel per dag. Doserna som

beräknades var lägre än genomsnittsdoserna i företagets nätverksmetaanalys (mixed treatment comparison, MTC). Dosen för långverkande metylfenidat var också lägre än vad som rapporterades i underlaget för TLV:s ADHD-omprövning. För omprövningen undersöktes data från läkemedelsregistret och man fann att genomsnittsdosen för samtliga patienter behandlade med Concerta (långverkande metylfenidat) som enda läkemedelsterapi var 51 mg, men högre med stigande ålder, 56 mg för 25-34-åringar och 68 mg för patienter 35 år och äldre. Genomsnittlig dos för Elvanse undersöktes inte i samband med omprövningen då det var relativt nyintroducerat på marknaden. Företaget har heller inte gjort någon motsvarande undersökning för denna ansökan.

Företaget har utifrån en MTC antagit att något fler patienter svarar på Elvanse Vuxen i första linjen jämfört med långverkande metylfenidat. Patienterna som inte tolererar eller inte svarar på respektive behandling går vidare till att pröva det andra läkemedlet. För användning i andra linjens behandling är det inte studerat i vilken utsträckning patienter som tidigare provat Elvanse vuxen svarar på metylfenidat och vice versa. För att undersöka kostnadseffektiviteten har därför företaget undersökt resultatet utifrån olika antaganden. I ett scenario utgår företaget ifrån samma andel respons i andra linjen som i första linjens behandling. I andra scenarier har företaget varierat responsandelen i andra linjen för respektive läkemedel så att det skulle bli fler eller färre patienter som svarar för respektive behandlingsstrategi. Beroende på vilket antagande företaget testat för, kan resultatet bli att Elvanse Vuxen i första linjen skulle kunna ge högre nytta och lägre kostnader än att använda det i andra hand, men det kan även bli tvärtom.

När företaget jämför Elvanse Vuxen mot långverkande metylfenidat och utgår från att patienter som inte svarar på behandling inte går vidare till andra linjens behandling utan antas stå utan behandling uppskattar företaget kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 255 000 kr. Detta utifrån en tidshorisont om 1 år.

TLV:s utredning

Elvanse Vuxen innehåller den aktiva substansen lisdexamfetamin och är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för behandling av ADHD hos vuxna. Elvanse Vuxen är identiskt med läkemedlet Elvanse. Båda produkterna innehåller lisdexamfetamin, är kapslar som ser likadana ut, finns i samma styrkor, förpackningsstorlekar och den rekommenderade doseringen enligt produktresumén är även den densamma. Därtill är även det ansökta priset för Elvanse Vuxen samma som för Elvanse. Elvanse Vuxen och Elvanse är dock registrerade som olika läkemedel och är inte utbytbara mot varandra på apotek då de har olika indikationer. Elvanse har begränsad subvention för patienter ”när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt”³, det vill säga Elvanse är ett behandlingsalternativ i andra linjen.

De läkemedelssubstanser som ingår i förmånssystemet idag för behandling av ADHD är metylfenidat, atomoxetin (Strattera), lisdexamfetamin (Elvanse) och dexamfetamin (Attentin).

I enlighet med både svenska och internationella riktlinjer samt klinisk praxis är förstahandsmedlet och det mest använda av ADHD-läkemedlen hos både vuxna och barn olika beredningar av substansen metylfenidat. Detta gäller såvida centralstimulantia inte

³ Se TLV:s beslut 2014-09-09, dnr 1938/2014.

bör undvikas, då förskrivs istället atomoxetin (Strattera). Det finns därtill en utbredd klinisk praxis av behandling med ADHD-läkemedel utanför produkternas godkända indikation, så kallad off label-förskrivning⁴. Med detta menas att läkemedlen förskrivs för nyinsättning hos vuxna utan oavsett om läkemedlen har den indikationen eller inte.

TLV har i en tidigare omprövning av ADHD-läkemedel bedömt att det inte är visat att någon av de olika produkterna/substanserna skulle ha bättre effekt än någon annan för de personer som faktiskt svarar på behandling med respektive läkemedel⁵. Långverkande och medellångverkande metylfenidat har generell subvention och ger likvärdig patientnytta. Långverkande metylfenidat har något lägre pris eller likvärdigt pris som medellångverkande.

För att beräkna kostnaden av respektive läkemedel har TLV beräknat den genomsnittliga kostnaden per mg sålt av respektive läkemedel. Denna kostnad har därefter applicerats på genomsnittsdoserna från företagets MTC. Resultatet visar att skillnaden i behandlingsskostnad på ett år är 920 kr för en patient.

Utredningen utgår från antagandet att andelen patienter som svarar på något av läkemedlen är densamma oavsett i vilken ordning patienten provar dem. Eftersom bra studiedata saknas är det rimligt att utreda det intervall för andel responders som är möjligt. Om man för första linjens behandling gör bedömningen att Elvanse Vuxen har några fler patienter som svarar på behandlingen (responders) än metylfenidat, så är ett minimiantagande för den totala andelen responders efter att ha provat båda läkemedel, att den totala andelen patienter åtminstone är lika stor som responsen av Elvanse Vuxen i första linjens behandling. Detta innebär att inga ytterligare patienter skulle svara på metylfenidat efter att ha provat lisdexamfetamin, och att av dem som provat metylfenidat svarar åtminstone så pass många på lisdexamfetamin så att det blir samma total respons för sekvensen som för Elvanse Vuxen i första linjen. Ett maximiantagande för andelen responders i andra linjen är att andelen responders är 100 procent, vilket skulle vara teoretiskt möjligt eftersom andelen responders i första linjen var mer än 50 procent för båda läkemedel och om andelen patienter som svarar på båda läkemedel är minsta möjliga.

Resultaten för de olika scenarierna är mellan 200 000 och 5,7 miljoner kronor per livskvalitetsjusterat levnadsår beroende på antaganden om andel patienter som svarar på något av läkemedlen och vilken tidshorisont (1 eller 5 år) man använder.

Att behandla med Elvanse Vuxen i första linjen ger högre läkemedelskostnader vilket ger högre totala kostnader. Detta beror främst på att fler patienter behandlas med läkemedlet med en högre kostnad när de ändå skulle nå behandlingssvar med metylfenidat till en lägre kostnad. Ju högre denna andel patienter är desto högre blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

Skillnaden i kvalitetsjusterade levnadsår är den samma för samtliga scenarier. De kvalitetsjusterade levnadsåren blir fler när Elvanse Vuxen förskrivs i första linjen eftersom det då är några fler patienter i denna arm som får behandlingssvar redan i första linjen.

⁴ Jfr prop. 2001/02:63 s. 64.

⁵ Se dnr 2193/2013.

Förenklat kan man se det som att en andel patienter som utgör skillnaden i respons mellan läkemedlen i första linjen får sin respons fyra veckor tidigare än i jämförelsearmen. Kostnader för övrigt resursutnyttjande och indirekta kostnader uppstår också på grund av dessa fyra veckor och har en mindre påverkan på kostnadseffektiviteten. Speciellt effekten av produktionsbortfall är försumbar.

Med en längre tidshorisont blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår högre, eftersom nyttovinsten sker i de fyra första veckorna medan skillnaden i läkemedelskostnader verkar över hela tidsperioden (patienterna antas inte avbryta behandling efter att ha svarat på den).

Osäkerheten i resultaten är hög på grund av svårigheterna att beräkna relevant dagskostnad för läkemedlet. Osäkerheten om andelen responders i andra linjen gör att intervallet för den beräknade kostnaden per QALY blir mycket brett. Till detta bidrar även oklarheten om vad som är en relevant tidshorisont (hur länge patienterna använder läkemedlen).

Företaget har avstått från överläggning med TLV.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 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.

BESLUTFATTARE OCH UTREDARE

Beslutet har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet:

Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinska rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Laila Sjöström. Även hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Ida Nordholm har deltagit i handläggningen.

Stefan Lundgren

Laila Sjöström