

SÖKANDE

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
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 2016-04-29 till i tabellen angivna priser med nedanstående begränsning och villkor. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Intuniv	Depottablett	1 mg	28 st	422340	646,81	706,00
Intuniv	Depottablett	2 mg	28 st	074927	674,94	734,69
Intuniv	Depottablett	3 mg	28 st	118421	755,80	817,17
Intuniv	Depottablett	4 mg	28 st	185859	878,83	942,66

Begränsningar

Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med dessa är olämpligt.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och övrig information tydligt informera om begränsningen.

ANSÖKAN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (företaget) har ansökt om att läkemedlet Intuniv, depottablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Intuniv, depottablett, innehåller den aktiva substansen guanfacin, som är en selektiv α_{2A} -receptoragonist. Intuniv är indicerat för behandling av ADHD hos barn och ungdomar 6-17 år gamla för vilka stimulantia inte är lämpliga, inte tolereras eller inte har gett tillräcklig effekt.

Intuniv är föremål för ordnat införande typ 1. Enligt landstingens införande- och uppföljningsprotokoll är det troligt att Intuniv till övervägande del kommer att användas som kombinationsbehandling med centralstimulantia när det senare ger viss men inte tillräcklig effekt, men som monoterapi vid besvärande biverkningar av centralstimulantia och vid tics. Enligt företaget är Intuniv endast avsett för monoterapi.

Vid läkemedelsbehandling av ADHD är förstahandsalternativet metylfenidat (lång- eller medellångverkande beredningar). Andrahandsalternativ är lisdexamfetamin eller atomoxetin. Såväl metylfenidat som lisdexamfetamin är centralstimulantia och narkotikaklassade. För patienter där centralstimulantia bedöms vara olämpligt kan atomoxetin utgöra förstahandsalternativ. Intuniv har en verkningsmekanism och en biverkningsprofil som skiljer sig från andra ADHD-läkemedel.

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet till Intuniv är atomoxetin. Det kliniska underlaget för Intuniv som monoterapi i jämförelse med atomoxetin kommer från en studie som visar att Intuniv kan vara mer effektivt än atomoxetin mätt i andelen patienter som svarar på behandling (kliniskt respons)¹. Denna effekt visades hos patienter som tidigare behandlats med metylfenidat utan att uppnå kliniskt respons, men inte hos behandlingsnaiva patienter. För Intuniv som kombinationsbehandling med centralstimulantia hos patienter som uppnått partiellt svar med det senare kommer det kliniska underlaget från en studie som visar att kombinationsbehandlingen ökar sannolikheten för kliniskt respons².

Det ansökta priset för Intuniv motsvarar en kostnad som jämfört med atomoxetin är omkring tre kronor högre per dag (drygt 1 100 kronor per år).

Företaget inkom inledningsvis med en hälsoekonomisk analys utifrån ett scenario där patienten får antingen Intuniv eller atomoxetin, och inte kan prova den andra vid behandlingsmisslyckande på den ena. Livskvalitets- och kostnadspåverkan baseras på om patienten får behandlingssvar eller inte. Det antas inte finnas någon skillnad mellan ett behandlingssvar på atomoxetin och Intuniv vad avser detta, annat än kostnaden för

¹Hervas A et al., Efficacy and safety of extended release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial, Eur Neuropsychopharmacol 2014 24:1861-72.

²Wilens TE et al., A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012 51:74-85.

respektive läkemedel. Enligt företagets grundscenario ger Intuniv lägre kostnader och högre patientnytta för användning av Intuniv i andra linjen.

På TLV:s begäran har företaget inkommit med en sekventiell modell där man jämför att först prova behandling med Intuniv (andra linjen) och därefter atomoxetin (tredje linjen), med att först prova atomoxetin och därefter Intuniv. För denna typ av analys behövs data kring behandlingssvar och livskvalitet för båda linjernas behandling för de jämförda behandlingsskvenserna. Man behöver alltså veta hur de patienter som får Intuniv i andra linjen svarar på denna behandling och hur de patienter som inte fortsätter med Intuniv svarar på behandling med atomoxetin, och vice versa. Eftersom en klinisk studie som undersöker de relevanta behandlingsskvenserna saknas har företaget använt data från den jämförande studien med avseende på de patienter som fick Intuniv eller atomoxetin. För antaganden om behandlingssvar och tillhörande livskvalitet i andra linjen används resultatet för den delpopulation som tidigare behandlats med metylfenidat utan att uppnå kliniskt respons. Uppgifter om behandlingssvar och tillhörande livskvalitet i tredje linjen baseras på samma data, men med olika scenarier beroende på antaganden om storleken på överlappet mellan de delpopulationer som svarar på Intuniv respektive atomoxetin. TLV:s analys har utgått ifrån antagandet att andelen som svarar på något av läkemedlen är det samma oavsett i vilken ordning läkemedlen prövas. Livskvalitets- och kostnadspåverkan baseras på om patienten får behandlingssvar eller inte. Det antas inte finnas någon skillnad mellan ett behandlingssvar på atomoxetin och Intuniv vad avser detta. Resultatet i TLV:s analyser för olika antaganden om tidshorisont och behandlingssvar ger resultat som varierar mellan dominans (lägre kostnader och högre patientnytta) och många miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår.

Att behandla med Intuniv redan i andra linjen ger högre läkemedelskostnader vilket i sin tur ger högre totala kostnader. Detta beror främst på att fler patienter behandlas med läkemedlet med en högre kostnad när de likväl skulle nå behandlingssvar med atomoxetin till en lägre kostnad. De kvalitetsjusterade levnadsåren blir också fler när Intuniv förskrivs innan atomoxetin eftersom det då är några fler patienter i denna arm som får behandlingssvar redan i andra linjen. Förenklat kan man se det som att en andel patienter som utgör skillnaden i respons mellan läkemedlen i andra linjen får sin respons några veckor tidigare än i jämförelsearmen.

På TLV:s begäran har företaget också inkommit med en modell för behandling med Intuniv i tredje linjen jämfört med ingen behandling. TLV:s analyser ger dominant resultat (lägre kostnader och högre patientnytta).

Kombinationsbehandling antas av TLV ske i undantagsfall, hos patienter som inte svarar på något ADHD-läkemedel som monoterapi men som svarar ofullständigt på behandling med centralstimulantia. På TLV:s begäran har företaget inkommit med en modell för behandling med Intuniv som tillägg till centralstimulantia. I TLV:s analys jämförs detta med ofullständigt svar med centralstimulantia. För kombinationsbehandling bedöms Intuniv som ett tillägg till centralstimulantia i jämförelse med centralstimulantia enbart. Samtliga patienter i båda armar antas använda centralstimulantia med samma dosering. Resultatet i TLV:s analys är att behandling med Intuniv för dessa patienter då sker till en lägre kostnad och till en högre patientnytta än med behandling med centralstimulantia enbart. Företaget menar dock att denna användning inte är i linje med den tänkta användningen av Intuniv. Kombinationsbehandling med Intuniv och centralstimulantia nämns dock som ett alternativ

i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation vid ADHD³. I produktresumén för Intuniv hänvisas dessutom till den kliniska studie där kombinationsbehandling utvärderades.

TLV har haft överläggning med företaget.

Landstingen har inte överlagt med TLV.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att värden ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till värden samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Intuniv som monoterapi är atomoxetin. TLV bedömer att underlaget för företagets antagande om att Intuniv har en större effekt i jämförelse med atomoxetin har vissa brister. Underlaget baseras på endast en studie. Studien är inte dimensionerad för en jämförelse mellan de båda aktiva behandlingarna, utan som en placebokontrollerad studie med en aktiv kontrollarm. Någon skillnad i effekt mellan Intuniv och atomoxetin kunde därtill endast visas för den subgrupp av patienter som tidigare behandlats med metylfenidat, och inte för behandlingsnaiva patienter. Till följd av att de olika behandlingarna har olika och väldigt karakteristiska biverkningsprofiler finns också en påtaglig risk för att patienterna kan ha känt till vilken behandling de har fått, vilket innebär att blindningen har brutit. Dessutom är studielängden relativt kort, vilket kan ha

³ Läkemedelsverket, Läkemedel vid ADHD – behandlingsrekommendation, 2016.

1992/2015

missgynnat jämförelsealternativet i effektutvärderingen, eftersom effekten av atomoxetin tilltar över tid. Sammantaget innebär detta att det finns en stor osäkerhet i antagandet om att den kliniska effekten av Intuniv är större än den av atomoxetin. Detta osäkra resultat används som underlag för den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att företagets grundscenariot för den hälsoekonomiska analysen inte är relevant för beslutssituationen eftersom den utgår ifrån att patienten inte kan prova atomoxetin efter att ha provat Intuniv och vice versa, vilket sannolikt inte kommer att vara fallet i klinisk praxis. Resultaten av TLV:s sekventiella analyser är relevant för huruvida Intuniv bör subventioneras för behandling i andra linjen. Resultaten visar på en mycket hög osäkerhet om i vilken mån kostnaden för Intuniv är rimlig för den nytta läkemedlet ger. TLV bedömer därför att företaget inte har visat att den ökade kostnaden för att få Intuniv i andra linjens behandling är rimlig i förhållande till den nytta produkten ger patienten. För användning i tredje linjens läkemedelsbehandling framstår däremot Intuniv som kostnadsbesparande samtidigt som det höjer livskvaliteten för patienterna.

Relevant jämförelsealternativ till Intuniv i kombination med centralstimulantia är enligt TLV:s bedömning "ingen behandling", dvs. centralstimulantia enbart. Det kliniska underlaget för antagandet att kombinationsbehandling med Intuniv och centralstimulantia hos patienter som svarar ofullständigt med det senare ökar chanserna för att uppnå kliniskt respons kommer också från endast en studie. Studien är dock dimensionerad för den aktuella frågeställningen och till skillnad från jämförelsen med atomoxetin finns inte lika uttalade problem med blindning och studielängd. TLV bedömer därför att osäkerheten i ovanstående antagande är acceptabel. För de fall där Intuniv blir aktuellt som kombinationsbehandling tillsammans med centralstimulantia bedömer TLV att behandlingen är kostnadsbesparande samtidigt som den höjer livskvaliteten för patienterna.

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 som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius och professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Jonas Lindblom. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Katarina Zackrisson Persson deltagit.

Stefan Lundgren

Jonas Lindblom

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.