

Underlag för beslut i landstingen

Revestive (teduglutid)

Pulver och vätska till injektion

Utvärderad indikation

Revestive är avsett till patienter som har nutritionsbrist på grund av otillräckligt upptag efter att en stor del av tunntarmen opererats bort.

Skrivning enligt produktresumén: Revestive är avsett för behandling av vuxna med kort-tarmssyndrom. Efter operation ska patienternas tillstånd vara stabilt en tid så att tarmarna kan anpassa sig.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (hälsoekonom)

Företag: NPS Pharma

Diarienummer: 4520/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Korttarmssyndrom är ett tillstånd som uppstår när en del av tunntarmen har tagits bort genom operationen eller saknas på grund av missbildning. När en del av tunntarmen saknas, finns inte tillräckligt med yta i tarmen för att absorbera alla näringsämnen från födan med malabsorption som följd
- Revestive (teduglutid) är avsett för behandling av vuxna med korttarmssyndrom. Efter operation ska patienternas tillstånd vara stabilt en tid så att tarmarna kan anpassa sig.
- På gruppnivå bedömer TLV svårighetsgraden vid korttarmssyndrom rent fysiologiskt som medelhög. Tillståndet kräver dock att patienten är ”bunden till” parenteral nutrition i olika utsträckning (för vissa större delen av dygnet) TLV gör därför den sammanvägda bedömningen att svårighetsgraden på gruppnivå för patienter aktuella för behandling med Revestive som något högre; medelhög-hög. Svårighetsgraden på individnivå kan dock variera.
- TLV och företaget är eniga om att parenteral nutrition är det mest relevanta jämförelsealternativet. Eftersom nutritionsbehovet är individuellt likställer TLV parenteral nutrition med bästa möjliga omvårdnad.
- Revestive (teduglutid) har i kliniska studier visat på avsedd effekt gentemot placebo när det gäller minskat behov av administrering av parenteral nutrition. Studierna har dock inte kunnat påvisa någon statistiskt signifikant total livskvalitetsförbättring för patienter som behandlas med Revestive. Det skulle kunna tolkas som att även om man blir av med hela eller delar av sin parenterala nutrition så sker det i alla fall delvis på bekostnad av biverkningar. Dock påvisades signifikanta förbättringar i 9 enskilda av de totalt 17 dimensionerna.
- Kostnaden per läkemedelsförpackning är 172 859 kronor AUP för 28 ampuller om 5mg. Enligt företaget kommer behandlingskostanden per patient att bli cirka 2 245 000 SEK per patient och år. På gruppnivå har det inte framkommit något som motiverar behandlingskostnaden ur ett hälsoekonomiskt perspektiv, även om det kan finnas enskilda patienter som har större nytta av behandlingen.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Korttarmssyndrom	1
2.2	Läkemedlet	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	1
2.4	Klinisk effekt och säkerhet	2
3	Hälsoekonomi	5
3.1	Kostnader och resursutnyttjande	5
3.2	Budgetpåverkan.....	6
3.3	Livskvalitetsförbättring	7
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	7
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	7
5	Den etiska plattformen.....	7
6	Referenser	8

1 Bakgrund

NLT-gruppen har nominerat läkemedlet till klinikläkemedelsprojektet efter en förfrågan från vården som önskar en rekommendation om användning av preparatet.

2 Medicinskt underlag

Merparten av hela det medicinska underlaget inklusive sammanfattningarna av de kliniska studierna är hämtade i sin helhet från företagets produktresumé.

2.1 Korttarmssyndrom

Korttarmssyndrom är ett tillstånd som uppstår när en del av tunntarmen har tagits bort genom operationen eller saknas på grund av missbildning. När en del av tunntarmen saknas, finns inte tillräckligt med yta i tarmen för att absorbera alla näringsämnen från födan med malabsorption som följd [1]. Patientgruppen är mycket heterogen mycket beroende på vilken del av tarmen (delar av tunntarmen eller kolon) som tagits bort samt den bakom liggande orsaken till exempel trauma, infarkt, Crohns sjukdom etc.

2.2 Läkemedlet

Revestive innehåller den aktiva substansen teduglutid och fick ett marknadsgodkännande i Europa den 20 augusti 2012. Enligt företaget behandlas i dag en patient i Sverige.

2.2.1 Indikation

Revestive är avsett för behandling av vuxna med korttarmssyndrom. Efter operation ska patienternas tillstånd vara stabilt en tid så att tarmarna kan anpassa sig.

2.2.2 Verkningsmekanism

Revestive (teduglutid) är en GLP-2 analog, en naturligt förekommande glukagonliknande peptid som normalt utsöndras från vissa celler i tarmen. GLP-2 ökar blodflödet i tarmar och portasystemet, hämmar utsöndring av magsyra och minskar tarmrörelserna.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Revestive är 0,05 mg/kg kroppsvikt som en subkutan injektion en gång dagligen. Individuell dosjustering kan behövas.

Behandlingseffekt ska utvärderas efter 6 månader. Klinisk bedömning av läkaren ska beakta individuella behandlingsmål och patientpreferenser. Behandlingen ska avbrytas om ingen generell förbättring av patientens tillstånd uppnås. Fortsatt behandling rekommenderas för patienter som har avvants från parenteral nutrition. Företaget förslår, i enighet med sin kliniska studie, en >20% reduktion av den parenterala nutritionsvolymen som ett mått på kliniskt svar.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

Enligt TLV:s kännedom behandlas patienterna i dag med optimal intravenös och peroral vätske- och näringstillförsel. Behovet av intravenös näringstillförsel bedöms individuellt.

Målsättningen med nutritionsbehandlingen är att åstadkomma eller bevara ett för patienten optimalt näringstillstånd vilket omfattar energitillförsel, vätske- och elektrolytbalans samt att undvika bristtillstånd av protein, fett, kolhydrater, vitaminer, mineraler och spårämnen [2]

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att parenteral (intravenös) nutrition är det mest relevanta behandlingsalternativet och att ingen annan farmakologisk behandling finns idag. Även EMA skriver i sitt utredningsprotokoll att en jämförelse mot placebo i studierna är acceptabelt då inga andra jämförelsealternativ fanns på markanden.

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget om att parenteral nutrition är ett relevant jämförelsealternativ. Eftersom nutritionsbehovet är individuellt likställer TLV parenteral nutrition med bästa möjliga omvårdnad.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Företaget föreslår följande indelning av svårighetsgrad för korttarmssyndrom:

Tarminsufficiens, korttarm till följd av gastrokirurgi, risk för malnutrition med utan behov av paranteralt stöd, sköts gastro/kirurgisk polikliniks enhet – medelhög svårighetsgrad

Tarmsvikt Typ 1, korttarmssyndrom, patienten hanterar situationen själv av paranteralt stöd (postkirurgiskt behov av paranteralt stöd i dagar/veckor), sköts gastro/kirurgisk polikliniks enhet - medelhög svårighetsgrad

Tarmsvikt Typ 2, Större intestinal kirurgi med metabolisk komplikation i efterförloppet, multidisciplinärt vårdbehov, behov av specialiserad vård/specialiserad gastroenterologi/tarmsviktsmottagning, reversibelt paranteralt stöd <3 månader – hög svårighetsgrad

Tarmsvikt typ 3, Kronisk/bestående tarmsvikt som behöver långtidsbehandling med Paranteralt stöd, multidisciplinärt vårdbehov, behov av specialiserad vård/specialiserad gastroenterologi/tarmsviktsmottagning tarmsvikt, kan vara reversibel alt irreversibel. – Hög svårighetsgrad

Utöver detta har företaget anfört att personer som behandlas med parenteral nutrition under lång tid har en högre risk för död under en tio-årsperiod än personer som får parenteral nutrition under kortare perioder.

TLV:s bedömning: På gruppnivå bedömer TLV svårighetsgraden vid korttarmssyndrom rent fysiologiskt som medelhög. Tillståndet kräver dock att patienten är ”bunden till” parenteral nutrition i olika utsträckning (för vissa större delen av dygnet) TLV gör därför den sammanvägda bedömningen att svårighetsgraden på gruppnivå för patienter aktuella för behandling med Revestive som något högre; medelhög-hög.

TLV delar således inte fullt ut företagets bedömning av svårighetsgraden. Detta då varken behov av vård från specialistläkare eller ett behov av en långtidsbehandling i sig kan likställas med en hög risk för invaliditet eller död.

Svårighetsgraden på individnivå kan självklart variera.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod

Företaget genomförde först en studie som enligt EMA:s utredningsprotokoll inte var en helt tillfredsställande studie och inte gav några bevis för att teduglutid skulle vara mer effektivt än placebo[3]. Företaget gjorde därför en ny studie med den dos som i den första studien visade viss effekt.

Denna studie var en dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom med parenteral nutrition (minst tre gånger per vecka de senaste 12 månaderna)[4]. Fyrtiotre patienter randomiserades till en 0,05 mg/kg/dag dosering av teduglutid och 43 patienter fick placebo i upp till 24 veckor.

Personer som fullföljde studien kunde även delta i en 2-års okontrollerad, uppföljningsstudie. Alla patienter oavsett tidigare behandling fick då teduglutid, 0,5mg/kg/dag.[5]

Primärt effektmått i den placebokontrollerade huvudstudien var andelen personer med en respons vid vecka 20, definierad som en ≥ 20 procents sänkning av den parenterala nutritionens volymen per vecka, och som sedan bibehölls till vecka 24.

Sekundära effektmått inkluderade minskad andel parenteral nutrition och antal patienter som helt kunde avsluta sin behandling.

Resultat

Andelen patienter behandlade med teduglutid som uppnådde ≥ 20 procents minskning av parenteral nutrition vid vecka 20 och 24, var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (27 av 43 patienter, 62,8% jämfört med 13 av 43 patienter, 30,2% $p=0,002$).

Behandling med teduglutid resulterade i en minskning av behovet av parenteral nutrition med 4,4 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 12,9 liter) jämfört med 2,3 l/vecka (från en baslinje före behandling på 13,2 liter) för placebo efter 24 veckor. 21 patienter behandlade med teduglutid (48,8%) jämfört med 9 placebopatienter (20,9%) kunde minska administrering av parenteral nutrition ($p=0,008$) med minst en dag.

Nittiosju procent utav de patienter (37 av 39 patienter behandlade med teduglutid) som fullföljde den placebokontrollerade studien ingick i uppföljningsstudie. Totalt 88 patienter deltog i denna studie, varav 39 patienter behandlades med placebo. Ytterligare 12 patienter inkluderades i uppföljningsstudien utan att ha deltagit i den tidigare studien; 65 av 88 patienter slutförde uppföljningsstudien. Det förelåg fortsatta bevis på ökat svar på behandling i upp till 2,5 år i alla grupper exponerade för teduglutid avseende volymreduktion av parenteral nutrition, ökning av antalet dagar per vecka utan parenteral nutrition och åstadkommande av avvänjning från parenteralt stöd.

Trettio av de 43 teduglutidbehandlade patienterna från huvudstudien som fortsatte i uppföljningsstudien slutförde sammanlagt 30 månaders behandling. Av dessa uppnådde 28 patienter (93 %) en ≥ 20 -procentig reduktion av parenteralt stöd. Av responders i huvudstudien som slutförde uppföljningsstudien, upprätthöll 21 av 22 (96 %) sitt svar på teduglutid efter ytterligare 2 år av kontinuerlig behandling.

Den genomsnittliga reduktionen i parenteral nutrition ($n=30$) var 7,55 l/vecka (65,6 % reduktion från baslinje). Tio patienter avväjades från parenteralt stöd medan de fick teduglutidbehandling i 30 månader. Patienter fick teduglutid även om de inte längre erfordrade parenteralt stöd. Dessa 10 patienter hade erfordrat parenteralt nutritionsstöd i 1,2 till 15,5 år, och hade före teduglutidbehandlingen krävt mellan 3,5 l/vecka och 13,4 l/vecka av parenteralt nutritionsstöd. Vid slutet av studien uppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) och 18 (60 %) av de 30 som slutförde studien en reduktion av parenteralt stöd på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka.

Av de 39 placebopatienterna slutförde 29 av dem 24 månader av behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 3,11 l/vecka (en ytterligare reduktion på 28,3 %). Sexton (55,2 %) av de 29 som slutförde behandlingen åstadkom en ≥ 20 procentig reduktion av parenteral nutrition. Vid slutet av studien uppnådde 14 (48,3 %), 7

(24,1 %) och 5 (17,2 %) patienter en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. Två patienter avväjades från parenteralt stöd medan de fick teduglutid.

Av de 12 patienterna som inte randomiserades i huvudstudien slutförde 6 av dem 24 månaders behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 4,0 l/vecka (39,4 % reduktion från baslinje – början på förlängningsstudien) och 4 av de 6 (66,7 %) som slutförde studien åstadkom en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Vid slutet av studien uppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) och 2 (33 %) en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. En patient avväjdes från parenteralt stöd medan denne fick teduglutid.

Livskvalitet

Livskvalitetsmätningar genomfördes i huvudstudien med ett specialinstrument anpassat till patienten med korttarmssyndrom (SBS-QoL, 17 olika dimensioner). Skillnaden i livskvalitet var statistisk signifikant mellan baslinjen och vecka 24 för alla patienter som fick teduglutid inklusive subgrupper. I placebogrupperna var skillnaden mellan baslinje och vecka 24 inte signifikant. Inte heller skillnaden i livskvalitet mellan teduglutidgruppen och placebogruppen vid vecka 24 var statistiskt signifikant ($p > 0.05$). EMA drar slutsatsen att det därför inte finns någon evidens för att teduglutid har någon signifikant positiv effekt på den totala livskvaliteten och att detta mått därför inte kan användas för att understödja den kliniska betydelsen av huvudstudiens primära effektmått. Man betonar dock också att nio¹ enskilda dimensioner visat statistisk signifikant skillnad mellan baslinje och vecka 24 i teduglutidgruppen men inte i placebogruppen.

Uttalande från kliniska experter och patientföreträdare anlitade av EMA

Experterna betonade att patienter med korttarmssyndrom är en heterogen grupp med olika nutritionskrav (3,6–34 L/vecka, olika längd på återstående tarm, återstående kolon eller inte osv). I experternas utlåtande är den förväntade nyttan, utifrån tillgängliga data, att patienter med låga volymkrav på parenteral nutrition potentiellt kan bli avväjda och för patienter med höga volymkrav på parenteral nutrition/intravenös kan mängden minskas. Sammantaget var alla experter, däribland patientföreträdare överens om att de resultat som visas är kliniskt relevanta.

Med anledning av bland annat det stora medicinska behovet, att tillståndet är sällsynt men inte hade en positiv effekt på den totala livskvaliteten noterade experterna att patienterna sällan avslutade sin behandling på grund av biverkningar men att biverkningar kan vara en orsak till att man inte uppnådde någon förbättring av den totala livskvaliteten. Ur ett patientperspektiv måste avväjning av parenteral nutrition därför vägas mot biverkningar såsom smärta i mag- och tarmkanalen och behovet av dagliga injektioner.

Experterna betonade de metodologiska utmaningarna i att mäta livskvalitet i denna patientpopulation. I detta sammanhang ansåg expertgruppen att olikheterna i patientgruppen och det ovanliga tillståndet gör det svårt att genomföra en studie som på ett adekvat sätt uppnår signifikanta resultat på alla 17 dimensioner i livskvalitetsmätningen. Samtidigt, var experter eniga om att det instrument som används (SBS-QoL) var det bästa möjliga valet utifrån dagens kunskap och vetenskapliga rön och att det för närvarande inte finns något bättre instrument tillgängligt. Därför ansåg experterna att den positiva trenden som syns i varje enskild dimension måste beaktas.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

I företagens huvudstudie rapporterade totalt 27 personer allvarliga oönskade händelser i studien var av 36% (n=15 av 42) i teduglutidgruppen 28% (n=12 av 42) i placebogruppen. Två allvarliga biverkningar i teduglutidgruppen som ansågs ha en tydlig koppling till behandling-

¹ Diarré/avföring (stomal output), symptom från mag- och tarmkanalen, sömn, fritidsaktiviteter, all dagliga aktiviteter, skelett-/muskelsymptom, socialt liv, fysisk hälsa och trötthet(fatigue)/svaghet

en var akut gallblåseinflammation² och tunntarms stenosis³. De biverkningar som förekommer mer frekvent i teduglutidgruppen inkluderade buksmärta, illamående, stomikomplikationer och buksvullnad/uppblåsthet. Sex patienter i teduglutidgruppen utvecklade antikroppar mot teduglutid men man kunde i studien inte se att effekten av teduglutid påverkades hos dessa patienter.

Biverkningar enligt produktresumén

Produktresumén rapportera biverkningar för poolade data från 109 patienter. Ungefär 52 % av patienterna som behandlades med Revestive drabbades av biverkningar (jämfört med 36 % av patienterna som fick placebo). De vanligaste biverkningarna var buksmärta och uppblåsthet (49 %), luftvägsinfektioner (28 %), illamående (27 %), reaktioner vid injektionsstället (21 %), huvudvärk (17 %), kräkningar (14 %) och perifert ödem (10 %). Ungefär 38 % av de behandlade patienterna med stomi drabbades av gastro-intestinala stomikomplikationer. Majoriteten av dessa reaktioner var lätta till måttliga.

TLV:s bedömning: Revestive (teduglutid) har i kliniska studier visat på effekt gentemot placebo när det gäller minskad administrering av parenteral nutrition. Studierna har dock inte kunnat påvisa någon total livskvalitetsförbättring för patienter som behandlas med Revestive. Det skulle kunna tolkas som att även om man blir av med hela eller delar av sin parenterala nutrition så sker det på bekostnad av biverkningar.

EMA:s experter betonar att resultaten som uppnåtts i studierna är kliniskt relevanta och att patientgruppen är så heterogen att det kan vara svårt att genomföra studier som på ett adekvat sätt framtaga instrumentet där man uppnår signifikanta resultat på den totala livskvaliteten. Samtidigt var experterna eniga om att det idag är det bästa tillgängliga livskvalitetsinstrument som finns idag.

TLV vill betona att vi gör våra bedömningar på gruppnivå. Det kan mycket väl finnas enskilda patienter där både effekt och påverkan på livskvalitet är mycket stor.

3 Hälsoekonomi

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden per läkemedelsförpackning är 172 859 kronor AUP för 28 ampuller om 5mg. En ampull räcker för att dosera en person upp till 93 kg. TLV bedömer därför att de flesta patienter aktuella för behandling med Revestive kommer att klara sig med en ampull per dag. Enligt företaget kommer behandlingskostanden per patient att bli cirka 2 245 000 SEK per patient och år.

Kostnaden för jämförelsealternativet, parenteral nutrition varierar kraftigt beroende på mängden nutritionslösning patienten har behov av. Kostnaden för en liter nutritions lösning (Nutriflex lipid Special⁴) kostar cirka 400 kronor per liter. Enligt EMA:s experter varierar mängden parenteral nutrition från 3,6 liter till ända upp till 34 liter per patient och vecka. Patienterna i företagets studie hade när studien började en genomsnittlig användning av 12,9 liter nutritionslösning i veckan för de patienter som fick behandling med Revestive. I placebo-gruppen var genomsnitt mängden 13,2 liter i veckan. Efter 24 veckor hade de patienter som fått behandling med läkemedlet minskat sin förbrukning av nutritionslösning med 4,4 liter. Det motsvarar en kostnad på cirka 1 760 kronor per vecka eller 91 520 kronor per år. De patienter som fick placebo hade minskat användningen av parenteral nutrition med 2,3 liter i

² kolecystit

³ Stenosis= förträngning av en kanal eller mynning

⁴ Varunummer 134285

veckan. Det motsvarar en minskad kostnad av 920 kronor per vecka eller 47 840 kronor per år. Tabell 1 visar vad kostnadsminskningen blir vid olika nivåer.

Tabell 1 Kostnadsminskning vid olika mängd parenteral nutrition

Liter minskning per/v	Besparing per vecka (kr)	Besparing per år (kr)
2,3	920	47 840
4,4	1 760	91 520
7,5	3 000	156 000
10,9	4360	226 720
13,4	5 360	278 720

Några av de patienter som är i behov av parenteral nutrition behöver bland sin näringslösning som extempore, vilket gör att det blir en extra kostnad av 446 kronor per beredning. Vid ett antagande att patienten behöver en påse nutrition per dag blir års kostnaden för extempore beredning 162 790 kronor. Minskar mängden parenteral nutrition för patienten minskar även kostnaden för extempore beredningen. Kostnaden för en patient som har behov av 14 liter parenteral nutrition per vecka som bereds som extempore är 8 722 kronor i veckan. Per år blir kostnaden 453 544 kronor.

Några av patienterna är behov av hjälp för att administrera sin parenterala nutrition dagligen. Denna hjälp får patienten via hemsjukvården. Beräknad kostnad för ett besök i hemmet är 1683 kronor⁵. Vid ett besök om dagen blir kostnaden 11 781 kronor per vecka eller 612 612 kronor per år. Denna beräkning är konservativ då många av dessa patienter kan administrera sin parenterala nutrition själv. De patienter som är i behov av hjälp har troligtvis också hjälp av hemsjukvården av andra anledningar och kan då få hjälp att administrera sin parenterala nutrition vid dessa tillfällen.

För en patient som behöver extempore beredning av sin parenterala nutrition (14 liter/vecka) samt hjälp med administrering kommer totalkostnaden bli maximalt 1 066 156 kronor per år (i extremfallet).

TLV:s beräkning ovan baseras på ett antagande där den högsta möjliga kostnaden för alla alternativ har använts. Dessa patienter är en heterogengrupp, variation av behandlingen är stor och bygger på patientens sjukdomstillstånd och dess orsak. TLV har valt att beräkna kostnaden på höga priser och administreringshjälp varje dag som troligen inte är helt applicerbart på patientgruppen som helhet.

3.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Revestive är en subkutan injektion men det är oklart om alla patienter behöver administreringshjälp vid injicering av läkemedlet. Patienten behöver injiceras en gång per dag och för de patienter som behöver administreringshjälp tillkommer en kostnad för en sjuksköterska. Denna kostnad ligger på cirka 580 kronor⁶ per tillfälle/besök.

TLV:s bedömning: En ampull räcker för att doser en person upp till 93 kg. TLV gör därför antagandet att de flesta patienter aktuella för behandling med Revestive kommer att klara sig med en ampull per dag.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka 40 patienter i Sverige skulle kunna vara aktuella för behandling med Revestive. Av dessa uppskattar man att cirka 20 patienter skulle bedömas av

⁵ Södra Regionvårdsnämnden (2014)

⁶ Södra Regionvårdsnämnden (2014)

kliniker som lämpliga för behandlingen. Man uppskattar vidare att cirka 6-8 patienter kan bli aktuella för behandling med Revestive under 2015. Det skulle resultera i en ungefärlig årlig kostnad på 13 520 000 för 6 patienter och 18 000 000 kronor för 8 patienter

3.3 Livskvalitetsförbättring

Livskvalitetsmätning har utförts i två studier hos patienter som behandlats med Revestive men har inte lyckats visa någon signifikant förbättring i livskvalitet hos dessa patienter. I en studie⁷ användes tre olika livskvalitetsinstrument (EQ-5D,SF36,IBDQ⁸) men ingen effekt framkom på livskvaliteten vid användning av Revestive i 24 veckor. Dessa instrument är inte sjukdomsspecifika och troligtvis för trubbiga för att fånga upp förändringen i livskvalitet hos dessa patienter. I en annan studie⁹ har ett korttarmssyndrom specifikt livskvalitets verktyg använts. Denna studie visar på en signifikant skillnad från studiens start till vecka 24 för de patienter som fick Revestive men det var dock inte en signifikant skillnad för de patienter som fick placebo¹⁰. Inte heller var det någon signifikant förändring mellan gruppen som fick Revestive och placebogruppen. Evidensen för en livskvalitetsförbättring för de patienter som behandlas med Revestive är inte signifikant och kan därför inte användas i en hälsoekonomisk analys.

TLV:s bedömning: Det är en minskad användning av parenteral nutrition hos patienter som behandlats med Revestive. Det saknas dock signifikant evidens på att Revestive skulle förbättra livskvaliteten hos patienter med korttarmssyndrom vilket gör att livskvaliteten inte går att ta hänsyn till i en hälsoekonomisk utredning. Däremot går det inte att utesluta att enskilda individer får en signifikant förbättring av sin livskvalitet.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Teduglutid lanserades i Storbritannien den september 2014 till en kostnad av £14,615,39 för 28 vialer å 5mg plus lösning. Däremot finns idag inga publicerade hälsoekonomiska värderingar eller rekommendationer från till exempel NICE eller SMC.[6] Enligt företaget är priserna i Norge 151 076 NOK respektive 138462 DKK per förpackning (AIP, 28 dagar) i Danmark. I Tyskland kostar förpackningen €23 026,50 (AIP).

5 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *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.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland. Inom klinikläkemedelsuppdraget görs denna bedömning av NT-rådet

⁷Study CLO600-004: 24-week double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day) and placebo in subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome.

⁸ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

⁹ Study CLO600-020: A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

¹⁰ Skillnaden i livskvalitet var statistisk signifikant mellan baslinjen och vecka 24 för alla patienter som fick teduglutid inklusive subgrupper. Även nio enskilda dimensioner visade statistisk signifikant skillnad mellan baslinje och vecka 24 i teduglutidgruppen men inte i placebogruppen.

Referenser

- [1] MedlinePlus; US national library of medicine, "Short bowel syndrome," 2014.
- [2] Nätverksgruppen för tarmsvikt Riksförbundet för Mag och Tarmsjuka Svensk Gastroenterologisk Förening, "Vårdprogram för patienter med sviktande tarmfunktion," 2010.
- [3] P. B. Jeppesen, R. Gilroy, M. Pertkiewicz, J. P. Allard, B. Messing, and S. J. O'Keefe, "Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome," *Gut*, vol. 60, pp. 902-14, Jul 2011.
- [4] P. B. Jeppesen, M. Pertkiewicz, B. Messing, K. Iyer, D. L. Seidner, J. O'Keefe S, *et al.*, "Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure," *Gastroenterology*, vol. 143, pp. 1473-1481 e3, Dec 2012.
- [5] P. B. Jeppesen, Fujioka, K., Youssef, N. N., O'Keefe, S., "Long-term safety and efficacy of teduglutide treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): Final results of a 2-year, multicenter, open-label clinical trial," presented at the 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, 2014.
- [6] Uk Medicines Information, National Health Service (NHS) (2014-12-05). *New Drugs Online Report for teduglutide*. Available: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=413

5