

Datum
2016-10-27Vår beteckning
398/2016**FÖRETAG**Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska fortsätta ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor.

Beslutet träder ikraft den 2 december 2016.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xolair®	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	150 mg	Injektionsflaska och ampull 1 x (I+II)	004863	3575,00	3692,75
Xolair®	Injektionsvätska, lösning	150 mg	Förfylld spruta, 1 x 1 ml	028268	3575,00	3692,75

Begränsning

Subventioneras för behandling av patienter med svår, allergisk astma samt för patienter med svår kronisk spontan urtikaria som inte fått tillräcklig effekt av behandling med antihistamin i hög dos och leukotrienantagonist.

Villkor

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

BAKGRUND

TLV har omprövat subventionsstatus av Xolair för indikationen kronisk spontan urtikaria på grund av att TLV inte har prövat relationen mellan kostnad och effekt för användningen av Xolair för den indikationen. TLV omprövar endast Xolair i styrkan 150 mg. Xolair finns även i styrkan 75 mg men där är indikationen endast som tilläggsbehandling för bättre kontroll av svår, allergisk astma.

Xolair beviljades generell subvention 2006 då läkemedlet enbart hade indikation som tilläggsbehandling för bättre kontroll av svår, allergisk astma. Sedan dess har Xolair fått en ny indikation godkänd, som tilläggsbehandling av kronisk spontan urtikaria. Omprövningen avser endast Xolair för indikation kronisk spontan urtikaria.

Xolair används, utöver som tilläggsbehandling för bättre kontroll av svår, allergisk astma, som tilläggsbehandling av kronisk spontan urtikaria. Kronisk spontan urtikaria definieras som i stort sett daglig förekomst av nässelutslag/urtikariella kvaddlar och klåda under minst sex veckor utan känd orsak. Sjukdomsaktiviteten vid kronisk spontan urtikaria kan bland annat mätas med Urticaria Activity Score under en vecka (UAS7). Patienten dokumenterar dagligen antal utslag och klådintensitet och kan för respektive parameter få mellan 0 och 3 poäng. Maximalt antal poäng per dag är således 6 och maximalt antal poäng för en vecka (UAS7 score) är 42. Svår urtikaria har en poäng mellan 28-42 och måttlig urtikaria 16-27.

Xolair innehåller den aktiva substansen omalizumab. Omalizumab är en rekombinant DNA-deriverad humaniserad monoklonal antikropp. Omalizumab binder till IgE (immunoglobulin E) och sänker nivåerna av fritt IgE. IgE är en antikropp som är involverad i allergiska reaktioner. Rekommenderad dosering vid indikationen kronisk spontan urtikaria är 300 mg (dvs två sprutor á 150 mg) som subkutan injektion var fjärde vecka.

UTREDNING I ÄRENDET

Fas III-programmet för omalizumab baseras på tre studier varav två undersökt effekt och säkerhet av omalizumab hos patienter som inte svarat på behandling med H1-antihistamin. Den tredje, GLACIAL-studien¹, undersökte patienter som inte svarat på H1-antihistamin i doser upp till fyra gånger den normala, H2-antihistamin och/eller leukotrienantagonist (LTRA).

Totalt inkluderade de tre studiena 978 patienter med kronisk spontan urtikaria. Studierna var placebokontrollerade. Deras totala behandlingstid var 12 veckor för studie 2 och 24 veckor för studie 1 och studie 3 med 16 veckors uppföljningstid.

Relevant effektvariabel var skattning av klådentensitet på en skala 0–21 efter 12 veckors behandling. Skalan gick från 0 (inget kliande) till 21 (maximalt kliande). Statistiskt säkerställda effekter, som även bedömdes vara kliniskt relevanta, uppnåddes vid behandling av vuxna över 18 år med 300 mg Xolair var fjärde vecka där klådan på denna skala minskade med mellan 4,5 och 5,8 poäng mer jämfört med de patienter som fick tilläggsbehandling med placebo. Hos de patienter som erhöll Xolair och som uppvisade effekt kvarstod densamma efter 24 veckors behandling.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som primärt undersöker skillnader i kostnad och effekt mellan Xolair som tillägg till standardbehandling och standardbehandling ensamt. Patientpopulationen motsvarar patienter från fas III-programmet för Xolair och största delen av informationen i modellen är hämtad från GLACIAL-studien.

De kliniska effektparametrarna i modellen är behandlingseffekt (responders), sjukdomsåterfall, avbruten behandling och spontan remission. Kliniska data från GLACIAL-studien användes som primär källa i den hälsoekonomiska modellen. Företaget modellerar bland annat med fler responders och färre behandlingsavbrott hos patienter som får Xolair som tilläggsbehandling jämfört med patienter som enbart får standardbehandling. Detta leder i sin tur till en förbättrad livskvalitet och minskade sjukvårdskostnader hos patienter som får Xolair.

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.

¹ Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jul;132(1):101-9.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården 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 vården 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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

Svenska vårdprogram för behandling av kronisk spontan urtikaria baseras på en behandlingstrappa som kommer från europeiska behandlingsriktlinjer.²

Xolair används för indikationen kronisk spontan urtikaria som tilläggsbehandling till standardbehandling. Standardbehandling definieras i behandlingstrappan som H1-antihistamin upp till 4 gånger normaldos samt LTRA (och/eller H2 antihistamin). Relevant jämförelsealternativ till Xolair som tilläggsbehandling till standardbehandling bedömer TLV är ingen behandling som tillägg till standardbehandling, det vill säga enbart standardbehandling. TLV konstaterar att ciklosporin kommer på samma behandlingssteg som Xolair i behandlingstrappan men att ciklosporin är olämpligt som jämförelsealternativ på grund av svåra biverkningar.

TLV bedömer att endast en av fas III-studierna, GLACIAL-studien, har undersökt relevant patientgrupp enligt behandlingstrappan. TLV bedömer vidare att Xolair har visat effekt på symtomen vid kronisk spontan urtikaria och effekten kvarstår under behandlingen men avtar efter avslutad behandling. Effekten bedöms av TLV som kliniskt relevant men måttlig. Biverkningsprofilen är också acceptabel och jämförbar med placebo i studierna.

Priset för Xolair är 7 385,50 kronor (AUP) per 4 veckor motsvarande ungefär 47 400 kronor under en rekommenderad 6 månader lång behandlingsperiod. Företaget har modellerat relationen mellan kostnad och effekt hos patienter som står på standardbehandling och Xolair med patienter som enbart står på standardbehandling.

TLV:s uppskattade kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är 125 069 kronor för svår urtikaria om de indirekta kostnaderna inkluderas, det vill säga om det förutom alla direkta kostnader också tas hänsyn till att behandlingen förväntas minska patienternas sjukfrånvaro.

² Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAAC/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69: 868-87.

398/2016

Utan indirekta kostnader är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 337 207 kronor. För måttlig urtikaria är den uppskattade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 396 269 kronor med indirekta kostnader och 630 108 kronor utan indirekta kostnader.

Svårighetsgraden hos patienter med måttlig urtikaria bedöms som låg, och där är den skattade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för hög. Svårighetsgraden hos patienter med svår urtikaria bedöms som medelhög, och där är den skattade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår rimlig.

Den mest rimliga relationen mellan kostnad och effekt för Xolair vid kronisk spontan urtikaria är således för patienter med *svår* urtikaria. Därför bedömer TLV att Xolair ska subventioneras med en begränsning till patienter med svår allergisk astma samt för patienter med svår kronisk spontan urtikaria som inte uppnått fullgod effekt med hög dos antihistamin och leukotrienantagonist.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det aktuella priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Xolair ska därför ingå i läkemedelsförmånerna 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, överläkaren Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Katarina Ericson. I den slutliga handläggningen har även medicinske utredaren Jonas Lindblom och juristen Cecilia Törnblom deltagit.

Stefan Lundgren

Katarina Ericson

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.