

Uppföljning av användning Lemtrada vid skovvis förlöpande Multipel Skleros (slutrapport april 2015)

En del av Nationellt ordnat införande av läkemedel (pilotförsök)

Bakgrund

SKL:s projekt Ordnat införande i samverkan (OtIS), delprojekt 6.1 i den nationella läkemedelsstrategin, har valt Lemtrada® (alemtuzumab) som pilotläkemedel till ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll. Som en del av ovanstående nämnda pilotprojekt, ämnar denna rapport sammanfatta användningen av Lemtrada i klinisk vardag.

I september 2013 godkände EMA Lemtrada för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (på engelska: relapsing remitting multipel skleros, RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. I USA avslog FDA företagets initiala ansökan om registrering på grund av vad man anser vara en ogynnsam biverkningsprofil. Nya data presenterades därefter och i november 2014 godkände slutligen FDA läkemedlet med en så kallad "black box"-en varning som gäller allvarliga, potentiellt dödliga autoimmuna biverkningar och infusionsrelaterade reaktioner samt att Lemtrada kan medföra en förhöjd risk för utveckling av tyreoidcancer, melanom och lymfoproliferativa sjukdomar. Följaktligen är Lemtrada endast tillgänglig i USA inom ett omfattande riskhanteringsprogram som innefattar frekvent monitorering. Inom EU är företaget ålagt att skicka in säkerhetsrapporter halvårsvis och att följa den riskhanteringsplan som finns för läkemedlet samt att förse förskrivare med ett utbildningspaket avsett för läkare.

Lemtradas lansering har sammanfallit med flera andra nyligen introducerade läkemedel för behandling av patienter med MS. Gilenya (fingolimod) har funnits på marknaden i Sverige sedan 2011, Tecfidera (dimetylfumarat) erhöll godkänd subvention i maj 2014 och Aubagio (teriflunomid) fick en begränsad subvention i juni 2014. Inom ramen för projektet OtIS utvärderades Lemtrada av NLT-gruppen som i april 2014 rekommenderade användning av läkemedlet samt bedömde läkemedlet som kostnadseffektivt i förhållande till jämförelsealternativet Tysabri (natalizumab). NLTs utlåtande:

"Preparatets plats i behandlingsarsenalen är i nuläget inte fastslagen, men torde utgöra ett utpräglat högspecialiserat preparat för patienter med högaktiv sjukdom som uppvisar behandlingssvikt på annan behandling, eller patienter där dessa preparat är mindre lämpliga. Patienter med hög sjukdomsaktivitet som efter

noggrann information om effekt och risker för biverkningar med Lemtrada föredrar induktionsterapi framför kontinuerlig behandling är också en möjlig patientgrupp.”

Denna rapport, utförd av Utvecklingsavdelningen i Stockholms läns landsting, utgör en del av den nationella uppföljningen av Lemtrada.

Metod

Resultaten i denna rapport baseras på både kvantitativa och kvalitativa data. Nationell försäljningsdata har inhämtats från eHälsomyndigheten¹ för perioden november 2013–februari 2015. Försäljningsdata som används är antalet läkemedelsförpackningar, motsvarande daglig dos, samt apotekets utförsäljningspris (AUP), exklusive moms. Ytterligare information har inhämtats via diskussioner med förskrivare i Stockholm, Sverige (Neurologiska Sjukdomar Expertråd). På grund av ett begränsat upptag av Lemtrada beslutades det av NT-rådet att inte komplettera analyserna med data från det nationella kvalitetsregistret för MS med risk för att enskilda patienter kan identifieras. Deskriptiva analyser presenteras följaktligen i denna rapport.

Resultat

Försäljningsdata i Sverige för Lemtrada, som finns tillgängliga sedan november 2013, visar på en begränsad användning av läkemedlet. Från försäljningsstart och fram till mars 2015 registrerades endast 141 förpackningar av Lemtrada. Baserat på regionala data på månadsbasis uppskattas att 22 patienter har påbörjat behandling i Sverige under ovan nämnda period. Därtill bedöms att sex patienter från Västra Götalands-regionen och Västerbotten av någon anledning kan ha startat behandling men går inte att härleda.

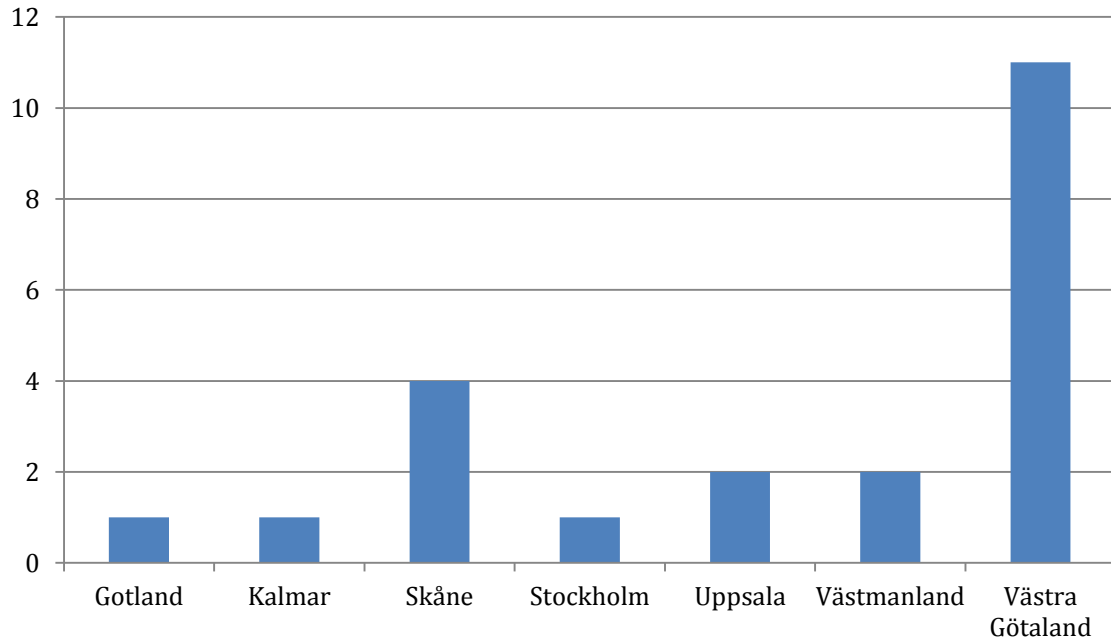
Som kan utläsas i **Fel! Hittar inte referensskälla.** har förskrivning av Lemtrada startats upp i sju regioner/landsting med ett begränsat antal patienter. **Fel! Hittar inte referensskälla.** visar försäljning av Lemtrada i Sverige.

Anledningen till att nio regioner har förskrivit läkemedlet (Figur 3) kan vara att start av behandling har initierats i en region/ett landsting men tagits över av vårdgivare i en annan region/landsting eller att patienterna kan ha flyttat från utlandet till en region/landsting.

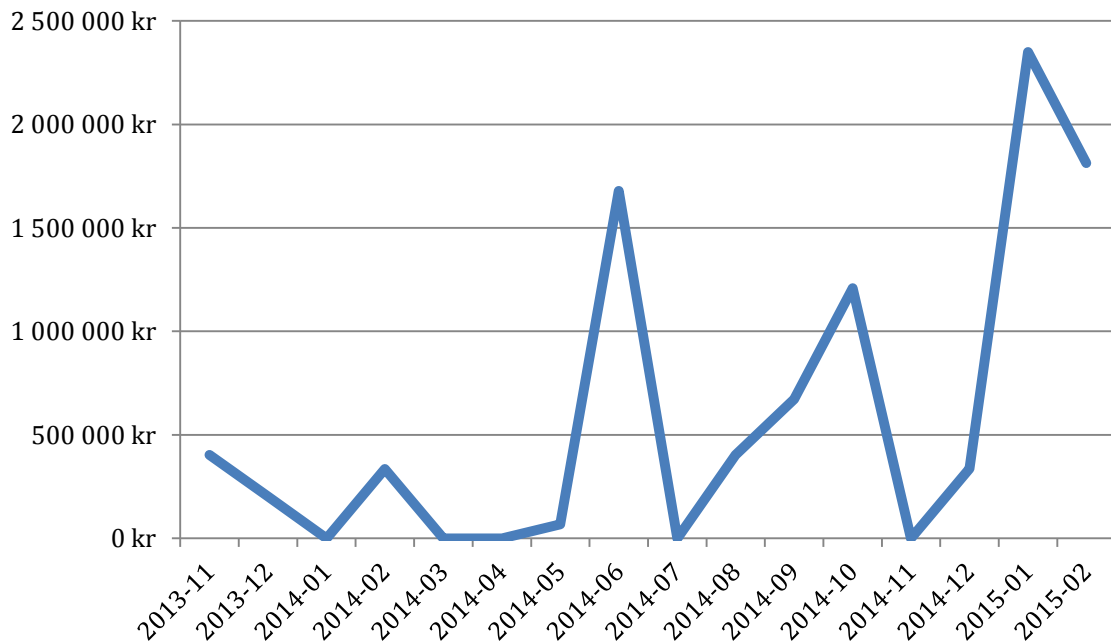
Under perioden november 2013–mars 2015 användes Lemtrada till ett totalt värde av 9,5 miljoner kronor. Ytterligare information om hur Lemtrada har använts i respektive län i Sverige återfinns i **Fel! Hittar inte referensskälla.**

¹ eHälsomyndigheten möjliggör nationell uppföljning av läkemedelsanvändning via statistiksystemet Concise

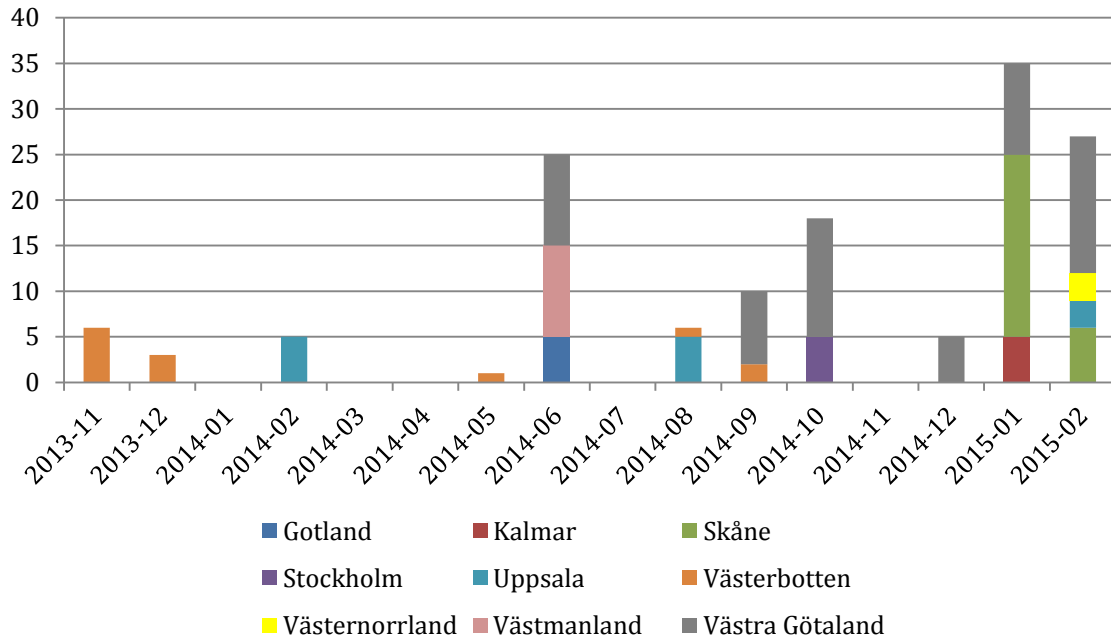
Figur 1. Antal nya patienter behandlade med Lemtrada (november 2013–mars 2015)



Figur 2. Försäljning per månad av Lemtrada (AUP)



Figur 3. Användning av Lemtrada per månad och län (antal förpackningar)



Tidiga diskussioner med förskrivare i Sverige indikerade att endast ett fåtal patienter torde komma att bli aktuella för behandling med Lemtrada då läkemedlet uppfattas ha en ofördelaktig biverkningsprofil jämfört med andra preparat som används i andra linjen och att effekten sannolikt är sämre än för högdosbehandling med stamcellsstöd. Användningen begränsas rimligen ytterligare på grund av nyligen introducerade perorala behandlingsalternativ samt användning av MabThera utanför dess godkända indikation. Försäljningsdata över uppföljningsperioden bekräftar att Lemtrada används i begränsad utsträckning.

Att endast ett fåtal patienter behandlas med Lemtrada begränsar vidare analyser utifrån ett statistiskt perspektiv men även etiska aspekter inverkar på hur data kan presenteras, främst utifrån rätten till personlig integritet enligt personuppgiftslagen.

Diskussion

Nedan följer en sammanfattande diskussion kring uppföljningen av Lemtrada samt en utvärdering av pilotprojektet i ett vidare perspektiv baserat på uppföljning av protokollet².

Uppföljning av Lemtrada

- Uppföljningsplanen för pilotprojektet syftade till att med epidemiologiska metoder analysera data för att utvärdera Lemtrada i klinisk verklighet.
- Då uppföljningen av Lemtrada visade att användningen av läkemedlet i klinisk verklighet var minimal, begränsades implementering av den ursprungliga uppföljningsplanen till enklare analyser av försäljningsdata. Uppföljningsplanen finns beskriven i introduktions- och uppföljningsprotokollet, kapitel 7.
- Användningen kommer troligen även fortsättningsvis att vara begränsad varför en förlängd uppföljningsperiod inte skulle bidra med mer kunskap om läkemedlet i klinisk användning.
- Givet det begränsade upptaget av Lemtrada, kan följande resultat och trender presenteras:
 - Under de första 16 månaderna på marknaden uppskattas 22 patienter påbörjat behandling i Sverige.
 - Den totala läkemedelskostnaden uppgår till ca 9,5 miljoner.
 - Användningen av Lemtrada fortsatte framförallt på ett av de två centra som har deltagit i fas III prövningar.
 - Lemtrada används i endast nio regioner enligt figur 3. I övriga ej redovisade regioner har inte användning av Lemtrada skett.. Sammantaget uppskattades i planeringen antalet behandlingar för Lemtrada till 25-50 patienter i riket för 2014, med en liten höjning för 2015 till 25-100 patienter, vilket tillsammans med re-behandling då blir totalt 50-150 på behandling under 2015.
 - Inga tydliga skillnader av användningen av Lemtrada kan påvisas över tid eller mellan regioner, med undantaget Västra Götaland där en större användning kan urskiljas.
- Diskussioner med förskrivare visade på ett antal anledningar till den begränsade användningen av Lemtrada

² SKL, Ordnat Införande i Samverkan. Införande/uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel (pilotförsök). 140408 Version 2.0

- Irreversibel och lång effektprofil (upp till 5 års immunosuppression) gör både läkare och patienter tveksamma till användning
- Biverkningsprofil, potentiellt fatala autoimmuna biverkningar
- Konkurrerande användning av MabThera för JCV-positiva patienter med hög sjukdomsaktivitet (utanför godkänd indikation)
- Högre pris jämfört med andra behandlingar
- Användningen är begränsad till tredje och fjärde linjens behandling av sjukare patienter (där det konkurrerar med högdosbehandling med stamcellsstöd)

Utvärdering av pilotprojektet

Baserat på erfarenheter från arbetet med detta pilotprojekt vill vi nämna några punkter som kan vara av intresse för det pågående utvecklingsarbetet.

1. Det finns ett stort behov av diskussion med representanter för aktuellt kvalitetstestregister, kliniska experter och andra relevanta medicinska parter i planering och uppföljning av ett läkemedel.
2. En framtagen uppföljningsplan bör möjliggöra flexibilitet och att ändra inriktning i uppföljningsarbetet baserat på att ny information kan bli tillgänglig under implementerings- och uppföljningsfasen, alternativt att kvantifierbar information kan komma att saknas i de register som ligger till grund för uppföljningen.
3. All uppföljning kräver administrativa och vetenskapliga resurser att planera och genomföra. Behov av uppföljning bör värderas utifrån kriterier att läkemedlet/-en har en hög förväntad nytta ifråga om klinisk relevans och budgetpåverkan (t.ex. Hepatit C-läkemedel).
4. Pilotprojektets behov av att inleda samverkan med kvalitetsregister, ledande nationella och regionala experter, utnyttjande av olika datakällor samt framtagande av introduktions- och uppföljningsprotokoll har medverkat till en mycket god insikt i möjligheter och begränsningar av nationella uppföljningar till nytta för kommande projekt.

Irene Eriksson
Epidemiolog, forskare
Utvecklingsavdelningen
Hälsa och sjukvårdsförvaltningen
Stockholms läns landsting

Sven-Åke Lööv
Processledare "Nya läkemedel"
Hälsa och sjukvårdsförvaltningen/
RCC Stockholm-Gotland
Stockholms läns landsting