

SÖKANDE

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 PARIS

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-11-21 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ketoconazole HRA	Tablett	200 mg	Blisters, 60 tabletter	117893	4893,00	5038,00

ANSÖKAN

Laboratoire HRA Pharma (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Ketoconazole HRA	Tablett	200 mg	Blistert, 60 tabletter	117893	4893,00

UTREDNING I ÄRENDET

Cushings syndrom (CS) är ett tillstånd som uppstår vid utdragen, felaktig och överflödigt exponering för endogent kortisol. CS är en mycket ovanlig sjukdom. I Sverige lider cirka 630 patienter av CS. CS klassificeras som ACTH-beroende eller oberoende. Den vanligaste orsaken (70-80%) till CS är Cushings sjukdom som beror på ACTH- utsöndrande godartad tumör på hypofysen. De kliniska konsekvenserna av CS är allvarliga och hyperkortisolemi leder till en ökad risk för kardiovaskulära problem med arteriell hypertension, nedsatt glukostolerans eller typ 2 diabetes, frekventa arterosklerotiska plack och avvikelser i hemostatiska parametrar. Otillräckligt behandlad CS är ett livshotande tillstånd.

Ketokonazol är en välkänd substans som varit godkänd i flera årtionden. Substansen blockerar aktiviteten av en grupp enzymer i binjurarna som deltar i produktionen av kortisol. Blockering av kortisolproduktionen hjälper till att sänka kortisolhalten i kroppen, och lindrar därigenom symtomen på sjukdomen. Ketokonazol kan även blockera produktionen av andra hormoner som produceras av binjuren, vilka ofta är förhöjda vid Cushings syndrom.

Läkemedlet godkändes för indikationen CS i november 2014 enligt central procedur baserat på en Artikel 10a, så kallat well-established-use. Ketoconazole HRA är avsett för behandling av endogent Cushings syndrom hos vuxna och ungdomar över 12 år.

Kirurgi anses (såsom hypofys- eller binjurekirurgi) för närvarande vara första linjens behandling av den ACTH- eller kortisolproducerande tumören. I andra hand utförs strålbehandling mot hypofysen. Medicinsk behandling ges dock för att kontrollera sjukdomen som preoperativ behandling i väntan på kirurgi hos patienter som har måttlig eller svår CS, för att normalisera hyperkortisolismen, eller i väntan på positiva effekter av hypofysstrålning hos patienter med Cushings sjukdom (en subgrupp till CS). Hos dessa patienter kommer effekten av strålbehandlingen långsamt, ofta under flera månader och ibland kan det ta flera år, då behövs ofta medicinsk behandling för att normalisera kortisolproduktionen. Vid icke-radikal kirurgisk behandling i väntan på bilateral adenektomi används även medicinsk behandling. I de fall där kirurgi har misslyckats används symptomatisk medicinering för långtidsbehandling, för att förhindra komplikationer kopplade till överflödigt exponering för kortisol.

Företaget har valt att jämföra Ketoconazole HRA mot Metopirone (metyrapon).

Företagets antaganden om effekt, behandlingstid, behandlingsavbrott och tolerans i den hälsoekonomiska analysen bygger på enskilda studier och data från registret ERCUSYN¹. I företagets hälsoekonomiska modell resulterar detta i en något större nyttoeffekt för Ketoconazol HRA än för jämförelsealternativet. Samtidigt antas de totala kostnaderna bli något lägre än för jämförelsealternativet när läkemedelskostnad, kostnad för monitorering och indirekta kostnader räknas in.

Ketoconazol HRA är ett Orphan Drug eller säräkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som säräkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel 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.

TLV gör följande bedömning.

De kliniska konsekvenserna av CS är allvarliga då otillräckligt behandlad CS är ett livshotande tillstånd. Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser ska ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen CS som mycket hög. TLV väger in behovs- och solidaritetsprincipen i sina beslut genom att acceptera högre nivåer för kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för sjukdomar med högre svårighetsgrad.

¹ Ett europeiskt register för Cushings syndrom.

1950/2015

Enligt dagens kliniska praxis är ketokonazol tabletter sedan länge förstahandsval i Sverige vid medicinsk behandling av CS. Genom sina verkningsmekanismer är Metopirone (metyrapon) och ketokonazol de enda medicinska behandlingsmedel som kan användas vid alla former av CS, oberoende av orsaken till CS. TLV bedömer därför att Metopirone är relevant jämförelsealternativ.

Ketoconazol HRA godkändes i en central procedur genom well-established-use (WEU) som i detta fall grundar sig på en bibliografisk ansökan, det vill säga flera publicerade retrospektiva studier, journalgranskningar och fallrapporter. Företaget har kommit in med studier som är gjorda för att påvisa effekten av läkemedlet. Det som mäts i studierna är normalisering av halterna av fritt kortisol i urinen. Denna typ av studier finns även för Metopirone. Företaget har även inkommit med data från registret ERCUSYN för båda läkemedlen.

Det vetenskapliga underlaget i nuvarande ärende bedöms ha en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver. Med hänsyn tagen till det begränsade patientantalet och tillståndets svårighetsgrad, finner TLV att underlaget i förevarande ärende är tillräckligt för att kunna bedöma att läkemedlet har jämförbar effekt och kostnad som Metopirone.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Ketoconazole HRA ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

TLV avser internt att följa upp användningen av Ketoconazole HRA med avseende på försäljningsvolym. Om volymen anmärkningsvärt överstiger företagens prognos kan det finnas anledning för TLV att på nytt undersöka kostnadseffektiviteten i klinisk användning.

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.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén (ordförande), oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Susanna Wallerstedt, Hälso- och sjukvårdsdirektören Barbro Naroskyin. Föredragande har varit Gunilla Eriksson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Katarina Zackrisson Persson.

Margareta Berglund Rödén

Gunilla Eriksson