

Datum

2008-11-14

Vår beteckning

858/2008

SÖKANDE

BioAlliance Pharma SA
49, Boulevard du Général Martial Valin
75015 Paris

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 15 november 2008 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Loramyc	Buckaltablett, häftande	50 mg	Burk, 14 tabletter	130552	632,84	692,50

Villkor

Företaget ska senast i november 2012 komma in med ett underlag som visar vilka patienter som använder Loramyc i klinisk praxis. Eftersom risken för resistensutveckling ökar ju mer ett läkemedel används ska företaget samtidigt rapportera in resistensläget för mikonazol i Sverige.

ANSÖKAN

BioAlliance Pharma SA (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Loramyc	Buckaltablett, häftande	50 mg	Burk, 14 tabletter	130552	632,84	692,50

UTREDNING I ÄRENDET

Loramyc är avsett för behandling av jästsvampinfektion (Candida) i munhålan hos immunsupprimerade patienter, det vill säga hos patienter vars immunförsvar är nedtryckt på grund av läkemedel eller sjukdom.

Loramyc innehåller det verksamma ämnet mikonazol, som har använts under lång tid för behandling av svamp.

Loramyc är en buckaltablett. En buckaltablett är en tablett som fästs mot tandköttet ovanför en av framtänderna. Tabletten ska sitta kvar mot tandköttet tills den upplöses. Under tiden utsöndras mikonazol från tabletten ut i saliven. Doseringen är en tablett om dagen i en till två veckor.

I den studie som ligger till grund för godkännandet (Bensadoun, 2008) jämförs Loramyc mot Daktarin gel. Daktarin gel finns endast som licenspreparat i Sverige. Båda läkemedlen innehåller den verksamma substansen mikonazol. 282 patienter med huvud- och halscancer som genomgått strålningsterapi och som hade påvisad svampinfektion ingick i studien. De behandlades under fjorton dagar med antingen Daktarin gel fyra gånger per dag eller med Loramyc en tablett per dag.

Efter fjorton dagars behandling var 53 procent av de patienter som behandlats med Loramyc helt botade, definierat som att de inte hade några synliga tecken på svampinfektion i munslemhinnan. Motsvarande andel för Daktarin gel var 45 procent. De patienter som förbättrat sig minst två steg på en fyragradig skala ansågs vara delvis botade. Andelen patienter som fått Loramyc och blev helt eller delvis botade var 56 procent, jämfört med 49 procent av dem som fått Daktarin gel.

Fjorton dagar efter avslutad Loramyc-behandling hade 19 procent av dem som var helt botade dag fjorton återfått en infektion. För Daktarin gel var återfallsfrekvensen 12,5 procent. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

26 stycken HIV-patienter har behandlats med Loramyc i en icke-jämförande öppen studie. Den kliniska svarsfrekvensen (andel helt eller delvis botade patienter) var 84 procent och återfallsfrekvensen var 34 procent. Antalet patienter var enligt produktresumén för litet för att kunna säga något säkert om effektiviteten.

I klinisk praxis används både lokala och systemiska alternativ för behandling av svamp i munhålan. Med systemiska behandlingsalternativ menas läkemedel som verkar i hela kroppen.

Enligt IDSA (the Infectious Disease Society of America) ska en lokal infektion i första hand behandlas med ett lokalt verkande läkemedel (Pappas, 2004). Världshälsoorganisationen (WHO) rekommenderar att lokala infektioner hos HIV-patienter i första hand behandlas lokalt. Enligt experter på Läkemedelsverket som yttrat sig i ärendet ska en lokal svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar i första hand behandlas med lokalt verkande läkemedel. Anledningen till detta är främst att man vill förhindra resistensutveckling mot de systemiska preparat som finns att tillgå för behandling av svårare invasiva infektioner. Risken för att resistens mot ett läkemedel ska utvecklas är större ju mer läkemedlet används.

Inom läkemedelsförmånerna finns idag två lokalt verkande preparat som har indikation behandling av svamp i munhålan: nystatin, munsköljning, samt amfotericin B, sugtablett. Det finns också flera systemiska behandlingsalternativ. Det vanligaste systemiska alternativet vid behandling av svampinfektioner i munhålan är flukonazol. Flukonazol används i stor utsträckning.

Det saknas direkta jämförelser av den kliniska effekten mellan Loramyc och dessa tre alternativ. Företaget har på TLVs uppmaning lämnat in indirekta jämförelser av Loramycs effekt mot de behandlingsalternativ som finns i Sverige.

Loramycs effekt vid behandling av svamp hos patienter med huvud- och halscancer har jämförts mot den effekt av flukonazol som har rapporterats av Lefebvre (2002). De patienter som inkluderades i Lefebvre-studien hade mukositis. Mukositis är en inflammatorisk reaktion som kan ge upphov till sårbildningar, blödningar och leda till sväljsvårigheter. Svamp i munhålan förekommer i stor utsträckning tillsammans med mukositis. Patienterna i studien behandlades med 50 mg flukonazol, oral suspension, i medeltal under 10,5 dagar. Andelen patienter som blev helt eller delvis fria från symtom efter behandling med flukonazol var 53 procent. Fjorton dagar efter avslutad behandling hade 26 procent av patienterna återfått mukositis.

Flukonazol är mer effektivt än nystatin vid behandling av svamp, enligt en metaanalys av Pienaar (2006). En annan metaanalys (Gotzsche, 2002) rekommenderar inte att nystatin används vid behandling av svamp i munhålan hos svårt immunsupprimerade patienter på grund av bristande effekt.

Mikonazol är verksamt mot fler jästsvampstammar (Candida) än såväl flukonazol som nystatin. Jästsvampstammar med nedsatt känslighet mot flukonazol blir allt vanligare samtidigt som användningen av flukonazol ökar (Ruhnke, 2006). Att en svampstam får nedsatt känslighet mot ett visst läkemedel innebär att en allt högre koncentration av läkemedlet behövs för att ge effekt. I en studie av Ghannoum testades effekten av bland annat mikonazol, flukonazol och nystatin mot ett flertal olika jästsvampstammar. Den koncentration av mikonazol som krävdes för att ge effekt var i studien fyra gånger lägre än för flukonazol.

Mikonazol är verksamt mot *Candida glabrata* och *Candida Krusei*, två jästsvampstammar som har naturligt nedsatt känslighet mot flukonazol. Mikonazol är också verksamt mot flera av de jästsvampstammar som på senare tid har blivit allt vanligare hos HIV-patienter (*Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis* samt *Candida parapsilosis*).

Företaget har argumenterat för att allt fler jästsvampstammar kommer att bli resistenta både mot flukonazol och mot närbesläktade systemiska medel när flukonazol används i stor utsträckning. Företaget hänvisar till ett flertal studier, bland annat Ruhnke (2006), där det framgår att resistens hos tidigare flukonazol-känsliga svampstammar har uppkommit och att utbredningen av tidigare ovanliga svampstammar ökar.

Företaget har även bifogat ett expertyttrande från Erja Chryssanthou, Medicine doktor och mikrobiolog vid Karolinska universitetslaboratoriet och medlem i referensgruppen för antimykotika (läkemedel för behandling av svampinfektioner). Under tidsperioden 2000-2007 analyserades vid Karolinska universitetslaboratoriet 7 000 prover från munhåla och svalg. I hälften av proverna hittades, enligt yttrandet, *Candida*. 20 procent av alla *Candida*-prov utgjordes av *Candida*-stammar med nedsatt känslighet för flukonazol och/eller itraconazol. Resistensmekanismer, naturlig eller förvärvad resistens, mot mikonazol har enligt yttrandet inte påvisats hos jästsvamp.

Företaget åberopar med anledning av resistensutvecklingen mot flukonazol att Loramyc bör omfattas av läkemedelsförmånerna och att läkemedlet bör komma in före flukonazol i behandlingstrappan. De anser att lokal behandling med Loramyc skulle kunna leda till mindre resistensutveckling än vid användning flukonazol eller andra systemiska behandlingsalternativ. Enligt företaget kommer Loramyc framförallt att användas av cancer- respektive HIV-patienter.

En förpackning Loramyc kostar 692,50 kronor och räcker i fjorton dagar, det vill säga till en eller två kurer beroende på behandlingstid. Flukonazol finns som kapsel och som oral suspension. En förpackning med kapslar som räcker till en tvåveckorskur kostar från 87,50 kronor. Den orala suspensionen kostar mellan 394 och 1 384 kronor beroende på kurlängd och styrka. I normalfallet är kurkostnaden 788 kronor. Två förpackningar nystatin, vilket behövs för en kur om totalt fyra till sex veckor, kostar 627 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Loramyc ska ingå i läkemedelsförmånerna som ett andrahandspreparat. Gruppen har anfört:

Efter företagets prissänkning och kompletterande information ser Landstingens läkemedelsförmånsgrupp att läkemedlet kan ha ett värde i läkemedelsförmånerna.

Det är dock tydligt att läkemedlet är ett andrahandspreparat när nystatin eller flukonazol tabletter inte är ett alternativ.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Loramyc skall omfattas av läkemedelsförmånerna för de patienter där nystatin eller flukonazol inte är ett alternativ.

TLV har haft överläggning med företaget. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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 gör följande bedömning.

Svamp i munhålan hos immunsupprimerade patienter är en sjukdom av måttlig svårighetsgrad. Den sjukdom som ligger till grund för det nedsatta immunförsvaret och den påföljande svampinfektionen är dock ofta av hög svårighetsgrad. Patienterna står ofta på omfattande annan behandling. Det är angeläget att behandla lokala svampinfektioner hos immunsupprimerade patienter. En lokal svampinfektion kan vid utebliven eller bristfällig behandling spridas vidare i kroppen. Hos immunsupprimerade patienter kan svåra invasiva svampinfektioner uppkomma vid utebliven eller otillräcklig behandling av den lokala infektionen. Risken för detta är högre ju mer nedsatt immunförsvaret patienten har.

I klinisk praxis används både lokalt och systemiskt verkande preparat för behandling av svamp i munhålan.

Ofta används det systemiska behandlingsalternativet flukonazol vid behandling av svamp i munhålan hos immunsupprimerade patienter. Av expertutlåtanden framgår att flukonazol används eftersom de lokalt verkande behandlingsalternativen, amfotericin B och nystatin, inte är tillräckligt effektiva för dessa patienter. Flukonazol är mer effektivt och behandlingstiden är dessutom avsevärt kortare.

Enligt experter på Läkemedelsverket som yttrat sig i ärendet ska en lokal svampinfektion i munhålan hos patienter med nedsatt immunförsvaret i första hand behandlas med lokalt verkande läkemedel. Detta ligger också i linje med riktlinjer från Världshälsoorganisationen WHO.

Det är oklart hur stor andel av de immunsupprimerade patienterna som behandlas med flukonazol respektive nystatin. Båda läkemedlen används i klinisk praxis för behandling av svamp i munhålan hos immunsupprimerade patienter. Amfotericin B används dock endast i liten omfattning för denna patientgrupp.

Att flukonazol används i så stor utsträckning kan i förlängningen leda till ökad resistens. Ett flertal publicerade studier visar dels att andelen svampstammar med naturligt nedsatt resistens mot flukonazol ökar, dels att andelen svampstammar som tidigare inte varit resistenta mot flukonazol blir det. Eftersom flukonazol är närbesläktad med flera av de andra systemiska behandlingsalternativen, triazolerna, finns även en risk för korsresistens. Den samhällsekonomiska kostnaden för denna process är svår att bedöma.

Ett lokalt verkande läkemedel ska enligt behandlingsriktlinjerna komma in i behandlingstrappan före ett systemiskt verkande läkemedel. Vi anser därför att det är mest relevant att jämföra Loramyc, som är en lokal behandling, mot det lokala behandlingsalternativet nystatin.

Loramyc är endast studerat på en mindre patientgrupp, patienter med huvud- och halscancer samt ett fåtal HIV-patienter. Effekten hos andra immunsupprimerade patienter är oklar. Det finns inga direkta effektjämförelser mellan Loramyc och nystatin. Vid en indirekt jämförelse framstår Loramyc som mer effektivt än nystatin.

Nystatin ska användas fyra gånger om dagen i 4-6 veckor. En behandlingskur består således av minst 112 munsköljningar. Loramyc ska appliceras en gång om dagen i 7-14 dagar. Med Loramyc slipper patienten 100 behandlingstillfällen. Varje behandlingstillfälle kan vara smärtsamt för en patient som har svampinfektion och sår i munhålan exempelvis till följd av strålbehandling.

Det är dock inte endast antalet behandlingstillfällen i sig som är viktigt i detta fall utan också risken för att patienten ska missa någon eller några behandlingstillfällen och konsekvenserna av detta. Denna risk framstår som högre med nystatin än med Loramyc. Risken för att svampinfektionen ska spridas i kroppen ökar ju fler behandlingstillfällen som glöms. Om behandlingen inte fullföljs på rätt sätt ökar dessutom risken för att resistens ska utvecklas.

Kurkostnaden för Loramyc är 65,50 kronor (10 procent) högre än för nystatin. Den indirekta jämförelsen tyder på att effekten av Loramyc är bättre, samtidigt som behandlingstiden är kortare och antalet behandlingstillfällen betydligt färre. TLV bedömer att dessa fördelar i detta fall uppväger den högre kostnaden med Loramyc.

Sammantaget finner TLV att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

TLV bedömer att det finns en risk att Loramyc kommer att användas av friskare patienter än enligt gällande indikation. Företaget ska därför komma in med ett underlag som visar vilken underliggande sjukdom de patienter som behandlas med Loramyc har, alternativt annan information som belyser patienternas grad av immunsupprimering, samt information om hur många patienter som använder Loramyc. Eftersom risken för resistensutveckling ökar ju mer ett läkemedel används ska företaget samtidigt rapportera in det aktuella resistensläget för mikonazol hos befintliga jästsvampstammar. Beslutet ska därför förenas med villkor om detta.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist (skiljaktig), docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Anja Wikström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och juristerna Marianne Aufrecht-Gustafsson och Heléne Lindblad Jonsson.

Axel Edling

Anja Wikström

Rune Dahlqvist var skiljaktig och ville avslå ansökan. Han anförde:

Den kliniska dokumentationen för Loramyc i jämförelse mot andra relevanta terapialternativ är mycket tunn. Hämmande koncentrationer in vitro för olika medel är av mindre värde då det kliniskt ändå är vanligt att effekt kan nås även om mikroorganismens känslighet för ett visst medel är nedsatt.

En viss del av innehållet i munhålan anlagd medicin Loramyc kommer att sväljas och mikonazol finnas i magtarmkanalen samt absorberas i viss utsträckning. Vad dessa låga koncentrationer mikonazol hos dessa immunosupprimerade patienter eller patienter med cytostatikabehandling innebär för risk att underlätta resistensutveckling för svampar i kroppen har inte värderats.

Att det är bra att ha ett sortiment av läkemedel för lokal behandling som inte används systemiskt är förvisso en bra princip, framför allt vad gäller risk för sensibilisering och allergiska reaktioner, därom kan vi vara överens.

Den avgörande punkten för min skiljaktiga mening är emellertid inte att ifrågasätta att Loramyc kan vara ett användbart läkemedel vid Candida i munhålan hos utsatta

patientgrupper utan att man inte från företaget presenterat någon seriös vägning av värdet av möjliga fördelar med Loramyc mot det högre priset jämfört med nuvarande behandlingsalternativ. Det föreligger därmed inget kostnadseffektivitetsunderlag som TLV kan ha att fatta beslut utifrån, trots att sådant underlag ska vara huvudmomentet för just denna myndighets beslut.

REFERENSER

- Bensadoun, R. J., J. et al. (2008). "Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer." Cancer 112(1): 204-11
- Ghannoum M. A. (2007). "Antifungal activity of Miconazole Against Recent Clinical Isolates of Candida Spp., as Determined by Minimum Inhibitory Concentration" Poster presented at The European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID
- Gotzsche, P. C. and H. K. Johansen (2002). "Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002033
- Lefebvre J. L. et al (2002) "A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis" Oral Oncology 38(4): 337-342
- Pappas P. G. et al (2004). "Guidelines for treatment of candidiasis" Clin Infect Dis 38 (2):161-189
- Pienaar, E. D. et al. (2006). "Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children." Cochrane Database Syst Rev 3: CD003940
- Powderly W. G. et al. (1999) "Oropharyngeal candidiasis in patients with HIV: suggested guidelines for therapy" AIDS Research and Human Retroviruses 15(18): 1619-1623
- Ruhnke, M. (2006). "Epidemiology of Candida albicans infections and role of non-Candida-albicans yeasts." Curr Drug Targets 7(4): 495-504