



Läkemedelsförhållningsnämnden

BESLUT

1 (7)

Datum
2004-04-06

Vår beteckning
1461/2003

SÖKANDE

Bayer AB
Kontaktperson: Niclas Ringberg
Box 5237
402 24 GÖTEBORG

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsnämnden avslår ansökan

ANSÖKAN

Bayer AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Levitra skall få ingå i läkemedelsförmånerna. Som ansökan får förstås har företaget begränsat sin begäran om subvention till att avse behandling av erektil dysfunktion (ED) hos patienter som genomgått prostatektomi eller som har diabetes typ-1 till begärt pris.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Erektil dysfunktion

ED definieras som oförmåga att åstadkomma eller bibehålla en erektion tillräckligt för tillfredsställande sexuell aktivitet. ED är upptagen i Världshälsoorganisationens (WHO) internationella klassificering av sjukdomar och hälsoproblem 1997 (diagnosnummer N48.4 och F52.2). ED kan delas upp i mild, måttlig och svår (fullständig). Det finns uppgifter om att cirka 200 000 svenska män i åldern 40-70 år har någon form av ED. Majoriteten av patienterna är 55-70 år och medelåldern är cirka 60 år. Cirka 80 procent av fallen orsakas av bakomliggande sjukdomar.

På marknaden finns ytterligare preparat i tablettform tillhörande gruppen fosfodiesteraser med indikationen ED, Viagra och Cialis. Läkemedelsförmånsnämnden har den 26 mars 2003 (Viagra, dnr 34/2002) samt den 14 maj 2003 (Cialis, dnr 101/2003) beslutat att dessa inte skall ingå i läkemedelsförmånerna.

Prostatacancer

Enligt företaget är prostatacancer en av de vanligaste manliga cancersjukdomarna och den fjärde vanligaste orsaken till cancerdöd hos män. Den utgör 27 procent av alla cancerfall hos män. År 2001 levde cirka 42 500 män med prostatacancer i Sverige och samma år diagnostiserades cirka 7 500 nya fall. En ökning av incidensen har observerats under 80-talet medan det är en nedåtgående trend i dödligheten vilket sannolikt beror på förbättrad prevention, förbättrad diagnostik samt bättre behandling. Risken att dö i sjukdomen ligger på ungefär 3 procent. Risken att få prostatacancer är 10 procent. Det är en sjukdom som drabbar framför allt äldre män och medelåldern vid diagnos är nästan 73 år med en bred åldersfördelning. Diagnos av prostatacancer vid en ålder mellan 50-70 år är inte ovanligt (cirka 30 procent). Tidig behandling av ED efter operation (inom en månad) har visat sig förbättra långtidsprognosen och möjligheten att erhålla normal erektil förmåga.

Behandlingen av prostatacancer är relaterad till patientens ålder och allmäntillstånd samt till tumörens lokala stadium och utbredning. Har en patient en lokaliserad tumör och är patientens ålder inte alltför hög, övervägs botande behandling i form av prostatektomi alternativ strålbehandling. Båda dessa behandlingar kan resultera i bl.a. erektil dysfunktion. Denna grupp av patienter har god prognos med en dödsfallsfrekvens som ligger under 10 procent inom 10 år. Biverkningarna måste således patienten bära med sig i många år med en påverkan på livskvaliteten.

Risken att drabbas av ED efter en prostatektomi beror på ålder, på den erektila funktionen före operationen samt graden av bibehållna nerver i samband med kirurgin. Frekvensen av ED ligger på mellan 30-80 procent beroende på dessa faktorer. Risken är lägre om nerverna som reglerar erektionen bibehålls i samband med operation. Det är dock svårt att säkerställa i

samband med en operation om nerverna är intakta eller inte. I en klinisk studie som företaget refererar till (Bayer study 100285, Brock et al) med 440 prostatektomerade patienter med ED som resultat av operationen hade 70 procent en svår ED. Studien var dubbel-blind och effektutvärdering baserades på IIEF- skala (International Index of Erectile Function).

Diabetes

Diabetes indelas i typ 1 respektive typ 2. Företaget uppger att bland diabetiker i Sverige har cirka 15 procent diabetes typ 1 och resten, d.v.s. 85 procent, typ 2. Diabetes typ 1 är insulinberoende medan typ 2 definieras grovt som icke insulinberoende med debut efter 35 år. Det har emellertid visat sig vara mer komplicerat än så. Det finns en grupp unga som insjuknar i typ 2 samt en grupp äldre som insjuknar i typ 1.

Patienter med diabetes (både typ 1 och 2) får med åren komplikationer i form av mikrovaskulär sjukdom (sjukdomar i ögon, njurar och i perifera kärl) samt makrovaskulära komplikationer (hjärt-kärlsjukdom).

Totalt finns det i Sverige idag ca 300 000 människor med någon form av diabetes, vilket motsvara 4 procent av befolkningen. Andelen med diabetes typ 1 är cirka 15 procent vilket motsvarar cirka 45 000 patienter.

Flertalet patienter med diabetes typ 1 insjuknar i en ålder under 35 år. En stor andel av dessa patienter är således unga människor som trots sin låga ålder får diabeteskomplikationer bl.a. i form av ED. Prevalensen av ED ökar med åldern från 9 procent mellan 20-30 år till 60 procent hos män över 60 år. Inom 10 år efter debut av diabetes utvecklar 50 procent av männen i vuxen ålder ED och andelen män med erektionsproblem visar sig vara lika stor hos 45 åriga diabetiker som bland icke diabetiker över 75 år. Enligt Svenska Diabetesförbundet beräknas cirka 65 000 män med diabetes ha ED som en följd av sin sjukdom. Av dessa har cirka 9 750 män diabetes typ 1. Män med diabetes har svårare form av ED än män utan diabetes.

Behandling med Levitra

Levitra innehåller substansen vardenafil och finns registrerad i tre olika styrkor, 5, 10 och 20 mg. Indikationen är: Behandling av erektil dysfunktion, vilket är oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräckligt länge för tillfredsställande sexuell aktivitet.

Företaget har redovisat fyra placebokontrollerade parallellgruppsstudier innehållande totalt 2431 patienter. Populationen utgjordes av män över 18 år och som haft erektil dysfunktion under minst sex månader. En studie inkluderade patienter med diabetes och en annan inkluderade patienter som genomgått prostatektomi. Läkemedelseffekten har värderats med hjälp av två utvärderingsinstrument, främst IIEF, samt SEP-dagboken (Sexual Encounter Profile). IIEF är ett frågeformulär som utvärderar patientens uppfattning om den erektila funktionen under de senaste fyra veckorna där en erektil dysfunktion kan varieras från 1 till 30. En poängsumma > 26 betraktas som normal erektil funktion, 22-26 mild, 17-21 mild till moderat, 11-16 moderat och <11 svår. SEP-dagboken är ett frågeformulär som fylls i av patienten efter varje samlagsförsök. Det innehåller att antal frågor som skall besvaras med ja eller nej. Andelen samlagsförsök med erektion tillräcklig för att kunna genomföra ett samlag var 30 -40 procent högre än för placebo. Alla skillnader mot placebo var signifikanta. Jämförande studier med

Viagra saknas men effekten tycks vara av samma storleksordning.

Liksom för andra läkemedlen i gruppen fosfodiesteraser, krävs sexuell stimulering för att Levitra skall ha effekt. När det gäller effekt och varaktighet talar farmakokinetiska data för en maximal effekt efter 30 minuter och att effekten kvarstår fem-sex timmar. En studie pågick i sex månader och visade inga tecken på toleransutveckling.

Effekt har visats hos patienter med diabetes och patienter som genomgått prostatektomi. Inga studier har genomförts på patienter med neurologiska skador såsom ryggmärgsskada eller med andra typer av kirurgi i bäckenet än prostatektomi.

Inga andra biverkningar än de som är välkända för de övriga läkemedlen i gruppen har observerats. De biverkningar som förekom hos mer än två procent av patienterna behandlade med Levitra var bl.a. huvudvärk, rodnad och rinit. Mindre vanliga var synstörningar. Levitra sänker blodtrycket och Levitra skall därför, liksom Viagra och Cialis, inte användas i samband med nitratbehandling p.g.a. risk för kraftigt blodtrycksfall.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har yttrat sig i ärendet. Förmånsgruppen stöder den uppfattning som Läkemedelsförmånsnämnden redovisat i de tidigare besluten att ED, trots den livskvalitetsförsämring som sjukdomen medför, ändå måste betraktas som en sjukdom med relativt låg angelägenhetsgrad. Förmånsgruppen förordar att Levitra inte skall omfattas av läkemedelsförmånerna.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall 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 väsentligen mer ändamålsenliga.

Bestämmelsen anger att ett läkemedel skall vara kostnadseffektivt för att få ingå i läkemedelsförmånerna. Hänvisningen till 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) uttrycker emellertid att även människovärdesprincipen och behov-solidaritetsprincipen skall beaktas.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel skall ingå i förmånerna är således människovärdesprincipen och behov-solidaritetsprincipen. Dessa principer har fått närmare utformning i de av riksdagen antagna prioriteringslinjerna för hälso- och sjukvården (prop. 1996/97:60). Bedömningen handlar därför inte enbart om medicinsk effekt och kostnadseffektivitet.

De riktlinjer som regeringen lagt fram och som riksdagen ställt sig bakom utgörs av ett antal breda grupper med kliniska exempel. De låter sig inte förena med någon "lista" där vissa sjukdomar prioriteras före andra. Vården av en och samma sjukdom kan därför under olika stadier ges olika prioritet. Vilken diagnos eller sjukdom det är fråga om är inte det viktiga. Prioriteringsgrupperna får snarare ses som ett försök att illustrera grunderna för prioritering efter behov och angelägenhetsgrad.

Resursen läkemedel är föremål för samma typ av prioriteringar som andra insatser inom hälso- och sjukvården. Ett stort antal läkemedel kan användas vid tillstånd där subventionerad behandling kan ifrågasättas på grund av tillståndets art eller svårighetsgrad. Allas behov av vård och läkemedel kan inte tillgodoses fullt ut på det allmännas bekostnad utan de med de största behoven måste först tillgodoses. Det är givetvis av stor betydelse att de med stora vårdbehov på grund av en kronisk sjukdom verkligen får tillgång till effektiva läkemedel även om kostnaderna för dessa är höga. När kostnaderna för nya effektiva läkemedel är oöverkomliga för den vanlige användaren är det av särskild vikt att dessa subventioneras. En prövning av ett ärende om subvention innebär således ställningstagande till om behandling med ett läkemedel på grund av tillståndets karaktär, svårighetsgrad, förekomst och varaktighet i relation till kostnaden för behandlingen helt eller delvis bör undantas från förmånen.

Behov bör enligt Läkemedelsförmånsnämndens uppfattning bedömas utifrån sjukdomens svårighetsgrad. Behov-solidaritetsprincipen skulle därmed innebära att den person som lider av en allvarligare sjukdom får vård i första hand, före den som lider av en mindre allvarlig sjukdom. Med en allvarligare sjukdom avses här den sjukdom som medför sämst hälsa, dvs. lägst livskvalitet eller störst antal förlorade levnadsår. Behov definierat på detta sätt handlar om jämlikhet i hälsa. Därmed prioriteras de sjukdomar som innebär en kraftig hälsoförsämring framför de sjukdomar som bara innebär en mindre hälsoförsämring.

Läkemedelsförmånsnämnden har i tidigare beslut (Viagra och Cialis) framhållit att diagnosen ED är så vid att man där kan inkludera allt ifrån fullständigt oförmåga till oförmåga någon gång ibland. Nämnden har därvid bedömt att graden av lidande för alla de individer som drabbas av ED inte är så stort att det kan anses att gruppen som helhet har stora vårdbehov i förhållande till andra patientgrupper. I fråga om impotensmedel kan det med utgångspunkt i riksdagens prioriteringsriktlinjer ifrågasättas om ett fungerande sexualliv hör till det som bör subventioneras inom ett statligt subventionssystem.

Läkemedelsförmånsnämnden fann också i de nämnda besluten att man inte kunde bortse från att det finns fall där sjukdomen har en sådan svårighetsgrad och förorsakar ett sådant lidande att medicinsk behandling av tillståndet får betraktas som angeläget. Förekomsten av en liten grupp personer med ett i och för sig välgrundat behov motiverar emellertid inte från ett samhälleligt perspektiv en generell subvention av dessa läkemedel.

I detta fall har företaget inte ansökt om att Levitra skall omfattas av en generell subvention utan enbart för behandling av ED hos två definierade patientgrupper. Det är sålunda frågan om Levitra kan subventioneras i denna begränsade omfattning som Läkemedelsförmånsnämnden har att ta ställning till. Lagen om läkemedelsförmåner öppnar också i 11 § möjlighet för nämnden att besluta om subvention enbart för vissa användningsområden eller att ställa upp andra särskilda begränsade villkor. Lagmotiven pekar

bl.a. på situationer där det kan finnas vägande skäl att koppla subvention till en viss avgränsad patientgrupp (prop. 2001/02:63 s 39).

Som framgår av de tidigare nämnda besluten har Läkemedelsförmånsnämnden övervägt möjligheterna att förena sina beslut med begränsningar i användningsområdet och med särskilda villkor. Nämnden har dock slagit fast att denna möjlighet till villkorad subventionering bör utnyttjas restriktivt. En förutsättning måste vara att det verkligen finns starka skäl att frånga förmånssystemets huvudprincip om rent produktinriktad subventionering. Ett sådant skäl skulle t ex kunna vara när en och samma läkemedelsprodukt används vid två eller flera helt skilda indikationer och där behandlingen medför olika grad av patientnytta och/eller uppvisar helt olika kostnadseffektivitet. En begränsning av eller ett särskilt villkor för subventionering måste vidare vara så utformat att det verkligen har förutsättningar att få avsett genomslag i klinisk vardag. Nämnden har därför i sina beslut att ta hänsyn till de problem som är förenade med att begränsa förskrivningen till de patientgrupper där användningen kan anses uppfylla kriterierna för subvention.

Det instrument som tagits fram för att ställa diagnosen ED benämns IIEF. Nämnden har i tidigare ärenden (Viagra och Cialis) emellertid bedömt IIEF som ett alltför trubbigt instrument för att bedöma svårighetsgraden av ED. För den förskrivande läkaren finns det inte möjlighet att med tillräcklig grad av säkerhet avgöra om en patient lider av svår ED med hjälp av detta frågeformulär, och läkaren får ofta förlita sig på vad patienten säger själv om sitt tillstånd. Det är inte heller visat att det uppställs något krav på att IIEF-skalan måste användas för att i den kliniska vardagen diagnostisera ED, än mindre att det då kommer att användas för att skilja ut patienter med svår ED.

Den godkända indikationen för Levitra är behandling av ED oavsett svårighetsgrad och bakomliggande sjukdom. Företaget har emellertid ansökt om att Levitra skall ingå i läkemedelsförmånen endast för behandling av patienter med prostatacancer som behandlats med prostatektomi och patienter med diabetes typ 1. Även om andelen patienter med svår ED kan antas vara större för dessa båda grupper än för vissa andra grupper av patienter, finns det en stor variation inom grupperna. Att bevilja subvention för behandling av de två angivna grupperna skulle med andra ord inte innebära att subventionen begränsades till patienter med svår ED. Inte heller skulle en sådan begränsning medföra att samtliga de patienter som har svår ED och för vilka behandlingen kan anses vara angelägen skulle få behandlingen ersatt genom förmånssystemet. Med en sådan begränsning når man ändå inte avsett resultat. Det saknas därför sakliga skäl att begränsa subvention på det sätt som företaget begär.

Läkemedelsförmånsnämnden anser på angivna grunder att företagets ansökan inte kan bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, överläkare Rurik Löfmark (skiljaktig), specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d.statsrådet Gertrud Sigurdsen och projektledaren Christina Wahrolin (skiljaktig). Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läke-medelsförmånsnämnden.

Axel Edling

Kerstin Ranning Westin

Löfmark och Wahrolin reserverade sig mot beslutet. Löfmark anförde, med instämmande av Wahrolin, som skäl för sitt ställningstagande:

Liksom när det gällde Viagra och Cialis reserverar jag mig även i detta fall mot beslutet om avslag på ansökan till förmån för ett villkorat bifall.

Skälen för mitt ställningstagande är följande. Påståendet att ED generellt har en låg angelägenhetsgrad måste uppfattas som subjektivt och godtyckligt. Att angelägenhetsgraden för ED varierar är klart och också att den torde vara högst för de med svår ED. Inom den gruppen patienter återfinns många med svåra livsvillkor, stora behov och låg betalningsförmåga på grund av andra allvarliga sjukdomar. Levitra liksom Viagra och Cialis har god effekt för merparten av dessa patienter. Att då utesluta dessa läkemedel från rabatter strider enligt min uppfattning mot intentionerna i lagstiftningen. De enda som kan avgöra om det föreligger svår ED är patienten, hans partner och läkaren. Sådana typer av avgöranden sker dagligen och stundligen vid allehanda sjukdomstillstånd i läkarens vardag, med varierande grad av säkerhet. Att fastställa ED kan knappast vara svårare än att avgöra om en patient lider av depression, smärta eller annat tillstånd där läkaren främst måste lita till uppgifterna från patienten.