

Datum  
2010-06-30Vår beteckning  
471/2008**FÖRETAG**GlaxoSmithKline AB  
Box 516  
169 29 Solna**SAKEN**

Initiativärende: Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedelssortimentet

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Avodart®	Kapsel, mjuk	0,5 mg	Blister, 1 x 30 kapslar	009971
Avodart®	Kapsel, mjuk	0,5 mg	Blister, 1 x 90 kapslar	011495

Beslutet gäller från och med den 15 oktober 2010.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris 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.

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Vidare gäller människovärdesprincipen, som innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet.

Avodart tillhör läkemedelsgruppen testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare och ingår i TLV:s genomgång av läkemedel mot inkontinens, prostatabesvär m.m.

TLV gör följande bedömning.

Både finasterid (Proscar och generiskt finasterid) och dutasterid (Avodart) är läkemedel som verkar genom att hämma testosteron-5 $\alpha$ -reduktas. Samtliga produkter har likvärdiga godkända indikationer, Det vill säga behandling av symtom relaterade till godartad prostataförstoring (BPH).

Det mest relevanta jämförelsealternativet till Avodart är således finasterid.

Den medicinska effekten av finasterid och dutasterid har jämförts i en direkt jämförande studie. Denna studie bedöms ha störst bevisvärde. Resultatet av studien utvisade att finasterid och dutasterid på symtom vid BPH var likvärdiga med avseende på klinisk effekt och biverkningar.

Företaget har framhållit att effekten av testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare på risken för att diagnosticeras med lågmalign prostatacancer är en positiv sidoeffekt av läkemedlen hos den

aktuella patientgruppen och att denna därför bör vägas in vid en bedömning av läkemedlens kostnadseffektivitet.

TLV konstaterar för sin del att det inte är känt hur den observerade effekten av läkemedlen på detektionsfrekvens av prostatacancer påverkar framtida sjuklighet och överlevnad. Vid längre tids behandling har man observerat en något ökad frekvens av högmalign prostatacancer hos de som fick testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare och det är inte uppenbart vad den sammanvägda effekten är.

Det ankommer på godkännande myndighet att bedöma hur denna effekt påverkar läkemedlens sammanvägda nytta och risk vid behandling av BPH. Någon sådan bedömning har ännu inte skett. Det är således inte visat för vare sig finasterid eller dutasterid om läkemedlens påverkan på detektion av prostatacancer är en positiv eller negativ sidoeffekt vid behandling av BPH. Eventuella effekter av läkemedlen på diagnos av prostatacancer kan därför inte vägas in vid bedömningen om läkemedlen även i fortsättningen ska ingå i läkemedelsförmånerna.

I läkemedelsgruppen testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare tillhandahålls generiskt finasterid idag till priset 1,12 kronor per tablett och utgör därmed det mest kostnadseffektiva alternativet av testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare. TLV gör bedömningen att behovet av sortimentsbredd i jämförelse med andra läkemedelsgrupper är förhållandevis litet inom läkemedelsgruppen.

Billigaste generiska finasterid i den mest förskrivna dosen och i den vanligaste förpackningsstorleken kostar idag från 1,12 kronor per tablett. Det är emellertid av vikt att det finns utrymme för generisk konkurrens samt en tillfredsställande leveranssäkerhet av relevanta förpackningsstorlekar och styrkor. Det finns av den anledningen skäl för att låta priserna variera något. En pristolerans bör inte vara större än att den ger utrymme för små variationer i pris på generiska alternativ. En pristolerans på 0,88 kronor skapar enligt TLV:s bedömning ett utrymme för att ett tillräckligt antal produkter ska finnas kvar i förmånerna. De testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare som kostar mer än två kronor per tablett uppfyller således inte förutsättningarna för att även i fortsättningen få ingå i läkemedelsförmånerna.

Avodart från GlaxoSmithKline AB kostar cirka 9,30 per dag. Företaget har inte visat att Avodart är ett kostnadseffektivt alternativ till generiskt finasterid som i dagsläget har ett betydligt lägre pris. TLV kan konstatera att efter denna genomgång kommer det att finnas ett antal produkter generiskt finasterid kvar inom förmånerna till en lägre kostnad än Avodart. Det saknas stöd för att Avodart tillför något för patienter utöver den effekt dessa läkemedel har.

Att ställa om patienter som får Avodart till generiskt finasterid kommer att leda till omställningskostnader. I relation till de kostnadsminskningar som kan erhållas genom bytet framstår dessa dock som rimliga.

Avodart från GlaxoSmithKline AB kostar mer än vad TLV kan acceptera. Läkemedlet uppfyller därför inte förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att även i fortsättningen få ingå i läkemedelsförmånerna..

## BAKGRUND

För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs att det uppfyller de kriterier som ställs upp i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

TLV har i uppgift att gå igenom det befintliga läkemedelssortimentet. TLV får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna. Det framkommer av 10 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. De kriterier på vilka nämnden ska grunda sina beslut finns i 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Avodart från företaget GlaxoSmithKline AB uppfyller förutsättningarna för subvention har skett inom ramen för genomgången av läkemedel mot inkontinens och prostataproblem. Det aktuella beslutet är baserat på en utredning som gäller användningen av testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare vid godartad prostataförstoring.

## UTREDNING I ÄRENDET

### *Medicinsk effekt*

Symtom vid godartad prostataförstoring (BPH) kan vara att urinstrålen blir svagare, att man behöver krysta för att tömma blåsan helt eller att det känns som att blåsan inte blir helt tömd. Det kan också bli avbrott en eller flera gånger när man tömmer blåsan. Man kan behöva tömma blåsan oftare och en del kan få svårare att hålla sig.

Beroende på svårighetsgrad av symtomen vid BPH är behandlingsalternativen expektans, olika former av kirurgi eller läkemedelsbehandling. Godartad prostataförstoring leder inte till ökad dödlighet, men på sikt kan symtomen förvärras. Det kan till exempel innebära att patienten får akut urinretention och därför behöver kirurgisk behandling.

Två olika typer av läkemedel används vid behandling av symtom av BPH. Förutom testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare används även alfa-receptorblockerare. TLV har sedan tidigare fattat beslut rörande alfa-receptorblockerarna i den aktuella genomgången. Denna utredning omfattar därför enbart beslut för läkemedel av typen testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare.

Det finns två olika läkemedel av typen testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare i Sverige, finasterid (säljs som Proscar samt generiskt finasterid) och dutasterid (Avodart). Båda läkemedlen är godkända för behandling av måttliga till svåra symtom av BPH samt för att minska risken för urinretention och kirurgiska ingrepp vid BPH.

Den medicinska effekten av läkemedlen medieras huvudsakligen via hämning av testosteron-5 $\alpha$ -reduktas typ II. Dutasterid hämmar även en annan variant av enzymet som framförallt

uttrycks i hud och lever, typ I. Effekten av behandlingen är långsamt insättande, och det dröjer cirka ett halvt år innan man kan utvärdera resultatet.

En direkt jämförande, randomiserad och blindad studie som pågick ett år visar att effekterna av finasterid och dutasterid på symtom vid BPH är likvärdiga. Samma slutsats kan dras av indirekta jämförelser av publicerade studier. Registerstudier visar att skillnader mellan läkemedlen kan finnas, men dessa studier har lägre bevisvärde eftersom de inte är randomiserade.

Företaget har framhållit att behandling med Avodart till patienter med BPH och som är i riskzonen för prostatacancer kan leda till en positiv sidoeffekt – en minskad risk för detektion av prostatacancer vid biopsi av prostatan. Företaget framhåller att även finasterid kan tänkas ge denna positiva sidoeffekt, men att effekten av Avodart är kraftigare samt bättre dokumenterad hos patienter med högt PSA-värde. Denna bedömning baseras dels på resultatet från en nyligen publicerad studie där effekten på biopsidetekterbar prostatacancer var primärt effektmått och dels på resultatet från tidigare utförda studier vid behandling av BPH där prostatacancer rapporterats som en av flera potentiella biverkningar.

Utredningen visar att behandling med testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare kan minska andelen patienter som vid obligatorisk (protokollstyrd) biopsi diagnosticeras med prostatacancer av mindre malign typ. Vid längre tids behandling har man dock observerat en något ökad andel högmalign prostatacancer hos de patienter som fick behandling med läkemedlen.

Prostatacancer är inte en sekundäreffekt av BPH eller rapporterat som en biverkan av läkemedelsbehandling i respektive produktresumé. Inget av läkemedlen är godkänt för att förebygga diagnos av prostatacancer. I produktresumén för Proscar (finasterid) beskrivs effekten av behandling med läkemedlet på detektionsfrekvensen av prostatacancer men vilken nytta eller risk som det innebär värderas inte.

Socialstyrelsen anger i de behandlingsriktlinjer som publicerades 2007 att effekten av testosteron-5 $\alpha$ -reduktashämmare på sannolikheten för diagnos av prostatacancer är tydligt visad. Prioriteringsrekommendationen var dock vidare forskning (FoU) på grund av otillräckligt vetenskapligt underlag för hur behandling påverkar sjuklighet och överlevnad.

Två stora studier har publicerats där effekten av Avodart eller finasterid på risken för detektion av prostatacancer vid biopsi har studeras som primärt effektmått. En indirekt jämförelse mellan effekten av Avodart och finasterid i dessa studier försvåras av skillnader i bland annat inklusionskriterier och studielängd. Om en jämförelse trots det genomförs syns inga tydliga skillnader i de relevanta jämförelsevariablerna mellan de grupper som är närmast jämförbara.

Företaget har redovisat en indirekt jämförelse av läkemedlens effekt på kliniskt detekterbar prostatacancer ("for-cause" biopsi). Jämförelsen baseras på biverkningsrapportering från studier av läkemedlens effekt på symtom vid BPH.

TLV:s utredning visar att den jämförelse som presenterats blir delvis missvisande på grund av hur data samlats in. I de två studier där finasterid ingick (MTOPS, PLESS) skedde också en protokollstyrd biopsi vid studiens slut för en subgrupp av studiedeltagarna vilket inte skedde i studierna med Avodart. Då även data från de protokollstyrda biopsierna inkluderas i jämförelsen uppstår en tydlig skillnad mellan finasterid och Avodart vid en indirekt jämförelse. Denna tydliga skillnad kvarstår inte om de protokollstyrda biopsierna exkluderas. Biverkningsrapportering i enskilda studier kan därutöver påverkas av andra studiespecifika variabler som gör kvantitativa jämförelser mycket osäkra.

#### *Kostnadseffektivitet*

Dutasterid tillhandahålls som originalläkemedel (Avodart) och parallellimporteras även. Kostnaden för behandling är cirka 9,30 kronor per dag.

Patentet för finasterid har löpt ut och originalläkemedlet byts ut på apotek mot det billigaste generiska alternativet. Originalläkemedlet Proscar kostar 3,40 kronor om dagen. Det lägsta priset för generiskt finasterid i underhållsförpackning som tillhandahålls är i dagsläget finasterid Sandoz (1,12 kronor/dag).

Eftersom inga skillnader i klinisk effekt mellan dutasterid och finasterid har visats i jämförande studier hos patienter med BPH samt att Läkemedelsverket bedömt att Proscar (finasterid) är utbytbar mot generiska alternativ framstår den underhållsförpackning generiskt finasterid med lägst pris som det mest kostnadseffektiva alternativet i gruppen.

I genomgångar av läkemedelsgrupper har TLV i vissa fall infört en pristolerans. En pristolerans innebär att TLV kan subventionera läkemedel som har likvärdig effekt trots att priserna i viss grad varierar. Det främsta skälet till att TLV använder en pristolerans är att ge utrymme för att subventionera flera läkemedel inom ett behandlingsområde. Ett av skälen kan vara att olika läkemedel kan ha likvärdig effekt på genomsnittspatienten, men påverka en enskild patient på olika sätt vad gäller både effekt och biverkningar. Ett annat skäl kan vara att bibehålla en generisk konkurrens på marknaden.

Givet tidigare prisvariationer på generiskt finasterid visar utredningen att det framstår som att en pristolerans om 0,88 kronor kommer att tillåta en fortsatt generisk konkurrens för läkemedlen. Det högsta priset per dag vid underhållsbehandling i normaldos som bör accepteras blir då två kronor.

Om de patienter som i dagsläget behandlas med Avodart istället skulle använda generiskt finasterid skulle cirka 30 miljoner kronor (21 inom förmånen) frigöras till andra ändamål. Att ställa om patienter som får Avodart till generiskt finasterid kommer att leda till omställningskostnader, men samtidigt erhålls en årlig kostnadsminskning på cirka 3 400 kronor per aktivt byte.

I utredningen i ärendet har följande kliniska experter deltagit: docent Eva Samuelsson, professor Ian Milsom, professor Peter Ekman och professor Åke Pousette.

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig i samband med den aktuella utredningen: Läke medelsverket, Socialstyrelsen, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Landstingens läke medelsförmånsgrupp, brukarrådet hos TLV samt de brukarorganisationer som anmält intresse av att delta i arbetet kring omprövningen.

Landstingens läke medelsförmånsgrupp har yttrat sig över underlaget för besluten i genomgången av läke medel som används vid godartad prostataförstoring (BPH) enligt följande:

Landstingens läke medelsförmånsgrupp välkomnar TLVs utredning om läke medel som används vid godartad prostataförstoring (BPH) och instämmer helt i de bedömningar som görs.

TLV har haft överläggning med företaget.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till Förvaltningsrätten i Stockholm, men ges in till Tandvårds- och läke medelsförmånsverket, 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 Förvaltningsrätten i Stockholm för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läke medelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, docenten Lars-Åke Levin, professorn Rune Dahlqvist och enhetschefen Gunnar Persson. Föredragande har varit juristen Catharina Strömbäck. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Fredrik Nilsson och medicinska utredaren Love Linnér.

Stefan Lundgren

Catharina Strömbäck