

Datum
2014-11-20**Vår beteckning**
4672/2013**SÖKANDE**Astellas Pharma A/S
Kajakvej 2
2770 Kastrup, DENMARK**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Urizia, tabletter ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Astellas Pharma A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Urizia	Tablett med modifierad frisättning	6 mg/0,4 mg	30 tabletter	055746	349,04
Urizia	Tablett med modifierad frisättning	6 mg/0,4 mg	90 tabletter	060206	1046,60

UTREDNING I ÄRENDET

Urizia är godkänt för behandling av måttliga till svåra trängningar, ökad urineringsfrekvens och miktionsbesvär (svårigheter att tömma urinblåsan) vid benign prostatahyperplasi (BPH) hos män som inte svarar tillfredsställande på behandling med monoterapi.

BPH är en följd av förändringar som sker i den åldrande prostatan. Dessa förändringar drabbar alla män i olika utsträckning, men det är inte alla som får problem.

När prostatakörteln tillväxer kan den orsaka avflödes hinder. Den drabbade upplever då de typiska symtomen vid BPH, nedre urinvägssymtom som också benämns LUTS (lower urinary tract symptoms).

Symtomen kan delas i två huvudkategorier: lagringssymtom och tömningssymtom. Exempel på symtom vid BPH är att urinstrålen blir svagare, att man behöver krysta för att tömma urinblåsan helt eller att det upplevs som att blåsan inte blir helt tömd. Det kan också bli avbrott en eller flera gånger när man tömmer blåsan. Det kan uppstå behov av att tömma blåsan oftare och en del kan få svårare att hålla sig.

Urizia är en kombinationstablett innehållande 6 mg solifenacinsuccinat motsvarande 4,5 mg solifenacin och ett skikt med 0,4 mg tamsulosinhydroklorid motsvarande 0,37 mg tamsulosin. Tamsulosin och solifenacin har oberoende och kompletterande verkningsmekanismer för behandling av LUTS i samband med BPH. Solifenacin är ett antikolinergt verkande läkemedel som förbättrar lagringssymtom. Tamsulosin är en alfa-receptorblockerare som förbättrar tömningssymtom och lagringssymtom. En tablett Urizia tas en gång dagligen med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel.

Effekt av Urizia visades i en pivotal fas-3 studie hos patienter med LUTS i samband med BPH med miktions- (obstruktiva) symtom med minst följande grad av lagringssymtom: ≥ 8 miktions/dygn och ≥ 2 episoder av urinträngning/dygn.

Urizia visade statistiskt signifikant förbättring från utgångsvärdet till dess att studien avslutades jämfört med placebo avseende de två primära utfallsmåtten, total International Prostate Symptom Score (IPSS) och Total Urgency and Frequency Score (TUFS). IPSS är ett

4672/2013

självskattningsverktyg för bedömning av symtomen med hjälp av sju frågor. Hänsyn tas också till hur livskvaliteten påverkas. TUFSS mäter lagringssymtom i form av både trängningar och miktionsfrekvens. TUFSS mättes med hjälp av miktionsdagbok.

Urizia visade en förbättring jämfört med tamsulosin avseende TUFSS. Urizia var inte statistiskt signifikant bättre än tamsulosin avseende total IPSS. Urizia var som förväntat inte sämre jämfört med tamsulosin avseende total IPSS ($p < 0,001$). Jämfört med tamsulosin och placebo visade Urizia förbättring avseende sekundära utfallsmått såsom miktionsfrekvens och genomsnittlig tömningsvolym per miktions.

Företaget argumenterar för att det relevanta jämförelsealternativet är kombinationsbehandling med alfa-receptorblockeraren alfuzosin och det antikolinerga läkemedlet solifenacin. Företaget anför att effekten är likvärdig vid behandling med Urizia som vid kombinationsbehandling med alfuzosin och solifenacin.

Företaget har även inkommit med en hälsoekonomisk analys där behandling med Urizia jämförs mot kombinationsbehandling med alfa-receptorblockeraren alfuzosin och det antikolinerga läkemedlet tolterodin. Den hälsoekonomiska modellen drivs av ett antagande om att avbrottsfrekvensen är lägre vid behandling med Urizia jämfört med kombinationsbehandling med alfuzosin och tolterodin. Till stöd för detta antagande refererar företaget till en brittisk observationsstudie som redovisas i form av en poster/abstract.

Det ansökta priset för Urizia (12,38 kr AUP/dag) är högre än behandlingskosten för kombinationsbehandling med tolterodin och alfuzosin (2,99 kr AUP/dag). Priset för Urizia är även högre än kombinationsbehandling med solifenacin (Vesicare) och alfuzosin (9,95 kr AUP/dag).

TLV har nyligen avslutat en omprövning av läkemedel mot inkontinens (dnr 107/2014). Av TLV:s bedömning framkommer att fesoterodin (Toviaz), solifenacin och darifenacin (Emselex) har likvärdig klinisk effekt som tolterodin SR 4 mg på gruppnivå. Bedömningen har stöd i yttrande av Läkemedelsverket samt expertutlåtanden i ärendet. TLV bedömde mot denna bakgrund att generiskt tolterodin var det relevanta jämförelsealternativet till produkterna i omprövningen. Generiskt tolterodin hade ett betydligt lägre pris än fesoterodin, solifenacin och darifenacin. De prisskillnader som förelåg mellan läkemedlen bedömdes inte motiverade eftersom kostnaden för samma medicinska nytta var högre än för jämförelsealternativet. TLV bedömde att darifenacin inte är prisvärt och därför kommer det att uteslutas ur högkostnadsskyddet från och med den 1 februari 2015. Detta då företaget som marknadsför darifenacin inte har sänkt priset på läkemedlet. Priset på fesoterodin och solifenacin har däremot sänkts med 30 procent och läkemedlen kommer att kvarstå i högkostnadsskyddet, fast med begränsad subvention. Begränsningen för fesoterodin och solifenacin innebär att dessa endast subventioneras till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin. Fesoterodin och solifenacin ska därmed inte användas som förstahandspreparat.

TLV har i en tidigare omprövning av läkemedel vid BPH (dnr. 58/2007) bedömt att den medicinska effekten framstår som i stort sett likvärdig mellan de tre olika alfa-

receptorblockerare som finns tillgängliga på den svenska marknaden (alfuzosin, doxazosin och terazosin). Tamsulosin marknadsförs inte som en enskild substans på den svenska marknaden, varför det inte ingick i den omprövning som TLV tidigare utfört. I en rapport från SBU ”Godartad prostataförstoring med avflödes hinder” från 2011 anges att det inte verkar finnas några egentliga skillnader mellan de olika alfa-receptorblockerarna¹. Vidare anges i rapporten att det finns flera osäkerhetsfaktorer såsom att olika doser används (substanserna är inte ekvipotenta), placeboeffekterna är relativt uttalade, olikheter mellan patientgrupper etc. Alfuzosin har det lägsta priset bland alfa-receptorblockerarna.

SKÄLEN 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: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.

Urizia är avsett för behandling av måttliga till svåra trängningar, ökad urineringsfrekvens och miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH) hos män som inte svarar tillfredsställande på behandling med monoterapi. Om besvären är milda bedöms svårighetsgraden som låg. Vid komplikationer eller måttliga besvär med återkommande urinläckage bedöms svårighetsgraden som medelhög då det även kan påverka det psykiska välbefinnandet.

Urizia är en fast kombination solifenacin och tamsulosin. Solifenacin är ett antikolinergt verkande läkemedel. Tamsulosin är en alfa-receptorblockerare. TLV har tidigare gjort bedömningen att de antikolinerga läkemedlen fesoterodin, solifenacin och darifenacin har likvärdig klinisk effekt som tolterodin SR 4 mg på gruppnivå. I en rapport från SBU ”Godartad prostataförstoring med avflödes hinder” från 2011 anges att det inte verkar finnas några egentliga skillnader mellan de olika alfa-receptorblockerarna. Priset på tolterodin är

¹ SBU. Godartad prostataförstoring med avflödes hinder. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU-rapport nr 209. ISBN 978-91-85413-45-4.

4672/2013

lägst bland de antikolinerga läkemedlen och för alfuzosin bland alfa-receptorblockerarna. Kombinationsbehandling med det antikolinerga läkemedlet tolterodin och alfa-receptorblockeraren alfuzosin bedöms därför vara det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV anser att det finns flera brister i underlaget som företaget refererar till som stöd för sitt antagande om lägre avbrottsfrekvens vid behandling med solifenacin jämfört med tolterodin i sin hälsoekonomiska analys. Det föreligger bland annat risk för att prognostiska faktorer styr behandlingens valet. Vidare var uppföljningstiden olika lång för de olika behandlingsalternativen och dessutom saknas information om exempelvis orsak till behandlingsavbrott. TLV bedömer således att underlaget inte är av tillräcklig kvalitet för att kvantifiera den antagna skillnaden i avbrottsfrekvens mellan solifenacin och tolterodin. På grund av det högre priset för Urizia finns det därmed inte stöd för att hävda att Urizia är kostnadseffektivt jämfört med kombinationsbehandling med alfuzosin och tolterodin.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att det inte är visat att kostnaderna för Urizia till nuvarande pris framstår som rimliga ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Beaktande av människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen kan inte föranleda annan bedömning. TLV anser därför med att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, 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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Katarina Zackrisson Persson.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm