

2011-05-04

Vår beteckning

944/2010

**SÖKANDE**BAYER AB  
Box 606  
169 26 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2011-05-05 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ventavis®	Lösning för nebulisator	10 mikrog/ml	Glasampull, 1 ml x 168 st	054388	27 375,00	27 542,00

**Begränsningar**

Subventioneras endast för patienter som tidigare prövat sildenafil (Revatio) *eller* tadalafil (Adcirca) mot PAH *och* ambrisentan (Volibris) *eller* bosentan (Tracleer) mot PAH, men där dessa inte haft tillräcklig effekt.

**Villkor**

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning och subvention.

## ANSÖKAN

BAYER AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Ventavis®	Lösning för nebulisator	10 mikrog/ml	Glasampull, 1 ml x 168 st	054388	27 375,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Ventavis är ett särläkemedel mot sjukdomen pulmonell arteriell hypertension (PAH). Sjukdomen innebär att patienterna lider av förhöjt tryck i lungornas blodkärl vilket leder till att belastningen på hjärtat ökar. Patienternas fysiska prestationsförmåga försämras gradvis och vanliga symptom är ökad andfåddhet, trötthet, bröstsmärta, yrsel och svimningskänsla. Besvären tilltar under sjukdomsförloppet och uppkommer så småningom inte bara vid ansträngning utan också när patienten är i vila. PAH är en kronisk sjukdom som inte går att bota, men genom behandling kan symptomen förbättras och sjukdomsförloppet bromsas.

Ventavis innehåller substansen iloprost, en syntetiskt framställd prostacyklinanalog och verkar genom att vidga blodkärlen, hämma bildningen av blodproppar och minska tillväxten av blodkärlen. Ventavis inhaleras via en nebulisator sex till nio gånger per dygn och ges till patienter med långt gången sjukdom, definierat som funktionsklass III. Studier har visat att behandling med Ventavis förbättrar patienternas fysiska prestationsförmåga, mätt med det så kallade 6-minuters gångtestet där patienterna får gå så långt de orkar under 6 minuter. Ventavis ger också förbättrade värden för de kliniska effektmått som används vid karakterisering av PAH. Evidensen för läkemedlets effekt är dock låg på grund av att antal publicerade studier är få och endast omfattar ett fåtal patienter.

Ventavis finns sedan 2004 inom läkemedelsförmånerna i en förpackning med ampuller av storleken 2 ml. Nuvarande ansökan gäller Ventavis med samma styrka som tidigare, men i en mindre ampullstorlek, 1 ml. Den mindre ampullvolymen ska användas tillsammans med en ny typ av nebulisator, I-Neb, som möjliggör ett mer effektivt utnyttjande av innehållet. De indicerade doserna 2,5 och 5,0 mikrogram iloprost per inhalation kan med I-Neb erhållas från en ampull med volymen 1 ml. Den äldre typen av nebulisatorer krävde en större volym, 2 ml, för samma doser vilket medförde en högre kassation. Företaget har uppgett att de kostnadsfritt kommer att tillhandahålla I-Neb till de patienter som får Ventavis.

Företaget har i sin ansökan jämfört Ventavis med Remodulin som innehåller substansen triprostinil, en annan prostacyklinanalog som också är särläkemedelklassad. Både Remodulin och Ventavis är indicerat för patienter i funktionsklass III, men de har olika administreringsform. Ventavis inhaleras via en nebulisator sex till nio gånger per dygn medan Remodulin ges som kontinuerlig subkutan infusion. Det finns inga direkt jämförande studier mellan Ventavis och Remodulin. Företaget har istället presenterat en indirekt jämförelse mellan de båda läkemedlen. De konstaterar att det är stora skillnader i studiedesignen vilket

försvårar jämförelsen. Deras slutsats är dock att både Ventavis och Remodulin förbättrar utfallet i 6-minuters gångtestet och att de har en positiv inverkan på övriga effektmått. Vidare påpekar de att biverkningsfrekvensen är lägre för Ventavis än för Remodulin vilket till stor del kan förklaras genom de olika administreringsformerna. Ventavis verkar lokalt i lungorna medan Remodulin exponeras systemiskt och påverkar en större del av kroppen. Hos en stor andel av patienterna gav Remodulin upphov till infusionsrelaterade besvär såsom smärta och hudreaktion vid infusionsstället. Vid långtidsanvändning under 2 år behövde patienterna i Ventavis-studien endast öka dosen måttligt, medan patienterna i Remodulin-studien behövde öka dosen flerfaldigt (upp till 30 gånger), något som företaget tolkar som att patienterna har lättare att utveckla tolerans mot treprostnil (Remodulin) jämfört med iloprost (Ventavis).

Att behandla med Ventavis kostar mellan ca 1000 och 1500 kronor per dag beroende på dos. Att behandla med Remodulin kostar troligen åtminstone 1900 kronor per dag. Andra kringkostnader är osäkra men på grund av administreringsformen är de troligen inte högre för Ventavis än för Remodulin. Företaget har till sin ansökan bifogat en kostnadsminimeringsanalys som bygger på att de båda läkemedlen har en likartad effekt. Analysen resulterar i att behandling med Ventavis är billigare än behandling med Remodulin.

Det finns andra läkemedel mot PAH inom förmånerna som har andra verkningsmekanismer och som har en lägre kostnad. Adcirca (tadalafil) och Revatio (sildenafil) är så kallade fosfodiesteras typ 5-hämmare och ges i tablettform till patienter i funktionsklass II och III. Tracleer (bosentan) och Volibris (ambrisentan) är så kallade endotelinreceptorblockerare och administreras också oralt och ges till patienter i funktionsklass II och III. Remodulin är begränsat till de patienter för vilka Revatio, Tracleer och Ventavis inte har haft önskad effekt.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte yttrande sig i ärendet.

Företaget har avstått från överläggning med TLV.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Venatvis är ett sällsynt läkemedel (också kallat Orphan Drug). Innan ett läkemedel kan få status som sällsynt läkemedel 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.

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:

944/2010

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.

Vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet bör kostnader och effekter av det aktuella läkemedlet jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna. Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls.

Ventavis finns sedan år 2004 inom läkemedelsförmånerna i en förpackning med ampuller av storleken 2 ml. Om ett läkemedel redan ingår i förmånerna och ansökan gäller en ny förpackningsstorlek, görs normalt en jämförelse med den befintliga förpackningen.

Det har emellertid kommit TLV till kännedom att 2 ml ampullen troligen inte är kostnadseffektiv. Då TLV tidigare beslutade att Ventavis 2 ml skulle ingå i förmånen uppgav företaget att innehållet i ampullen kunde återanvändas och på så sätt skulle en ampull räcka till flera doser. Under dessa förutsättningar visade den hälsoekonomiska analysen att Ventavis var kostnadseffektivt. Av produktresumén framgår att en ny ampull ska tas vid varje inhalationstillfälle och således sparas inte innehållet i en ampull utan kasseras. Detta har också bekräftats av företaget. Mot denna bakgrund finner TLV att 2 ml ampullen troligen inte är kostnadseffektiv och att den därför inte kan utgöra det mest relevanta jämförelsealternativet till Ventavis i volymen 1 ml vid bedömning av kostnadseffektivitet. Företaget har också uppgett att de inom kort avser att begära utträde ur läkemedelsförmånerna för Ventavis i storleken 2 ml. Om så inte sker har TLV alltid möjlighet att enligt 10 § lagen om läkemedelsförmåner på eget initiativ besluta om att ompröva ifall ett läkemedel uppfyller förutsättningarna för att ingå i läkemedelsförmånerna.

Mot bakgrund av detta finner TLV att Remodulin är det mest relevanta jämförelsealternativet. Remodulin är liksom Ventavis en så kallad prostacyklinanalog och de två produkterna har samma indikation.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Ventavis och Remodulin, men företaget har redovisat en indirekt jämförelse mellan de båda läkemedlen. Utifrån denna jämförelse gör TLV bedömningen att Ventavis har en likvärdig effekt som Remodulin, trots en viss osäkerhet i bedömningsunderlaget på grund av att studieuppläggen varierat mycket mellan studierna.

Läkemedelskostnaden för Ventavis är lägre än för Remodulin. På grund av deras olika administreringsformer bedömer TLV vidare att administreringskostnaderna för Ventavis inte är högre än för Remodulin. Det finns dock inom förmånerna andra, billigare läkemedel med andra verkningsmekanismer som används i första hand vid behandling av PAH.

944/2010

TLV har i tidigare beslut beviljat Remodulin begränsad subvention till patienter som tidigare provat substanserna sildenafil, bosentan eller iloprost mot PAH men där dessa inte haft önskad effekt. Det är därför rimligt att Ventavis också får en begränsning i förhållande till dessa substanser eller till substanser med motsvarande verkningsmekanism. Således bör Venatvis subventioneras endast för de patienter som tidigare provat sildenafil (Revatio) *eller* tadalafil (Adcirca) mot PAH och ambristentan (Volibris) *eller* bosentan (Tracleer) mot PAH, men där dessa inte haft tillräcklig effekt.

För att begränsningen ska få genomslag i praktiken åläggs företaget att i all marknadsföring och annan information redogöra för den.

Sammantaget anser TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att bevilja Ventavis 1 ml subvention med ovan angivna begränsningar och villkor. Ansökan ska därför bifallas.

## 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. TLV sänder överklagandet vidare 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: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, docenten Lars-Åke Levin, docenten Ellen Vinge och chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit hälsoekonomen Fredrik Nilsson. I handläggningen har även deltagit medicinska utredaren Karin Melén och juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Stefan Lundgren

Fredrik Nilsson