

Datum
2014-04-01**Vår beteckning**
3528/2013**SÖKANDE**Leo Pharma AB
Box 404
201 24 Malmö**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Daivobet gel ska få ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention till ansökt pris.

TLV avslår även ansökan om att Daivobet gel, 3x 60 g, ska få ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention till ansökt pris.

Övriga förpackningar Daivobet gel ska fortsatt kvarstå i förmånerna med gällande begränsningar och villkor.

ANSÖKAN

Leo Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Daivobet®	Gel	50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	15 g	088687	85,48
Daivobet®	Gel	50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	30 g	088705	170,96
Daivobet®	Gel	50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	60 g	088696	341,91
Daivobet®	Gel	50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	2x60 g	088714	683,82
Daivobet®	Gel	50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	3x60 g	539558	1025,74

UTREDNING I ÄRENDET

Daivobet gel innehåller en kombination av de verksamma substanserna kalcipotriol (50 µg/gram) och betametasondipropionat (0,5 mg/gram). Godkänd indikation är behandling av psoriasis i hårbotten samt mild till måttlig plackpsoriasis vulgaris på andra områden än hårbotten. Gelen appliceras på angripna hudområden en gång dagligen. Rekommenderad behandlingstid enligt produktresumén är fyra veckor för psoriasis i hårbotten och åtta veckor för övriga hudområden. Maximalt får 15 gram per dag appliceras eller 100 gram per vecka.

Daivobet gel ingår i förmånerna sedan 2010, men i det beslutet¹ begränsades subventionen av produkten till lokal behandling av psoriasis i hårbotten. Företaget ansöker nu om generell subvention till ett lägre pris för de förpackningar som idag redan omfattas av förmånerna med begränsning. Företaget har även ansökt om generell subvention för förpackningen 3 x 60 g som idag inte ingår i förmånerna. Ansökt pris för denna förpackning förutsätter att produkten som helhet beviljas generell subvention.

TLV, och företaget, anser att det mest relevanta jämförelsealternativet är Daivobet salva som är indicerat för lokal behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris hos vuxna, där lokal terapi är lämplig. Salvan appliceras en gång dagligen och rekommenderad behandlingstid är fyra veckor. Det skiljer således i rekommenderad behandlingstid för plaque psoriasis mellan Daivobet gel (åtta veckor) och Daivobet salva (fyra veckor).

Ansökt pris för gelen (60 g) innebär att kostnaden per dag blir 14,13 kr (AUP), medan kostnaden för behandling med salvan (60 g) är 16,95 kr (AUP) per dag. Kostnaden per dag är därmed lägre vid behandling med gelen, om man antar lika mängd salva och gel. Dock blir kostnaden för en hel behandling på åtta respektive fyra veckor enligt doseringshänvisningar i

¹ Diarienummer 1893/2010

produktresuméerna högre för gelen än för salvan, 791,00 kr (AUP) respektive 474,50 kr (AUP).

Daivobet gel godkändes utifrån en indirekt jämförelse mot Daivobet salva. Vid ansökan om godkännande uppgav företaget att rekommenderad behandlingstid för Daivobet gel skulle vara fyra veckor. Utredande land ansåg emellertid att en rekommenderad behandlingstid på åtta veckor var nödvändig då effekten var något bättre vid den senare tidpunkten. Företaget accepterade den rekommenderade behandlingstiden på åtta veckor på kroppen. Det anges i utredningsrapporten att gelen verkar ha en något sämre effekt än salvan men kan vara ett mer tilltalande val av kosmetiska skäl. Effektmåttet i studien var PASI (en poänggradering av yta och allvarlighetsgrad av psoriasisförändringar). Resultatet visade att Daivobet gel en gång dagligen gav en medelminskning på ca 50 procent vid fyra veckors behandling (ca 60 procent vid åtta veckor) medan Daivobet salva en gång dagligen ger en större sänkning på ca 70 procent vid fyra veckors behandling. En orsak till att salvan har en kortare behandlingstid kan, enligt ett yttrande från Läkemedelsverket, bero på sämre ocklusion för gelen. Detta då salvor i regel ger mer ocklusion än gel och lösningar. Ocklusion i sig anses generellt öka hudupptag av steroider. Enligt Läkemedelsverket har inga nya uppgifter tillkommit och den rekommenderade behandlingstiden på åtta veckor är oförändrad sedan TLV fattade beslut om begränsad subvention år 2010.

Företaget anser att ”real life” användningen av gelen är kortare än de åtta veckor som anges i produktresumén och hänvisar bland annat till två studier där behandling med Daivobet gel jämförts mot behandling med Daivobet salva. Företaget har även bifogat en studie där livskvalitetvinster med Daivobet gel har utvärderats, samt ett utdrag ur svenskt läkemedelsregister för att visa förbrukningen. Företaget har även anfört att psoriasispatienterna behandlas kontinuerligt efter behov, snarare än i kurer. Detta då psoriasis är en kronisk sjukdom och behandlingen därför är livslång. Företaget hänvisar även till nationella rekommendationer som anger en behandlingstid för betametason/kalcipotriol på fyra veckor.² Utöver dessa rekommendationer hänvisar företaget även till riktlinjer i enskilda landsting. Med ansökan har företaget åtagit sig att vid generell subvention förena beslutet med ett uppföljningsvillkor. Förslaget är att genomföra en icke-interventionsstudie och inkomma med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för att möjliggöra en rättvisande bedömning utifrån kommande svenska erfarenheter.

I en av de bifogade studierna studerades sex topikala behandlingsalternativ i en singelcenter, enkelblindad, intraindividuell randomiserad, aktivt - och vehikelkontrollerad studie.³ De topikala behandlingsalternativen som ingick i studien var kalcipotriol salva, kalcipotriol kräm, Daivobet salva, Daivobet gel, kalcipotriol-hydrokortison salva samt en vehikelkontroll till salvan.

² Läkemedelsbehandling av psoriasis, Läkemedelsverket 2011.

³ Queille-Roussel *et al.* *Comparison of the Antipsoriatic Effect and Tolerability of Calcipotriol-Containing Products in the treatment of Psoriasis Vulgaris using a Modified Psoriasis Plaque Test.* Clin Drug Investig 2012;32 (9) 613-619

Psoriasispatienterna behandlades simultant med samtliga produkter på olika testområden på kroppen. Behandlingen pågick under 21 dagar och patienterna smorde in sig sex dagar i veckan. I studien ingick 24 personer med diagnosen psoriasis vulgaris. Det primära utfallsmåttet var förändring från studiestart i Total Clinical Scores (TCS) efter tre veckors behandling. TCS är ett sammanvägt mått som baseras på skattning av förekomst av symtomen hudrodnad (erythema), fjällning (scaling) samt infiltration. Det primära syftet med studien var att utvärdera om studiemetoden att behandla med flera alternativ simultant var användbar.

Resultatet visade, utöver det primära syftet att utvärdera metoden, att en kombinationsbehandling var bättre än en behandling med monoterapierna. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde ses mellan behandling med Daivobet salva och Daivobet gel ($p=0,23$) vid studiens slut efter tre veckor. Enligt slutsatsen i studien indikerade därför resultatet att en gelbehandling kan vara ett alternativ till behandling med salvan.

Den andra studien är en opublicerad interimanalys av en pågående [—]-veckorsstudie. I interimanalysen redovisas [_____

_____] Enligt resultaten från interimanalysen fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

Studien där livskvalitetvinster med Daivobet gel har utvärderats är en prospektiv, öppen, okontrollerad icke-interventionsstudie⁴ som utvärderar nyttan av en behandling med gel framför behandling med salva. Studien inkluderade 579 patienter och de som ingick i studien behandlades en gång dagligen i fyra veckor med Daivobet gel. Livskvaliteten skattades i början samt slutet av studien och baseras på skattningar av Dermatology Life Quality Index (DLQI) samt Psoriasis Disability Index (PDI), båda visade signifikant förbättring från studiens start till dess att den avslutades. Av samtliga patienter som var inkluderade i studien smorde 93,3 % in sig med gelen varje dag. Det vanligaste användningsområdet var armarna (70,3 %), benen (64,7 %), bålen (41,1 %) samt huvudet (40,3 %).

TLV har under utredningen inhämtat uppgifter från en kliniskt verksam expert om hur behandlingsmönstret ser ut i klinisk vardag. Tillfrågad expert är Maria Palmetun-Ekback som är överläkare på hudkliniken vid Universitetssjukhuset i Örebro. Enligt tillfrågad expert behandlas patienterna i kurer och behandlingens längd beror på hur svåra besvär patienten har. En vanlig behandlingens längd med Daivobet salva är 2-4 veckor. Patienten får sedan lära sig hur sjukdomen ska hanteras och när patienten ska återuppta behandlingen eftersom sjukdomen är kronisk. Erfarenhet av patienter som behandlas med Daivobet gel för psoriasis på kroppen saknades vid kliniken där tillfrågad expert är verksam. Enligt ett yttrande från enskild expert på Läkemedelsverket behandlas patienter i klinisk praxis dagligen i 1-2 månader oberoende beredningsform.

TLV har haft överläggning med företaget.

⁴ Sticherling *et al.* *Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis.* JDDG J German Soc Dermatol. 11(5); 420-428.

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.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

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.

Daivobet gel har godkänd indikation för behandling av psoriasis i hårbotten samt mild till måttlig plackpsoriasis vulgaris på andra områden än hårbotten. Gelen ingår i förmånerna sedan 2010 med begränsning till behandling av psoriasis i hårbotten. Företaget ansöker nu om generell subvention för Daivobet gel till ett lägre pris. Förpackningen 3 x 60 g ingår inte sedan tidigare i förmånerna. Det mest relevanta jämförelsealternativet bedöms vara Daivobet salva.

Vid behandling av plaque psoriasis på kroppen konstaterar TLV att rekommenderad behandlingstid med Daivobet gel är åtta veckor jämfört med fyra veckor med Daivobet salva. Även om kostnaden per dag blir lägre vid behandling med Daivobet gel än för salvan blir kostnaden för en behandling i åtta veckor med gelen dyrare. Enligt företaget är dock "real life" användningen av Daivobet gel kortare än de åtta veckor som anges i produktresumén. Om behandlingstiden med Daivobet gel är kortare än den som anges i produktresumén är det företagets uppgift att visa att så är fallet. I detta fall anser TLV att företagets antagande i första hand ska styrkas med en effektjämförelse som visar likvärdig effekt mellan de två beredningsformerna efter fyra veckor.

Enligt utredande land vid godkännandet bedömdes effekten av Daivobet gel vara något bättre vid åtta veckors behandling. Resultatet vid den indirekta effektjämförelsen visade att medelminskningen av effektmåttet (PASI) efter fyra veckor med gelen var ca 50 % och efter åtta veckor ca 60 %. Daivobet salva gav en medelminskning på ca 70 % efter fyra veckor. Enligt uppgifter från Läkemedelsverket kvarstår den rekommenderade behandlingstiden enligt produktresumén på åtta veckor då inga nya uppgifter tillkommit.

TLV har tagit del av de studier som bifogats ansökan. I studierna har behandling med Daivobet gel jämförts med behandling med Daivobet salva. TLV konstaterar dock att den publicerade studien av Queille-Roussel *et al.* endast pågick under tre veckor. Därmed svarar den inte på hur resultatet såg ut efter fyra respektive åtta veckor. TLV konstaterar även att syftet med studien inte var att visa på likvärdig eller bättre effekt mellan behandlingsalternativen, utan att pröva ett modifierat kliniskt test. Effekten av gelen är därför svår att utvärdera i förhållande till salvan.

Vidare konstaterar TLV att det i den opublicerade interimanalysen inte framgår om patienterna [_____

_____] TLV har därför svårt att dra slutsatser om gelens effekt i förhållande till salvans efter fyra veckors behandling utifrån interimanalysen. Studien är inte publicerad och pågår fortfarande.

Sammantaget anser TLV att företaget inte genom de bifogade studierna eller på annat sätt visat att effekten av gelen efter fyra veckors behandling av plack psoriasis på kroppen är densamma som effekten vid behandling med salvan.

TLV bedömer även att det föreligger osäkerheter i den studie som företaget har skickat in för att visa förbättringar i livskvaliteten för patienter som behandlas med gel istället för salva. Skattningen av livskvalitet för behandling med salva är gjord i samband med behandling med gelen och inte då salvan har använts. Detta kan leda till tidsbias i resultaten. Företaget har endast hänvisat till denna studie med avseende på fördelar med gelens beredningsform. Studien har dock inte legat till grund för en hälsoekonomisk analys och TLV kan därför inte ta ställning till de fördelar som beredningsformen eventuellt kan tillföra då en hälsoekonomisk analys saknas.

Då effekten mellan de två beredningsformerna inte bedöms som likvärdig efter fyra veckors behandling har företaget på annat sätt försökt styrka påstående om att behandlingstiden med Daivobet gel är kortare än den tid som anges i produktresumén. Företagets hänvisning till registerutdrag ur svenskt och danskt läkemedelsregister för att visa hur läkemedlet används i klinisk praxis har granskats av TLV. Då gelen i Sverige är begränsad till behandling av psoriasis i hårbotten, med en behandlingstid på fyra veckor, anser TLV att utdraget inte svarar på hur lång behandlingstid som krävs vid behandling av plaque psoriasis på både kropp och i hårbotten. Inte heller i det danska registerutdraget framgår var på kroppen patienten har behandlats.

Vid behandling av plaque psoriasis på kroppen konstaterar TLV att rekommenderad behandlingstid med Daivobet gel är åtta veckor jämfört med fyra veckor med Daivobet salva. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från år 2011 för kombinationen kalcipotriol/betametson anger fyra veckors behandlingstid men ger inget förtydligande gällande beredningsform. Läkemedelsverket har i ett yttrande angivit att inga nya uppgifter tillkommit sedan utredande land bedömde att åtta veckors behandlingstid var nödvändig vid behandling av plack psoriasis på kroppen med Daivobet gel. TLV har även inhämtat två expertutlåtanden. Av det ena framkommer gällande behandlingsmönster att behandlingen sker

i kurer. Av det andra framkommer att behandlingstiden är 1-2 månader oavsett beredningsform.

TLV kan konstatera att uppgifterna om hur de olika beredningsformerna används i klinisk vardag är tvetydiga och därmed förenade med stora osäkerheter. TLV saknar därmed underlag som med säkerhet kan visa att behandlingstiden med gelen är kortare än den som rekommenderas i produktresumén.

Sammantaget bedöms företagets antagande om lika behandlingstid för Daivobet gel och salva vara förenat med en rad osäkerheter. Företaget har inte med tillräcklig tillförlitlighet visat att behandlingstiden för de två beredningsformerna är densamma. Att effekten av Daivobet gel i förhållande till Daivobet salva efter fyra veckors behandling är likvärdig är fortfarande inte visat. TLV finner därför inte tillräckligt stöd för att frånga den behandlingstid som enligt utredande land vid godkännandet anses nödvändig vid en bedömning av kostnadseffektivitet för Daivobet gel. Trots prissänkningen kan behandlingstiden med Daivobet gel bli dyrare. Vad gäller företagets föreslagna uppföljningsvillkor om att i efterhand visa att behandlingstiderna i klinisk vardag är lika för de två beredningsformerna anser TLV inte vara förenligt med lagen om läkemedelsförmåner m.m. Enligt 8 §, samma lag, ska företaget visa att villkoren för subvention är uppfyllda genom att lägga fram den utredning som behövs i ansökan till TLV.

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget inte har visat att kostnaden vid en generell subvention för Daivobet gel är rimlig ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Beaktande av människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen kan inte föranleda annan bedömning. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan om generell subvention ska därför avslås. För de förpackningar som redan ingår i förmånerna kvarstår produkterna till det redan fastställda priset med gällande begränsning till lokal behandling i hårbotten. För förpackningen 3 x 60 g avslås ansökan om generell subvention till ansökt pris.

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), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinsk utredare Åsa

Tormod. I handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Katarina Berglund deltagit.

Stefan Lundgren

Åsa Tormod