

BESLUT

Datum
2014-05-28

Vår beteckning
4276/2013

SÖKANDE

Astellas Pharma A/S
Kajakvej 2
2770 Kastrup, DENMARK

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-05-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
DIFICLIR	Filmdragerad tablett	200 mg	Blister, 20 tabletter	497012	14 372,00	14 539,00

Begränsningar

Dificlir subventioneras endast för patienter med en första episod av svår *C.difficile*-infektion (CDI) och för patienter med en första återkommande svår CDI.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

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)
DIFICLIR	Filmdragerad tablett	200 mg	Blister, 20 tabletter	497012	14372,00

UTREDNING I ÄRENDET

Dificlir innehåller substansen fidaxomicin som är ett antibiotikum med specifik effekt mot bakterien *Clostridium difficile* (*C.difficile*).

C.difficile är en sporbildande bakterie som kan förekomma naturligt i tarmarna. Om den naturliga miljön i tarmen rubbas kan bakterien bilda gifter som verkar irriterande på tarmslemhinnan. Bakteriens sporer kan överleva i omgivningen runt smittade personer under lång tid och därigenom lätt spridas till andra.¹

Dificlir är godkänt för behandling av *C.difficile*-infektion (CDI) även känd som *C.difficile*-associerad diarré (CDAD) hos vuxna. Läkemedlet tas som en kur på tio dagar. CDI delas in i mild, medelsvår, svår och fulminant² CDI. CDI behandlas idag med antibiotika, i första hand metronidazol eller vancomycin.

Sjukdomsbilden vid CDI kan variera från mycket lindrig diarré till, i sällsynta fall, en stormande sjukdomsbild med hög feber och blodiga diarréer. I det sistnämnda fallet kan man se mycket uttalade skador på tarmslemhinnan. Dödligheten här anges vara cirka 20 procent.¹

Den kliniska effekten och säkerheten av fidaxomicin har utvärderats i två studier med i stort sett samma upplägg. Den ena studien genomfördes i USA och Kanada och den andra i Europa. Studierna syftade till att visa att andelen patienter som blir friska efter behandling är lika stor oavsett om de behandlas med fidaxomicin eller vancomycin. Studierna bestod av två faser; först en kur med tio dagars behandling, och sedan 30 dagars uppföljningstid för att fånga eventuella återfall av CDI.

De regulatoriska myndigheterna bedömde att behandling med vancomycin var en rimlig jämförelse till fidaxomicin, eftersom det är rekommenderat vid måttlig till svår CDI i många länder. Doseringen av vancomycin som användes i studien stämmer överens med dosen i klinisk praxis.

Av de patienter som behandlades med fidaxomicin blev drygt 90 procent friska efter kuren på 10 dagar (per protocol, PP). Cirka 14 procent av patienterna drabbades av återfall inom 30

¹ <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/smittsamma-sjukdomar/clostridium-difficileinfektion/>

² Sjukdom med ett snabbt och våldsamt förlopp.

4276/2013

dagar efter avslutad behandling (modified Intention to treat, mITT), medan 75 procent av patienterna hade en bibehållen effekt (mITT).

Motsvarande resultat för patienter som behandlades med vancomycin var 90 procent friska efter 10 dagar (PP), 26 procent fick återfall inom 30 dagar (mITT) och 64 procent hade en bibehållen effekt (mITT).

Förspecificerade subgruppsanalyser visade att fidaxomicin kan vara särskilt gynnsamt för patienter med svår CDI, återkommande CDI och för cancerpatienter.

Fidaxomicin har visat sig minska antalet återfall i CDI. Dock saknas patienter som får ofta återkommande återfall i studierna (definierat som mer än ett (1) tidigare återfall inom de senaste tre månaderna). Dessa patienter utgör en stor klinisk utmaning och det finns ett stort behov av behandlingsalternativ som kan ge ett bestående behandlingsresultat. Vidare saknas kunskap om effekten vid upprepade behandlingar med fidaxomicin.

Andelen patienter som upplevde någon biverkning var relativt lika mellan behandlingarna (mellan 9 och 13 procent). Även andelen svåra oönskade händelser relaterade till behandlingen var relativt lika mellan fidaxomicin och vancomycin.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som primärt bygger på de två pivotala studierna. Modellen bygger på att den positiva effekten av att behandla med Dificlir leder till färre återinfektioner, vilket i sin tur leder till färre komplikationer. Då behandling av vissa komplikationer är mycket kostsamma leder det till att den lägre komplikationsfrekvensen vid Dificlirbehandling till stor del kompenserar den högre primära behandlingkostnaden.

Analysen rör en begränsad del av den totala indikationen för Dificlir och berör bara svåra sjukdomsfall. Den tar hänsyn till att Dificlirs användning är tvådelad och gäller både allvarlig första infektion av CDI och ett allvarligt första återfall av CDI. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår beräknas separat för respektive infektionstyp.

Resultaten pekar sammantaget mot att de högre läkemedelskostnaderna för att behandla med Dificlir istället för med vancomycin huvudsakligen kompenseras i form av besparingar av andra vårdkostnader. Nivån på livskvalitetsvikterna får anses vara mycket osäkra, men oaktat det så förefaller kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara måttlig. Resultaten bygger i viss utsträckning på att förekomsten av svinn i vården minimeras.

Efter förfrågan från TLV har Stramanätverket (Strama) lämnat ett yttrande angående Dificlir. Stramanätverket har som övergripande syfte att verka för en rationell antibiotikabehandling och mot ökad antibiotikaresistens.

Strama anger i sitt yttrande att Dificlir kan vara ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen vid *C.difficile*-infektioner för patienter som fått återfall efter behandling med metronidazol och vancomycin. Dificlir kan i dessa fall vara ett välkommet alternativ till den kontroversiella och omständliga behandlingen med faecetransplantation.

Vid en epidemiologisk situation med problem med vancomycinresistenta enterokocker (VRE) har preparatet en definitiv plats för att undvika vancomycinbehandling. Andra fördelar med Dificlir är att det sparar tarmfloran och hämmar sporulering av *C difficile*.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

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.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

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:

Dificlir (fidaxomicin) är ett nytt behandlingsalternativ för en sjukdom som beroende på svårighetsgrad hos de drabbade kan innebära stora kliniska utmaningar och en hög belastning på sjukvården. Dificlir är godkänt för behandling av *C.difficile*-infektion (CDI), även känd som *C.difficile*-associerad diarré (CDAD), hos vuxna.

Två kliniska studier har visat att fidaxomicin har lika god utläkande effekt på CDI som vancomycin. Andelen återfall inom 30 dagar var färre för de som behandlades med fidaxomicin jämfört med vancomycin (14% jämfört med 26%). Denna skillnad är kliniskt signifikant och betydelsefull.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som bygger på de två pivotala studierna. Analysen rör en begränsad del av den totala indikation och berör bara svåra sjukdomsfall. Den tar hänsyn till att Dificlir kan användas både vid en allvarlig första infektion av CDI och ett allvarligt första återfall av CDI.

Resultaten pekar sammantaget mot att de högre läkemedelskostnaderna för att behandla med Dificlir istället för med vancomycin huvudsakligen kompenseras i form av besparingar av

4276/2013

andra vårdkostnader. TLV:s bedömning utifrån tillgängliga data är att det är kostnadseffektivt eller möjligen till och med kostnadsbesparande för vården att behandla med Dificlir vid svåra sjukdomsfall eller vid svåra återfall. Nivån på livskvalitetsvikterna får dock anses vara mycket osäkra, men oaktat det förefaller kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara måttlig.

Nämnden bedömer att Dificlir utgör ett värdefullt tillskott till nuvarande behandlingsalternativ. Läkemedelskostnaden är dock hög jämfört med befintliga alternativ. Då företaget inte visat att behandling med Dificlir är kostnadseffektivt för hela det godkända användningsområdet kan TLV inte bevilja generell subvention. Subventionen ska därför begränsas för patienter med en första episod av svår *C.difficile*-infektion (CDI) och för patienter med en första återkommande svår CDI. För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Dificlir, filmdragerad tablett, med ovan angivna begränsning och villkor ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsning och villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholms län. 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 Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, hälsoekonomen Ingemar Eckerlund, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Kajsa Corcoran. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Fredrik Nilsson, juristen Alicia Ahlberg, juristen Lena Telerud och medicinska utredaren Åsa Tormod.

Stefan Lundgren

Kajsa Corcoran