

**SÖKANDE**

Ferring Läkemedel AB  
Box 4041  
203 11 Malmö

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-10-07 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cortiment	Depottablett	9 mg	Blister 30 tabletter	065339	1130,20	1200,00

***Begränsningar***

Subventioneras endast för patienter som av biverkningsskäl inte är lämpliga för behandling med oralt prednisolon och inte kan behandlas med enbart rektalt budesonid.

***Villkor***

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

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cortiment	Depottablett	9 mg	Blister, 30 tabletter	065339	1130,20

## UTREDNING I ÄRENDET

Ulcerös kolit är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom som orsakar sår i tjocktarmens slemhinna. Sjukdomen involverar nästan alltid rektum (ändtarmen) och engagerar i varierande grad proximala delen av kolon (tjocktarmen). Typiska symtom är lösa, tunna, slem- och blodtillblandade tarmtömningar.

Cortiment innehåller den verksamma substansen budesonid (kortison) och har indikation för induktion av remission hos vuxna patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit där 5-ASA behandling haft otillräcklig effekt. Cortiment innehåller frisättningsystemet MMX genom vilket budesonid inte frisätts förrän i tjocktarmen där pH är högre än 7.

Den exakta verkningsmekanismen för budesonid vid behandling av ulcerös kolit är inte fullt klarlagd. Generellt sett hämmar budesonid många inflammatoriska förlopp, däribland cytokinproduktion, inflammatorisk cellaktivering och expression av adhesionsmolekyler på endotel- och epitelceller. Data från kliniskt farmakologiska och farmakokinetiska studier indikerar att verkningsmekanismen hos Cortiment tabletter baseras på en lokal effekt i tarmen.

Rekommenderad daglig dos för induktion av remission (frihet från symtom) är en tablett på morgonen upp till 8 veckor.

Av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom 2012 framgår sammanfattningsvis följande. Målet med dagens behandling av patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar är att minska den inflammatoriska aktiviteten. I terapiarsenalen ingår bland annat kortikosteroider, aminosalicylater (5-ASA, mesalazin), tiopuriner, metotrexat, TNF-hämmare och antibiotika. Någon botande behandling finns inte och därför är de flesta patienter i behov av kontinuerlig medicinsk behandling.

Företaget anser att prednisolon i tablettform samt rektalt budesonid är relevanta jämförelsealternativ till Cortiment.

Effekten av Cortiment har studerats i två registreringsstudier (CB-01-02/01 och CB-01-02/02) där behandling med Cortiment har jämförts mot placebo. Resultaten från de två registreringsstudierna visar att Cortiment har statistiskt signifikant bättre effekt avseende remission jämfört mot placebo. Det finns inga direkt jämförande studier där effekt och säkerhet för Cortiment jämförs med prednisolon (tabletter) eller med rektala beredningar innehållande budesonid.

Företaget har utfört en naiv indirekt effektjämförelse mellan oralt prednisolon, rektalt budesonid och Cortiment.

Företaget har i en hälsoekonomisk modell jämfört Cortiment med oralt prednisolon och rektalt budesonid. Komparatorn beror på sjukdomslokalisering. För vänstersidig kolit och proktit är det rektalt budesonid och för extensiv kolit är det oralt prednisolon. Fördelningen av andelen patienter med de olika sjukdomslokaliseringarna togs från en norsk observationsstudie. Andelarna var där 32 procent extensiv kolit, 35 procent vänstersidig kolit och 33 procent proktit. Cortiment kostar 40 kronor per dag, oralt prednisolon 3,7 kronor per dag och rektalt budesonid 54,7 kronor per dag. Läkemedelskostnaden för Cortiment är högre än för jämförelsealternativet sammantaget. Eftersom den kliniska effekten av Cortiment inte är bättre än för jämförelsealternativen (både oralt prednisolon och rektalt budesonid) ger inte Cortiment några fördelar i hälsorelaterad livskvalitet genom effektskillnad. Det är genom minskad frekvens av biverkningar som Cortiment medför ökad nytta i den hälsoekonomiska analysen.

På TLV:s begäran har företaget gjort en ny hälsoekonomisk analys utifrån den patientgrupp som blir aktuell om Cortiment bara subventioneras för patienter som av biverkningsskäl inte är lämpliga för behandling med oralt prednisolon och inte kan behandlas med enbart rektalt budesonid.

Företaget har avstått från överläggning med TLV.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) 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.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och som ska lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Enligt 11 § förmånslagen 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.

En begränsning måste vara utformad så att den får genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedel till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

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.

Ulcerös kolit som kräver behandling kan ha varierande svårighetsgrad. Cortiment innehåller substansen budesonid och är indicerat för behandling av mild till måttlig ulcerös kolit och är avsett för behandling av skov. Vid skov bedömer TLV svårighetsgraden för tillståndet på gruppnivå som medelhög.

TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till Cortiment är prednisolon i tablettform och rektalt budesonid.

Företaget har gjort indirekta jämförelser för att beskriva skillnader mellan Cortiment och jämförelsealternativen avseende effekt och biverkningar. Generellt anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. Anledningen till detta är att det ofta finns skillnader mellan de studier som ingår i en indirekt jämförelse som kan påverka resultaten. TLV bedömer att företaget inte har visat att Cortiment är mer effektivt avseende remission än jämförelsealternativen, oralt prednisolon och rektalt budesonid.

Företaget har först lämnat in en hälsoekonomisk modell som avser hela patientgruppen som Cortiment är indicerat för. TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är stora. Det handlar främst om modellering av nyttovinster och minskade kostnader till följd av minskade biverkningar av Cortiment. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår av att behandla hela den indicerade patientpopulationen med Cortiment ligger troligtvis någonstans i intervallet 1 000 000 – 5 000 000 kronor. Det bedöms därför inte som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för hela patientpopulationen.

Cortiment är inte kostnadseffektivt i jämförelse med rektalt budesonid men skulle kunna vara ett kostnadseffektivt alternativ för patienter som får biverkningar med oralt prednisolon. TLV efterfrågade därför en hälsoekonomisk analys på den patientgrupp som av biverknings-skäl inte är lämpliga för behandling med oralt prednisolon och inte kan behandlas med enbart

rektalt budesonid. Företaget skickade in en ny hälsoekonomisk analys som baserades på samma hälsoekonomiska modell, men med uppdaterade inställningar. Resultatet av den analysen ger en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 92 000 kronor i företagens grundscenariot. I den nya hälsoekonomiska analysen hade företaget uppdaterat modellinställningar och antaganden om nyttovinst och kostnader relaterade till biverkningar. TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen för den begränsade patientgruppen utgår ifrån mer konservativa antaganden och innehåller mindre osäkerhet än den ursprungliga hälsoekonomiska analysen för hela patientgruppen. Känslighetsanalyser visar att resultaten är robusta.

TLV bedömer att Cortiment är kostnadseffektivt för den smalare patientgruppen. Detta beror främst på att nyttan av minskade biverkningar får större genomslag när det bara jämförs med oralt prednisolon. TLV bedömer att företaget har visat att Cortiment är kostnadseffektivt med den föreslagna begränsningen.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Cortiment ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas med ovan angivna begränsningar och villkor.

TLV kommer internt att följa upp användningen av Cortiment med avseende på försäljningsvolym. Om volymen anmärkningsvärt överstiger företagens prognos kan det finnas anledning för TLV att på nytt undersöka kostnadseffektiviteten i klinisk användning.

## 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: förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, läkemedelschefen Karin Lendenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och förbundsordföranden Elisabeth Wallenius. Föredragande har varit den medicinska utredaren Gunilla Eriksson. I handläggningen har även hälsoekonomen Gustav Lanne och juristen Ulrika Ternby deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Gunilla Eriksson