

Datum  
2016-02-18Vår beteckning  
3386/2015**SÖKANDE**POA Pharma Scandinavia AB  
Box 24026  
400 22 Göteborg**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska fortsätta ingå i läkemedelsförmånerna till i tabellen angivna nya priser samt med nedanstående begränsning och villkor. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Beslutet träder i kraft den 19 februari 2016.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Emselex	Depottablett	7,5 mg	28 st	023047	228,48	279,50
Emselex	Depottablett	7,5 mg	98 st	023124	799,68	862,50
Emselex	Depottablett	15 mg	28 st	023193	278,60	331,00
Emselex	Depottablett	15 mg	98 st	023146	975,10	1 041,50

**Begränsning**

Subventioneras endast till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin.

**Villkor**

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

## BAKGRUND

För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Ett av TLV:s uppdrag är att ompröva tidigare fattade beslut om subventionering. I enlighet med uppdraget har TLV utifrån en uppdelning av läkemedelssortimentet i terapigrupper genomfört omprövningar i form av flera omfattade genomgångar av läkemedelssortimentet. Från och med år 2010 gör TLV omprövningar av mer begränsade delar av läkemedelssortimentet för att prioritera områden där användningen inom förmånerna inte framstår som kostnadseffektiv.

Motiveringen till att ompröva subventionen av Emselex är att läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention till ett högre pris än jämförelsealternativen Toviaz och Vesicare som båda har begränsad subvention (subventioneras endast till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin). Alla tre läkemedlen är depotberedningar med samma indikation. Läkemedelsverket konstaterar i *Behandlingsrekommendationer vid urinträngningar och trängningsinkontinens (överaktiv blåsa)* att det är svårt att rekommendera någon viss produkt före någon annan på grund av att det finns få studier där de olika läkemedlen jämförts. TLV anser att det därför finns skäl att ifrågasätta att Emselex ska ha ett högre pris än Toviaz och Vesicare.

TLV har tidigare omprövat Emselex, då samtidigt som Toviaz och Vesicare. En omprövning skedde år 2014, i samband med att generika för tolterodin kom ut på marknaden. Introduktionen av generiskt tolterodin ledde till att priserna på Emselex, Toviaz och Vesicare framstod som omotiverat höga. TLV gjorde då bedömningen att produkterna hade likvärdig effekt som tolterodin SR 4 mg (depotberedning av tolterodin i styrkan 4 mg) på gruppnivå. Vid omprövningen sänkte företagen som marknadsför Toviaz och Vesicare priset på respektive produkt, men inte företaget som marknadsför Emselex. Toviaz och Vesicare fick då kvarstå i förmånerna med begränsning till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin. Företaget som marknadsför Emselex lämnade inte in något underlag för att stödja att läkemedlet skulle ha en bättre effekt än jämförelsealternativen Vesicare och Toviaz. Företaget lämnade heller inte in något underlag som visade att den högre behandlingkostnaden med Emselex jämfört med tolterodin SR 4 resulterade i en bättre hälsonytta som uppvägde den högre kostnaden. TLV beslöt därför att utesluta Emselex ur läkemedelsförmånerna från och med 1 februari 2015 (2299/2014). Företaget överklagade TLV:s beslut och förvaltningsrätten upphävde TLV:s dåvarande beslut med hänvisning till brister i handläggningsrutinerna. Till följd av förvaltningsrättens dom ingår Emselex åter i läkemedelsförmånerna från och med 1 juli 2015. TLV har nu på nytt beslutat att ompröva subventionen av Emselex, med samma motivering som vid tidigare omprövning.

## UTREDNING I ÄRENDET

Överaktiv blåsa (ÖAB) är ett samlingsnamn för symtom som berör lagringen av urin i urinblåsan där ingen uppenbar orsak till symtomen kan påvisas. Trängningsinkontinens är urinläckage som uppkommer genom ofrivillig sammandragning av blåsmuskeln och man inte kan eller hinner bromsa urintömning. Vid trängningsinkontinens har man ofta också plötsligt påkommande trängningar utan läckage, liksom täta urineringar. En kombination av dessa symtom anses vara tecken på en överaktiv blåsa.

Prevalensen av ÖAB hos kvinnor och män under 40 år var i en svensk undersökning 16,4 procent och prevalensen av ÖAB ökar med stigande ålder. I åldersgruppen 40–49 år var ÖAB vanligare hos kvinnor än hos män medan det motsatta gällde för personer över 75 år. Uppskattningsvis har drygt 365 000 kvinnor och 100 000 män i Sverige symtom på ÖAB.

För läkemedelsbehandling av ÖAB används idag huvudsakligen antikolinerga (även kallade antimuskarina) läkemedel. Antikolinerga läkemedel blockerar effekterna av signalsubstansen acetylcholin i kroppen. Av de patienter som får antikolinerga preparat förskrivna i Sverige är 60 procent över 70 år.

Sjukdomens svårighetsgrad varierar beroende på symtomen. Om besvären är milda bedöms svårighetsgraden som låg. Vid komplikationer eller måttliga besvär med återkommande urinläckage bedöms svårighetsgraden som måttlig då det även kan påverka det psykiska välbefinnandet. Vid svåra symtom med samtidigt förekommande inkontinens bedöms sjukdomens svårighetsgrad som måttlig.

Emselex (darifenacin) beviljades subvention 2005. Emselex bedömdes ha en effekt som var likvärdig den för Detrusitol SR 4 mg (originalläkemedel tolterodin depotkapsel) vid normaldosering, men det begärda priset var lägre. Idag finns generiskt tolterodin (depotkapsel, SR) inom förmånssystemet till ett betydligt lägre pris än originalet.

Läkemedlet är indicerat vid *Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad frekvens miktationer och trängningar som kan uppkomma hos vuxna patienter med överaktiv blåsa.*

Darifenacin är en selektiv muskarin-M<sub>3</sub>-receptorantagonist. M<sub>3</sub>-receptorn är den viktigaste subtypen som kontrollerar urinblåsans muskelkontraktion. Det är enligt produktresumén inte känt om denna selektivitet för M<sub>3</sub>-receptorn innebär någon klinisk fördel vid behandling av symtom vid överaktiv blåsa.

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg dagligen. Patienterna ska följas upp två veckor efter behandlingsstart. För de patienter som behöver större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella behandlingssvaret.

I Sverige är preparat med följande antikolinergt verkande substanser godkända på indikationen ÖAB: darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, solifenacin och tolterodin. Oxybutynin är det enda godkända antikolinerga medlet till barn. Av alla patienter som får antikolinerga preparat förskrivna i Sverige är 60 procent över 70 år.

Det finns få studier där de olika läkemedlen jämförts, vilket gör det svårt att rekommendera någon viss produkt före den andra. Såväl effekt som biverkningar är dosberoende. Depotberedningar tycks ge färre biverkningar och möjligen bättre effekt än mer kortverkande beredningsformer. I Sverige är Detrusitol (tolterodin) SR, Vesicare, Emselex och Toviaz depotberedningar.

Antikolinergika har överlag få allvarliga biverkningar. Vanligt förekommande biverkningar är i hög grad relaterade till den antikolinerga effekten såsom muntorrhet, förstoppning och andra gastrointestinala besvär samt synrubbningar. Kognitiv påverkan kan förekomma varför försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre patienter. Biverkningsprofilen är likartad för samtliga preparat i den antikolinerga gruppen, med undantag för oxybutynin, som speciellt i icke-depotberedningar oftast tolereras sämre.

TLV anser att generiskt tolterodin, Toviaz och Vesicare är de mest relevanta jämförelsealternativen till Emselex.

TLV har tidigare bedömt att tolterodin är det mest kostnadseffektiva alternativet och beslutat att Vesicare och Toviaz endast ska subventioneras till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin.

Företaget menar att Emselex har bättre effekt än jämförelsealternativet tolterodin och har lämnat in underlag som de anser stödjer detta.

Antikolinerga läkemedel utövar sin effekt genom att binda till muskarina receptorer. Dessa receptorer finns på många ställen i kroppen och har många olika funktioner. Företaget refererar i sitt underlag till en studie som visar att Emselex (darifenacin) är mer selektivt för M<sub>3</sub>-receptorer än vad tolterodin och solifenacin är.

De olika preparaten har varierande receptorselektivitet. Läkemedelsverket konstaterar i behandlingsrekommendationerna att jämförande studier inte har visat signifikant bättre effekt eller generellt färre biverkningar för mer M<sub>3</sub>-selektiva preparat. Läkemedelsverket konstaterar även att det är svårt att rekommendera någon viss produkt före någon annan på grund av att det finns få studier där de olika läkemedlen jämförts.

Företaget hänvisar till en studie i vilken patienter som tidigare behandlats under minst en vecka med antikolinerga läkemedel (Oxybutynin eller tolterodin SR) med otillfredsställande resultat fick prova darifenacin. Darifenacin gavs sedan under 12 veckor. Studien mätte patientnöjdhet genom "perception of bladder condition score" (PPBC).

Efter 12 veckor uppmättes signifikant förbättring i PPBC-score ( $p < 0.0001$ ), miktionsfrekvens och trängnings- och inkontinensepisoder. Mer än 85 procent av patienterna var nöjda med darifenacin. Muntorrhet och förstoppning var de vanligaste biverkningarna.

Företaget menar i sitt underlag att många av de patienter som får Emselex (darifenacin) annars skulle behöva mer omfattande och specialiserade undersökningar och invasiva behandlingar, till en signifikant högre kostnad för samhället. De anser också att TLV i sitt beslut bör ta hänsyn till de kostnadskonsekvenser som följer av att begränsa de behandlingsalternativ som läkare och patienter har innan de tvingas överväga dyrare och mer invasiva behandlingar. Genom att kunna behandla patienter, som misslyckats på ett annat antikolinergt läkemedel, med Emselex (darifenacin) istället för att gå vidare till behandling med botulinumtoxin, kan man uppnå besparingar på uppskattningsvis 19 miljoner kronor per år.

TLV konstaterar att resultatet från studien som företaget refererar till ligger i linje med konsekvenserna av denna omprövning – att för patienter, som behandlas med tolterodin med otillfredsställande resultat, ingår Emselex (darifenacin) i läkemedelsförmånerna. Emselex som behandlingsalternativ innan botulinumtoxin kommer att finnas kvar i förmånerna, med ovan nämnda begränsning.

Företaget tar i sitt underlag även upp jämförelser med mirabegron, ett behandlingsalternativ som används i senare linjer i behandlingstrappan, och som därför inte är relevant i denna omprövning.

3386/2015

Företaget menar att Emselex genom sin mer M<sub>3</sub>-specifika profil har en mer begränsad påverkan på hjärtfunktion och kognitiv förmåga jämfört med andra antikolinerga läkemedel.

Vad gäller förhöjd hjärtfrekvens hänvisar företaget bland annat till en studie av Olhansky et al. Alla studiedeltagare fick tolterodin, darifenacin (Emselex) och placebo.

Tolterodin orsakade en hjärtfrekvensökning med  $\geq 5$  slag/minut hos signifikant fler personer jämfört både med placebo och med den mer M<sub>3</sub>-selektiva darifenacin medan darifenacin inte gav ökad hjärtfrekvens jämfört med placebo. Ingen skillnad sågs för maximal hjärtfrekvens eller blodtryck/puls i stående. Förutom den uppmätta skillnaden i hjärtfrekvens mellan de olika läkemedlen noterades en liten ökning i sittande diastoliskt blodtryck med darifenacin jämfört med placebo (1,54 mm Hg,  $p=0,0111$ ).

Läkemedelsverket konstaterar i behandlingsriktlinjerna och i särskilt yttrande till TLV att den kliniska relevansen av detta är oklar.

Företaget hänvisar i sitt underlag till tre referenser som jämför darifenacin med dicyklomin, placebo och oxybutynin. Inget underlag som jämför darifenacin med de jämförelsealternativ som TLV anser vara relevanta (tolterodin, Toviaz och Vesicare) har lämnats in.

Företaget har valt att avstå från möjligheten att överlägga med TLV.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

**8 §** Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att generiskt tolterodin, Toviaz och Vesicare är de mest relevanta jämförelsealternativen till Emselex. Läkemedlen används vid överaktiv blåsa.

Vid svåra symtom med samtidigt förekommande inkontinens bedöms sjukdomens svårighetsgrad som måttlig.

TLV bedömer att effekten av de antikolinerga läkemedlen Emselex, Vesicare och Toviaz är likvärdig med tolterodin SR 4, som används vid samma indikation. Vesicare och Toviaz ingår i förmånerna till ett lägre pris än Emselex och med begränsad subvention till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin.

TLV bedömer att det saknas stöd för att behandlingarkostnaden ska ligga högre för Emselex än för jämförelsealternativen eftersom företaget inte har visat att effekten av Emselex är bättre. Vad gäller biverkningar håller TLV med företaget om att det finns en studie som visat skillnad till darifenacins fördel när det gäller förhöjd hjärtfrekvens, men TLV delar Läke-medelsverkets bedömning att den kliniska relevansen av detta är oklar.

Företaget har kommit in med prissänkningar på samtliga förpackningar av Emselex så att de ligger i nivå med priset på Vesicare och Toviaz.

TLV bedömer att företaget inte lämnat in något underlag som visar att Emselex, jämfört med generiskt tolterodin, har en nytta som står i rimlig relation till det högre priset. TLV bedömer därför att Emselex är kostnadseffektivt för patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin. Emselex bör därför kvarstå i förmånerna till det ansökta lägre priset, men med begränsning av subventionen till patienter som inte nått behandlingsmålet med generiskt tolterodin.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det sänkta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan om prissänkning ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge och fd Läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Johansson. I den slutliga handläggningen har även juristen Ulrika Ternby och hälsoekonomen Johanna Ringkvist deltagit.

Stefan Lundgren

Maria Johansson

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.