

Datum  
2015-11-19

Vår beteckning  
2314/2015

**SÖKANDE**

Galderma Nordic AB  
Seminariegatan 21  
752 28 Uppsala

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-11-20 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Soolantra	Kräm	10 mg/g	Tub, 30 gram	119528	210,50	261,00

***Begränsningar***

Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med azelainsyra bedömts vara kliniskt otillräckligt.

***Villkor***

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

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Soolantra	Kräm	10 mg/g	Tub, 30 gram	119528	210,50

## UTREDNING I ÄRENDET

Soolantra (1 procent, kräm) är indicerat för utvärtes behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea (papulopustulös) hos vuxna patienter.

Soolantra innehåller den aktiva substansen ivermektin. Ivermektin har antiinflammatoriska egenskaper och verkar genom att hämma produktionen av cytokiner. Ivermektin har också effekt på kvalster.

Rosacea är en kronisk inflammatorisk hudsjukdom. Ofta sitter hudförändringarna i pannan, på näsan, kinderna eller hakan. Ibland blir man även röd och irriterad i och omkring ögonen.

Vidgade ytliga blodkärl, hudrodnad, varfyllda blåsor, grova porer och förstörade talgkörtlar tillhör symtombilden. Det är också vanligt att det hettar och sticker i huden. Starkt solljus, alkohol, varma drycker, starkt kryddad mat eller stress kan förvärra symtomen. Uppskattningsvis var tionde person har rosacea men betydligt färre har diagnostiserats.

Soolantra appliceras en gång om dagen, upp till fyra månader. Om tillståndet inte har förbättrats efter tre månader ska behandlingen avbrytas.

Det finns idag både lokal och systemisk behandling vid rosacea. Systemisk behandling (antibiotika i tablettform) kan bli aktuellt främst vid svårare symtom. Nationella behandlingsrekommendationer från till exempel Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen saknas.

Metronidazol är ett antibiotikum som används utvärtes i form av en kräm vid rosacea och som numera säljs receptfritt på apotek. De två produkter som idag tillhandahålls i Sverige har varunamnen Rozex (gel/kräm 0,75 procent) och Rosazol (kräm 1 procent). Metronidazol appliceras två gånger om dagen, oavsett styrka. Den genomsnittliga behandlingstiden är tre till fyra månader.

Utöver metronidazol finns Finacea (15 procent azelainsyra, gel). Finacea gel appliceras också två gånger om dagen. Om ingen förbättring ses efter två månaders behandling, eller om rosacean förvärras, ska Finacea gel sättas ut och annan behandling övervägas.

Systemisk behandling med antibiotika, tetracykliner, i minst några veckor kan bli aktuellt vid mer svårbehandlad rosacea. Behandlingstiden brukar pågå en till tolv månader. Oracea (doxycyklin) innehåller mindre mängd aktiv substans än övriga tetracyklinpreparat och har specifikt indikation för behandling av rosacea.

Ett fåtal patienter blir även aktuella för behandling med isotretinoin i lågdos.

När det gäller relativ effekt mellan Finacea och metronidazol (0,75 procent) konstateras i en nyligen publicerad metaanalys (Cochrane, 2015) att det är oklart (motstridiga resultat) vilken av behandlingarna som är mest effektiv och att mer data behövs för att dra konkreta slutsatser kring detta. I Cochranes metaanalys ingår inte heller några studier som visar hur effekten av metronidazol 1 procent förhåller sig till dessa två behandlingsalternativ. Finacea kostar mindre än metronidazol.

Soolantra applicerat en gång om dagen har jämförts i direkt jämförande studier mot vehikel (kräm utan aktiv substans) samt mot metronidazol, 0,75 procent, applicerat två gånger om dagen. Det primära utfallsmåttet var, utöver skillnaden i behandlingens längd, andelen patienter som bedömdes vara helt eller nästan helt symtomfria enligt IGA (Investigator Global Assessment) vid studieslut.

Efter 12 veckors behandling bedömdes 39,5 procent av patienterna som fick Soolantra (ivermektin) vara helt eller nästan helt symtomfria i den vehikelkontrollerade studien.

Efter 12 veckors behandling bedömdes 64,9 procent av patienterna som fick Soolantra (ivermektin) vara helt eller nästan symtomfria i studien som jämförde mot metronidazol. Motsvarande andel för metronidazol var 50 procent efter 12 veckor. Skillnaden mellan grupperna var alltså 15 procentenheter.

I den studie som jämförde Soolantra (ivermektin) mot metronidazol behandlades patienterna i 16 veckor. De två studier som jämförde Soolantra (ivermektin) mot vehikel (kräm utan verksamt ämne) var kortare, 12 veckor. Symtomen hos patienterna var dock jämförbara i de båda studierna.

Andelen patienter som bedömdes vara helt eller nästan helt utläkta efter 12 veckors behandling med Soolantra (ivermektin) i de två studier som jämför mot vehikel var betydligt lägre än resultaten för Soolantra i jämförelsen mot metronidazol. Detta innebär att andelen patienter som bedömdes vara helt eller nästan helt utläkta efter 12 veckors behandling med Soolantra (ivermektin) skiljer sig med nästan 25 procent i studierna som jämför mot vehikel (39,5 procent) respektive mot metronidazol (64,9 procent). Denna skillnad är också större än mellan Soolantra (ivermektin) och metronidazol efter lika lång behandlingstid.

I en långtidsuppföljning av de patienter som ingick i de vehikelkontrollerade studierna fick patienter som initialt behandlats med Soolantra (ivermektin) fortsätta med denna behandling medan gruppen som initialt fått vehikel fick behandling med Finacea (azelainsyra). Denna visade på en numerisk fördel för Soolantra jämfört med Finacea avseende både effekt och biverkningsprofil. Studien var dock inte designad för att utvärdera skillnaden i effekt och

säkerhet mellan läkemedlen och den har inte använts av företaget för att jämföra Soolantra (ivermektin) och Finacea (azelainsyra). Effekten av Soolantra (ivermektin) har istället jämförts indirekt mot Finacea (azelainsyra) i en nätverksmetaanalys gjord av företaget.

Företaget har också, till följd av avsaknaden av behandlingsriktlinjer, bett fem hudläkare ta fram ett förslag till behandlingsstrategi vid rosacea som bifogats ansökan. I denna framgår att behandlingen vanligen inleds med något av de lokala alternativen och att behandlingen bör fortgå i minst två månader. Om inte tillräcklig effekt uppnås med lokal behandling används en kombinationsbehandling av lokal behandling och systemisk antibiotika.

Företaget har ansökt om ett pris för Soolantra som innebär en läkemedelskostnad på 6,26 kronor per dag. Behandling med Finacea kostar 3,25 kronor per dag och behandling med metronidazol kostar 4,27 till 4,42 kronor per dag.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför Soolantra med de tre alternativa behandlingarna; Finacea, metronidazol, 0,75 procent, samt metronidazol, 1 procent. Vid jämförelsen mot metronidazol, 0,75 procent, används effektdata från den direkt jämförande studien. När det gäller jämförelsen mot Finacea samt metronidazol, 1 procent, använder företaget effektdata hämtade från nätverksmetaanalysen. Vid alla jämförelser används livskvalitetsdata från en publicerad studie.

Enligt företagets hälsoekonomiska modell är Soolantra ett dominant alternativ jämfört med både Finacea och metronidazol. Det innebär att Soolantra enligt företagets analys ger en bättre effekt till en lägre kostnad.

## 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.

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *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 bedömer sjukdomens svårighetsgrad på gruppnivå som låg.

Eftersom en nyligen publicerad metaanalys (Cochrane) konstaterat att det finns motstridiga resultat gällande vilken av de två behandlingarna, Finacea och metronidazol 0,75 procent, som är mest effektiv vid rosacea gör TLV bedömningen att det inte går att dra någon slutsats om vilket av de två preparaten som har bäst effekt på rosacea. I Cochranes metaanalys ingår inte heller några studier som visar hur effekten av metronidazol 1 procent förhåller sig till dessa två behandlingsalternativ.

Både Finacea och metronidazol bedöms som relevanta jämförelsealternativ till Soolantra. Då Finacea är något billigare bedöms det vara det huvudsakliga jämförelsesalternativet.

Alla jämförelser som inte är direkta medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten kan sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna. Någon generell beslutsregel ifråga om hur indirekta jämförelser ska vara utformade för att de ska anses uppfylla kravet på dokumentation kring visad effekt låter sig emellertid inte uppställas då hänsyn måste tas till de omständigheter som föreligger i varje enskilt ärende.

I detta fall bedömer TLV att den indirekta nätverksmetaanalys som företaget bifogat är förknippad med alltför stor osäkerhet. I det övriga underlag som företaget bifogat framkommer att effekten av Soolantra (ivermektin) mätt som helt eller nästan helt utläkt i sig skiljer sig åt med 25 procent efter 12 veckors behandling studerat på patienter med samma antal lesioner/utslag och samma svårighetsgrad av symtom vid studieinklusion. Det i sig talar för att det är förknippat med stor osäkerhet att göra indirekta effektjämförelser på detta område.

För att ett läkemedel som är dyrare än jämförelsealternativet ska subventioneras krävs att företaget visar att den aktuella behandlingen tillför ytterligare nytta jämfört med dagens behandling. Företaget har i en direkt jämförande studie visat att Soolantra har en effektfördel jämfört med metronidazol 0,75 procent.

Sammantaget innehåller företagens underlag osäkerheter samtidigt som en direkt jämförande studie talar för en viss effektfördel för Soolantra mot metronidazol.

Enligt företagens hälsoekonomiska modell är Soolantra ett dominant (bättre effekt till lägre kostnad) behandlingsalternativ jämfört med Finacea. Företaget och TLV har även genomfört ett antal känslighetsanalyser. I dessa uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till som mest 117 500 kr. Analyserna förutsätter att Soolantra har en effektfördel jämfört med Finacea.

TLV gör bedömningen att alla tre läkemedlen metronidazol, Soolantra och Finacea har effekt på rosacea och att denna effekt är säkerställd gentemot placebo. TLV kan dock inte fastställa utifrån det medicinska underlaget om Soolantra har en bättre klinisk effekt än Finacea hos patienter som svarar på och tolererar respektive behandling. Preparaten skiljer sig även åt vad

2314/2015

gäller doseringstillfällena. Biverkningsprofil såsom grad av stickande eller brännande känsla i huden kan också skilja sig åt mellan preparaten. TLV:s bedömning är därför att svaret på behandlingen är individuell och att patienter kan byta från en behandling till en annan utan att sjukdomen riskerar att förvärras. Däremot kan andelen som svarar på behandling skilja sig åt mellan preparaten.

TLV ser ett mervärde av att ytterligare en lokal behandling kommer in innan systemisk behandling med antibiotika blir aktuell.

Med hänsyn till Soolantras visade kostnadseffektivitet mot metronidazol samt det mervärde som finns i ett ytterligare lokalt behandlingsalternativ, anser TLV att en subvention med begränsning kan accepteras.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Soolantra ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset om subventionen förenas med de begränsningar och villkor som anges på sida 1. Ansökan ska därför beviljas med där angivna begränsning och villkor.

## 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.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Susanna Wallerstedt, hälso- och sjukvårdsdirektören Barbro Naroskyin. Föredragande har varit hälsoekonomen Ylva Kalin, och hälsoekonomen Johanna Ringkvist. I handläggningen har även medicinska utredaren Laila Straubergs och juristen Anna Mård deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Ylva Kalin