

SÖKANDE

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S,
DANMARK

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-05-09 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vitaros	Kräm	3 mg/g	Applikator, 4x1 st	450749	410,00	465,00

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter med svår erektil dysfunktion när behandling med fosfodiesteras-5-hämmare inte är tillräcklig eller inte är medicinskt motiverad.

Villkor

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

Företaget ska senast den 1 juni 2017 redovisa hur Vitaros används i Sverige samt hur väl subventionsbegränsningen följs.

ANSÖKAN

Sandoz A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Vitaros	Kräm	3 mg/g	Applikator, 4x1 st	450749	410,00

UTREDNING I ÄRENDET

Vitaros är avsett för behandling av män ≥ 18 års ålder med erektil dysfunktion, vilket är oförmåga att uppnå eller bibehålla en erektion som är tillräcklig för en tillfredsställande sexuell funktion.

Den verksamma substansen i Vitaros är alprostadil (prostaglandin E1). Den erektila förmågan uppnås genom att inflödet av blod i penis ökar samt genom en avslappning av den glatta muskulaturen i svällkropparna. Vitaros beredningsform appliceras topikalt över meatus (urinrörsmynningen) och på glans penis (ollonet). Effekten blir märkbar inom 5 till 30 minuter efter administrering. Effektdurationen är cirka 1 till 2 timmar. Varje patient skall före självadministrering instrueras av vårdpersonal om korrekt teknik för tillförsel av Vitaros. Medlet får användas maximalt 2–3 gånger per vecka och högst en gång per 24-timmarsperiod.

Det kliniska underlaget i denna ansökan består bland annat av ett utredningsprotokoll från den godkännande myndigheten. I utredningsprotokollet framgår att de studier som ligger till grund för godkännandet av alprostadil kräm (Vitaros) är jämförelser mot placebo. Företaget har visat bättre effekt än placebo, men den kliniska relevansen av effekten är modest. Effekten är troligen svagare än av de orala medlen (fosfodiesteras-5-hämmare, PDE5i).

Sedan tidigare finns det två andra beredningsformer av alprostadil inom läkemedelsförmånerna, Bondil (uretralstift) och Caverject (intracavernösa injektioner). Vitaros appliceras på mynningen av penis och Bondil är ett uretralstift som appliceras i urinröret, företaget anser att Vitaros ska jämföras med Bondil.

En övergripande slutsats, i utredningsprotokollet, är att krämen och de andra beredningsformerna av alprostadil har en lägre effekt jämfört med PDE5i. Av utredningsprotokollet framgår att produkterna som innehåller alprostadil antas vara jämförbara avseende effekt och säkerhet, men att den primära skillnaden är administreringsformen.

Vitaros innehåller ett hjälpämne som gör att en större mängd av den aktiva substansen når svällkroppsvävnaden. Bondil, som inte har någon tillsats av dylik bärare, kräver högre styrka av alprostadil, vanligen 500-1000 μg . Caverject å andra sidan, som injiceras direkt i svällkroppen, kräver en mindre mängd alprostadil; vanligen 10-20 μg . Företaget anser att Vitaros 300 μg har likvärdig effekt som Bondil 1000 μg .

Det finns inte några större direkt jämförande kliniska studier som jämför de tillgängliga behandlingarna vid erektil dysfunktion (ED), och indirekta jämförelser på klinisk effekt är svåra att göra eftersom inklusionskriterier och effektmått vid utvärderingar av uretralstift och kräm har varit olika.

Företaget har bifogat dokumentation som tyder på en liknande effekt som för andra beredningsformer av alprostadil, samt ett expertutlåtande där det framförs att den kliniska effektiviteten och användningsområdet kan bedömas som likvärdigt med Bondil.

Enligt rekommendationer som utgivits av olika specialistorganisationer och i Läkemedelsverkets rekommendationer är PDE5i förstahandspreparat. Att PDE5i är första linjens behandling framgår av nuvarande klinisk praxis, rekommendationer från dominerande vetenskapliga sammanslutningar och litteraturöversikter, av vilka det också framgår att lokalbehandling med alprostadil uteslutande rekommenderas när PDE5i inte ger tillfredställande effekt.

Patienter med ED utreds oftast inom primärvården, där stor vikt läggs vid behandlingsriktlinjer och läkemedelskommittéernas rekommendationer. Enligt företaget kan det inte bortses från det faktum att behandling med PDE5i bekostas av patienterna själva medför att sjukvårdhuvudmännen har ett tydligt ekonomiskt intresse av att förskrivningarna följer behandlingsriktlinjerna och läkemedelskommittéernas rekommendationer.

Andra linjens behandling med lokal alprostadil är indicerad i gruppen som inte svarat på behandling med PDE5i. Vissa tillstånd reducerar eller eliminerar helt effekten av PDE5i, som kräver en intakt innervation av svällkroppsvävnaden. Vid nervskador efter kirurgiska ingrepp, strålbehandling och neuropatier saknas underlaget för PDE5i att verka då nödvändig neurotransmission för initiering av kväveoxid (neurotransmittor) saknas. I dessa fall föreligger svår ED där direktverkande behandling det vill säga lokal administrering av alprostadil fortfarande har möjlighet att verka relaxerande på den glatta muskulaturen i penis svällkroppar och tillförande artärer och möjliggöra erektion.

Den vanligaste och accepterade metoden att mäta ED är med hjälp av IIEF, The International Index of Erectile Function (IIEF).

Enligt ett expertutlåtande som åberopats av företaget är patientens sjukhistoria är en väsentlig informationskälla, och i många fall den väsentligaste. Denna kan kompletteras med olika typer av validerade frågeformulär. Vidare framgår av expertutlåtandet att det finns en del riskfaktorer (till exempel kirurgiska ingrepp i urogenitalområdet, strålbehandling av nedre delen av bäckenet, neuropatier, generaliserad vaskulär sjukdom m.m.) I dessa fall förefaller det rimligt att den kliniska diagnosen har stor träffsäkerhet och i vart fall föreligger det inte någon överhängande risk för icke indicerad förskrivning av ED behandling. Diagnostiska metoder av mer objektiv natur finns. Experten anser att det sammantaget finns grund för att hävda att diagnosen svår ED kan säkerställas i klinisk praxis och kan understödjas av dokumenterade riskfaktorer.

Företaget framför att Vitaros på grund av administreringsformen väsentligen kommer att användas för att behandla patienter som lider av de svåraste formerna av ED, i enlighet med vad som gäller för de övriga alternativen att administrera alprostadil. De konstaterar att det visserligen är rimligt att anta att många patienter föredrar topikal behandling (Vitaros) framför intrauretral behandling (Bondil) eller intracavernös behandling (Caverject). Däremot framstår det som osannolikt att patienter skulle föredra topikal behandling (Vitaros) framför peroral behandling (PDE5i). Topikal behandling är betydligt mindre diskret än peroral behandling, vilket torde vara en mycket viktig faktor för en stor andel av patienterna. Vidare är topikal behandling svårare att utföra och kräver för optimal effekt att patienten instrueras gällande lämplig administrationsteknik av utbildad sjukvårdspersonal. Topikal behandling är dessutom förenad med lokala biverkningar på administrationsstället, vilka saknar motsvarighet för peroral behandling. Cirka 10 procent av alla patienter som behandlas med Vitaros drabbas av sveda, brännande känsla och smärta.

Företaget framhåller att alprostadil kräm är lättare att hantera jämfört med befintlig alporstadil terapi och att det därför kan komma att föredras av vissa patienter. Eftersom det ansökta priset är lägre för Vitaros jämfört med de beredningsformer av Bondil som idag finns på marknaden skulle detta kunna leda till samhällsmässiga besparingar.

TLV har haft överläggningar med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

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 beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier som är gemensamma för hela sjukvården: 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.

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.

3298/2014

TLV gör följande bedömning.

Vid ansökningar om pris och subvention för en ny beredningsform av en aktiv substans inom förmånerna brukar TLV normalt anse att relevant jämförelsealternativ är den aktiva substansen inom förmånerna. TLV instämmer därför med företaget i att Bondil, uretralstift är ett relevant jämförelsealternativ till Vitaros som ska appliceras på mynningen av penis.

Av utredningsprotokollet framgår att produkterna som innehåller alprostadil antas vara jämförbara avseende effekt och säkerhet.

Företaget ansöker om ett lägre pris per dos för Vitaros jämfört med de beredningsformer av Bondil som idag finns på den svenska marknaden.

TLV anser att subventionering av läkemedel vid ED kan motiveras i de fall ett läkemedel främst kommer till användning vid svårare former av ED (jfr Högsta förvaltningsdomstolens (HFD) avgöranden av den 14 mars 2008 mål nr 2713-05, 2716-05 och 2719-05 om Viagra, Cialis och Levitra).

Vitaros är ett preparat med effekt på ED och som på grund av sin verkningsmekanism kan vara verksamt i fall där PDE5i inte är effektiva. TLV bedömer att detta läkemedel till skillnad från oral behandling på grund av sin form för medicinering väsentligen kommer att användas för att behandla patienter som lider av de svåraste formerna av ED, medan det av samma skäl är orealistiskt att räkna med någon utbredd användning av medlet för andra patientgrupper.

Vitaros används i andra hand till skillnad från de orala läkemedlen som ska användas i första hand enligt de riktlinjer och behandlingsrekommendationer som finns som vägledning vid behandling av ED. Följer forskrivarna riktlinjerna och behandlingsrekommendationerna borde begränsningen till det patienter som har svår ED inte innebära några tillämpningsproblem av subventionsbegränsningen.

Användningen av injektion och uretralstift är självbegränsande genom sin administreringsform till patienter med svår ED, vilket har konstaterats i tidigare beslut om Bondil och Caverject (se dnr 461/2002 och 188/2003). TLV anser att företaget visat att detta även gäller för Vitaros. Topikal behandling är mindre diskret, kräver att patienten instrueras i lämplig administrationsteknik samt förenad med lokala biverkningar vilka saknar motsvarighet för peroral behandling. TLV anser att subventionen ska begränsas till patienter som först har provat PDE5i utan att ha uppnått behandlingsmålet. Att begränsa subventionen till andra linjens behandling, det vill säga till patienter som först provat PDE5i, riskerar att utestänga en mindre grupp patienter som lider av svår ED och som inte kan använda PDE5i. I denna patientgrupp ingår patienter som inte kan använda PDE5i på grund av att de lider av andra sjukdomar eller använder andra läkemedel. För att möjliggöra för patienter i denna grupp som lider av svår ED att få subventionerad behandling med Vitaros bedömer TLV att Vitaros även ska subventioneras när PDE5i inte är medicinskt motiverad.

TLV anser att företaget har visat att rätt patientkategori kommer att få behandling med Vitaros. Vitaros är inte lika invasiv som Bondil och Caverject men tillsammans med

3298/2014

riktlinjerna och behandlingsrekommendationerna samt biverkningsprofilen är det inte troligt att patienter som inte är diagnosticerade att ha svår ED skulle föredra Vitaros framför de orala läkemedlen.

TLV anser att beslutet ska förens med ett uppföljningsvillkor. Företaget ska följa upp försäljningen för att säkerställa att det är rätt patientkategori som får Vitaros förskrivet.

Mot denna bakgrund finner TLV att Vitaros ska subventioneras för patienter med svår erektil dysfunktion när behandling med fosfodiesteras-5-hämmare inte är tillräcklig eller inte är medicinskt motiverad.

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.

Företaget ska senast den 1 juni 2017 redovisa hur Vitaros används i Sverige samt hur väl subventionsbegränsningen följs.

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 Vitaros med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor.

Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsning och villkor.

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: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och medicinske rådgivaren Stefan Back. Föredragande har varit medicinske utredaren Fredrika Rydén . I handläggningen har även deltagit juristen Katarina Zackrisson Persson.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén