

Datum
2013-06-18**Vår beteckning**
941/2012**FÖRETAG**Novo Nordisk Scandinavia AB
Box 50587
202 15 Malmö**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Vagifem vaginaltablett 10 µg från och med 1 oktober 2013 inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

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.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen i hälso- och sjukvårdslagen och kostnadseffektivitetsprincipen. De två första principerna har fått närmare utformning i de av riksdagen antagna prioriteringsriktlinjerna för hälso- och sjukvården (prop. 1996/97:60).

I människovärdesprincipen ligger bland annat att man alltid under alla förhållanden ska betrakta och behandla människan som den hon är utan hänsyn till vad hon eller han gör. Med andra ord får sådant som personers sociala ställning, inkomst, ålder eller begåvning inte vara avgörande vid prioritering. I detta hänseende är ingen förmer än någon annan. Att alla har lika värde räcker dock inte som enda prioriteringsgrund. Det krävs något därutöver. Det är också viktigt att resurserna används där det finns störst behov.

Behovs- och solidaritetsprincipen syftar till att samhällets resurser skall fördelas efter behov. I detta ligger också en strävan att utfallet ska bli så lika som möjligt, d.v.s. att alla ska nå bästa möjliga hälsa och livskvalitet. Innebörden av behovs- och solidaritetsprincipen är att om prioriteringar måste ske bland effektiva åtgärder ska mer av vårdens resurser ges till de mest behövande med de svåraste sjukdomarna och de med den sämsta livskvaliteten. Solidaritet innebär också att särskilt beakta behoven hos de svagaste. Hit hör exempelvis barn, åldersdementa, medvetlösa och andra som har svårt att kommunicera med sin omgivning. Det sagda gäller även om konsekvenserna då kan bli att alla inte får sina behov tillgodosedda.

Behovs- och solidaritetsprincipen medför att TLV vid bedömning av ett tillståndsvårighetsgrad måste sätta det i relation till svårighetsgraden av samtliga sjukdomar. Även om en patient kan ha svåra besvär inom ett visst sjukdomsområde betyder inte det att tillståndet har hög svårighetsgrad i förhållande till alla andra sjukdomar.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att man vid valet mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder eftersträvar en rimlig relation mellan kostnaderna i form av insatta resurser av olika slag och effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet.

Vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna har TLV att avväga vilka kostnader för användningen av läkemedlet som ter sig rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Som framgår av förarbetena till lagen ska denna rimlighetsbedömning göras ur ett brett helhetsperspektiv. Skälet för denna prövning är att alla läkemedel inte per automatik kan ingå i läkemedelsförmånerna. Grundtankarna i förmånssystemet är att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar. Det innebär att tillgängliga resurser skall användas där de gör bäst samlad nytta och att kostnaden för en viss insats får vägas mot nyttan av insatsen jämfört med kostnad och nytta om resurserna används på annat sätt. Det innebär att man vid begränsade resurser kan tvingas göra prioriteringar. Kravet på kostnadseffektivitet bör generellt ställas högre vid mindre angelägna sjukdomstillstånd än vid mer angelägna sjukdomstillstånd (se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46).

TLV gör följande bedömning

Lokala östrogener används som substitutionsbehandling vid lokala östrogenbristsymptom (så kallade urogenitala besvär) till kvinnor efter menopaus.

Hos patientpopulationen som har urogenitala besvär är svårighetsgraden varierande. TLV bedömer dock att svårighetsgraden generellt sett är låg. Alla drabbade kvinnor söker inte vård och behandlas därför inte med receptbelagda läkemedel. Detta kan ha flera orsaker, bland annat att östrogenbristsymptomen är av lindrigare slag. TLV anser att svårighetsgraden är högre för den patientgrupp som får behandling med receptbelagda läkemedel och bedömer att svårighetsgraden är låg till måttlig.

Lokal östrogenbehandling har god effekt på symptom i vagina och urinvägar. Det vetenskapliga underlaget är störst när det gäller behandling av vaginal torrhet, och effekterna av behandling är väldokumenterade framförallt jämfört med placebo. På grund av avsaknad av direkt jämförande studier bedömer TLV att det inte går att dra slutsatser om skillnad i effekt vid behandling med de vaginalt applicerade preparaten (Oestring vaginalinlägg, Ovesterin vagitorium, Ovesterin vaginalkräm och Vagifem vaginaltablett). TLV bedömer produkterna som huvudsakligen likvärdiga när det gäller effekt vid behandling av vaginal torrhet. Vid behandling av symptom kring urinvägarna är det vetenskapliga underlaget dock begränsat. TLV:s slutsats är emellertid att vaginalt administrerat östrogen har effekt vid behandling av överaktiv blåsa och trängningsinkontinens samt har en förebyggande effekt mot urinvägsinfektioner. Däremot finns ingen evidens för att peroral östrogenbehandling (Oestriol tablett och Ovesterin tablett) förbättrar symptomen från urinvägarna. Vidare skiljer sig biverkningsprofilen åt för peroral östrogenbehandling jämfört med vaginal östrogenbehandling. Peroral behandling med oestriol innebär en högre systemisk absorption vilket i studier visats öka risken för livmodercancer (endometriecancer), något som inte kunnat verifieras för vaginal östrogenbehandling.

TLV bedömer att Ovesterin vaginalkräm är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet. Ingen produkt har visat bättre medicinsk effekt än Ovesterin vaginalkräm och med en restriktiv tillämpning av förmånssystemet skulle det innebära att ingen produkt får kosta mer än Ovesterin vaginalkräm (det vill säga 0,82 kronor per dygn). TLV anser dock att finns skäl till att ha ett bredare perspektiv och därmed acceptera en viss merkostnad vid annan behandling jämfört med Ovesterin vaginalkräm. Storleken på denna merkostnad avspeglar det värde TLV anser att sortimentsbredd och olika beredningsformer inom ett visst terapiområde har.

Pristolerans

Hur mycket priserna får variera styrs av följande tre överväganden:

1. Hur stor nyttan är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom den aktuella gruppen
2. Hur viktiga skillnaderna är i de särskiljande egenskaper som läkemedlen uppvisar
3. Hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom eventuella utbytesgrupper inom ramen för det generiska utbytet

Vid beaktande av punkt 1 och 2 påverkas bedömningen av vilken svårighetsgrad patienter aktuella för behandling har. Som sagts ovan bedömer TLV att svårighetsgraden är låg till måttlig. Därtill är det rimligt att ha mer än ett läkemedel tillgängligt inom läkemedelsförmånerna eftersom patientgruppen som behandlas med lokala östrogener är heterogen med varierande symptom (punkt 1). Slutligen finns det också ett värde i att beredningsformerna skiljer sig åt för att möta patienters olika behov (punkt 2).

Enligt TLV leder ovanstående resonemang till att de tre billigaste produkterna ska kvarstå inom läkemedelsförmånerna till nuvarande priser med generell subvention, det vill säga Ovesterin vaginalkräm (0,82 kronor per dygn), Ovesterin vagitorium (1,10 - 1,42 kronor per dygn) och Oestriol tablett (0,98 - 2,12 kronor per dygn)¹. Därmed kan adekvat behandling även fortsättningsvis ges inom läkemedelsförmånerna till kvinnor med urogenitala besvär. För de kvinnor som inte klarar av att applicera läkemedel vaginalt finns således den orala tabletten som tänkbar behandling. Trots viss ökad risk för biverkningar kan den enkla administreringen vara ett alternativ för vissa patientgrupper. Detta medför att priserna tillåts variera mellan den billigaste produkten, Ovesterin vaginalkräm, och priset för Oestriol tablett.

Vid beaktande av punkt 3 (priskonkurrens inom utbytesgrupper) påverkas nivån på de takpriser² som TLV anser bör sättas för perorala tabletter innehållande substansen östriol i styrkorna 1 respektive 2 mg.

¹ Priserna är hämtade från TLV:s prisdatabas i juni 2013 och avser kostnad vid underhållsdos.

² Takpris: maximalt tillåtet pris inom en utbytesgrupp inom det generiska utbytet.

Takpris

Idag finns generisk konkurrens för perorala tabletter innehållande substansen östriol, men det finns i nuläget inte något fastställt takpris. Detta medför att den produkt som är dyrast i utbytesgruppen utgör takpriset. I dagsläget är det Ovesterin tablett som utgör taket för 1 mg tablett (1,73 kronor) och även för 2 mg tablett (2,69 kronor). För att upprätthålla den generiska konkurrensen för Oestriol tablett och Ovesterin tablett måste priset kunna tillåtas både sänkas och höjas.

Den billigaste perorala tabletten i styrkan 1 mg som innehåller substansen östriol kostar idag 0,98 kronor. Priset för tabletterna har varierat under utredningens gång och teoretiskt sett har det varit möjligt för företagen att begära ett pris upp till 1,73 kronor per tablett. Mot bakgrund av detta anser TLV att ett lägre takpris bör fastställas men som även fortsättningsvis ger företagen möjlighet till priskonkurrens. TLV bedömer därför att det är rimligt att takpriset sätts till 1,35 kronor per styck. Det innebär att behandling med 2 x 1 mg peroral tablett kan tillåtas kosta 2,70 kronor per dygn. Även för styrkan 2 mg tablett bedömer TLV att takpriset bör vara 2,70 kronor per styck.

Detta innebär att det finns en pristolerans på 1,88 kronor (mellan 0,82 kronor och 2,70 kronor) och att den omfattar tre olika beredningsformer och behandlingsalternativ för patienter med urogenitala besvär. TLV anser att detta är tillräckligt.

Kostnaden 2,70 kronor per dygn utgör därmed den nivå som TLV anser att behandling med lokala östrogener maximalt får kosta.

Det företag som marknadsför produkten Oestring vaginalinlägg har sänkt sitt pris till motsvarande 2,70 kronor per dygn och kommer därmed också att kvarstå i läkemedelsförmånerna.

Vagifem vaginaltablett 10 µg

Behandling med Vagifem vaginaltablett 10 µg doserat två gånger per vecka, i enlighet med produktresumén, kostar 3,10 kronor per dygn.

TLV bedömer att företaget visat att Vagifem 10 µg är kostnadseffektivt jämfört med att inte behandla alls. Relevant jämförelsealternativ till Vagifem 10 µg är dock att behandla med Ovesterin vaginalkräm.

För att motivera sitt högre pris jämfört med Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium har företaget lämnat in en betalningsviljestudie. TLV bedömer att företagets betalningsviljestudie visar att kvinnors betalningsvilja är högre för beredningsformen vaginaltablett än för beredningsformerna vagitorium och vaginalkräm och att den överstiger mellanskillnaderna i pris.

Betalningsviljestudien visar endast på en icke-medicinsk nytta med beredningsformen vaginaltablett. Företaget har inte visat på en bättre medicinsk nytta med vaginaltablett jämfört

med vagitorium eller vaginalkräm. TLV bedömer att betalningsviljestudien inte ensam kan motivera det högre priset på Vagifem 10 µg.

Företaget har alltså inte visat att den medicinska nyttan är bättre för Vagifem 10 µg än för Ovesterin vaginalkräm eller Ovesterin vagitorium. TLV har att sätta patienternas betalningsvilja och den icke-medicinska nyttan med beredningsformen i relation till sjukdomens svårighetsgrad och behovet av ytterligare en beredningsform inom läkemedelsförmånerna.

Behovet av att bredda sortimentet med ytterligare en beredningsform inom läkemedelsförmånerna, utöver de redan billigare alternativen Ovesterin vaginalkräm, Ovesterin vagitorium respektive peroral tablett bedöms som lågt. Som sagts ovan bedömer TLV sjukdomstillståndets svårighetsgrad som lågt till måttligt. Därtill anser TLV att mervärdet av den icke-hälsorelaterade nyttan för en vaginaltablett, såsom bekvämlighet och att undvika kladd och läckage, inte står i rimlig proportion till den merkostnad Vagifem har jämfört med Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium.

Mot bakgrund av en högsta tillåtna kostnad per dygn för behandling med lokala östrogener på 2,70 kronor bedömer TLV att även behandling med Vagifem vaginaltablett 10 µg får kosta motsvarande 2,70 kronor per dygn.

TLV finner vid en samlad bedömning att Vagifem 10 µg inte uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få kvarstå i läkemedelsförmånerna till nuvarande pris. Vagifem vaginaltablett 10 µg kommer därför att uteslutas ur läkemedelsförmånerna.

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 terapi-grupper 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 läkemedelsförmånerna inte framstår som kostnadseffektiv.

I samband med dessa prioriteringar har TLV funnit att det finns anledning att ompröva subventionen av läkemedel innehållande östrogener avsedda för lokal användning vid urogenitala besvär. Till den gruppen hör Vagifem vaginaltablett 10 µg. Huvudfrågan i omprövningen varit att utvärdera om de prisskillnader som finns mellan de olika produkterna är motiverade.

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen och behandling

Lokala östrogenbristsymptom uppstår hos kvinnor efter menopaus som en konsekvens av att produktionen av östrogen minskar. Lägre nivåer av östrogen i kroppen kan leda till lokala besvär i underlivet, så kallade urogenitala besvär. Slemhinnorna i vagina och kring urinvägarna förändras och blir successivt mer torra och sköra allteftersom koncentrationen av det cirkulerande östrogenet sjunker. Typiska symptom på vaginal torrhet är klåda, ömhet, blödningar, sveda och smärta vid samlag. Vanliga symptom från urinvägarna är sveda när man kissar, urininkontinens och återkommande urinvägsinfektioner. Symptomen uppstår i samband med klimakteriet men blir vanligare och mer uttalade några år efter menopausen. De urogenitala besvären är inte övergående utan kvarstår livet ut om behandling inte ges.

Behandling av urogenitala besvär sker med antingen vaginalt administrerat östrogen (substanserna östradiol och östriol) eller peroralt lågpotent östrogen (substansen östriol). De läkemedel som ingått i omprövningen är Oestring vaginalinlägg, Ovesterin vagitorium, Ovesterin vaginalkräm, Vagifem vaginaltablett, Oestriol tablett och Ovesterin tablett. Produkterna är avsedda för samma patientgrupp och samtliga har indikation substitutionsterapi vid lokala östrogenbristsymptom till kvinnor efter menopaus, förutom produkten Vagifem vaginaltablett i styrkan 10 µg som har indikation behandling av vaginal atrofi orsakat av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Enligt behandlingsrekommendationer och riktlinjer som finns inom terapiområdet³ rekommenderas i första hand de vaginala beredningsformerna. Biverkningar vid behandling är vanligtvis milda och övergående och vaginal behandling ger som regel inte några systemeffekter och stimulerar inte tillväxten av livmoderslemhinnan. Användningen av peroral östrogenbehandling är restriktiv och rekommenderas endast till kvinnor där lokal behandling inte är möjlig. Det kan till exempel vara äldre kvinnor som har nedsatt funktion och rörlighet.

De experter som TLV knutit till utredningen anser att lokal östrogenbehandling generellt sett är mycket effektivt vid behandling av urogenitala besvär. Experterna bedömer att de olika produkterna i princip har likvärdig medicinsk effekt men att de olika egenskaperna hos produkterna gör att de alla har sin plats inom terapiområdet.

Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som visar att Vagifem 10 µg är kostnadseffektiv jämfört med att inte behandla alls.

³ Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering, SBU, Behandling med östrogen, 2002. Gul rapport nr 159, Läkemedelsverket 2004, Behandling med HRT, 3:2004, Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi, SFOG, 2010, Landstingens rekommendationer av läkemedelsbehandling 2012 och 2013

Som motivering till företagets högre pris jämfört med de billigare vaginalt applicerade preparaten Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium har företaget inkommit med en betalningsviljestudie. Betalningsviljestudien jämför beredningsformen vaginaltablett med beredningsformerna vagitorium och vaginalkräm.

I studien undersöks beredningsformernas karakteristika, såsom kladd/läckage, administrationssätt, administrationstidpunkt och månadskostnad, bland en representativ grupp kvinnor som behandlas för vaginal atrofi. Resultatet från betalningsviljestudien visar att kvinnorna själva är beredda att betala mer än den faktiska mellanskillnaden i pris för vaginaltablett jämfört med vagitorium och vaginalkräm. Därmed överstiger betalningsviljan den faktiska kostnadsskillnaden mellan Vagifem 10 µg och jämförelsealternativen Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium.

Mot bakgrund av vad betalningsviljestudien visar, har företaget framfört argument kring fördelarna med Vagifem vaginaltablett, såsom att den upplevs hygienisk, är lätt att använda samt att den inte kladdar till skillnad från Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium.

Synpunkter från företaget

Företaget har anfört att promemorian är behäftad med allvarliga formella brister och att TLV inte beaktar synpunkter från egen expertis eller från expertmyndigheter.

Företaget har vidare anfört att TLV felaktigt har använt peroral behandling som jämförelsealternativ till Vagifem 10 µg och att TLV felaktigt har avfärdat den utförda betalningsviljestudien.

Företaget uppger vidare att TLV felaktigt bortsett från att östrogenbehandling oftast är långvarig vilket innebär att förutsättningarna för god följsamhet är av speciell vikt och att Vagifem 10 µg har medicinska fördelar i detta avseende.

Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig: Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Socialstyrelsen och brukarorganisationerna Blodcancerförbundet, Nätverket mot gynekologisk cancer och Sveriges Pensionärsförbund. Följande yttranden har inkommit:

Läkemedelsverket (LV)

Läkemedelsverket anför i sitt yttrande att långvarig peroral behandling med östriol ökar risken för endometrie-cancer till skillnad från vaginal behandling. Vid behandling av vaginal atrofi förefaller därför lokal behandling vara att föredra med hänsyn till endometriesäkerheten.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)

SBU anser att promemorian är en bra genomgång och SBU instämmer med TLV:s slutsatser i stort. SBU har kommenterat att effektdokumentationen mellan peroral och lokal behandling skiljer sig åt. SBU hänvisar till tre Cochrane-översikter, SBU:s tidigare rapport och Läkemedelsverkets samt flera landstings rekommendationer som i första hand rekommenderar lokal behandling. SBU undrar om TLV övervägt att subventionera peroral

behandling med begränsning, exempelvis med villkor bara till äldre med funktionshinder där lokal behandling blir praktiskt svårt. SBU för vidare en diskussion kring Novo Nordisks betalningsviljestudie, och anser att TLV:s resonemang kring pristak och merkostnad för Vagifem 10 µg jämfört med Ovesterin vagitorium och Ovesterin vaginalkräm är godtyckliga. SBU anför att en betalningsviljestudie inte ska vara en nackdel för produkten, givet att studien är väl genomförd. SBU ger också förslag på hur det är möjligt att omvandla betalningsviljestudien, givet att betalningsviljan för en QALY är definierad, till en inkrementell kostnads-effektivitetskvot (ICER). Därmed anser SBU det möjligt att vikta betalningsviljestudien.

Sveriges Pensionärsförbund (SPF)

SPF har meddelat att det inte har någonting att invända mot förslagen till beslut i omprövningen.

Företaget har haft överläggning med TLV.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Karin Melén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Katarina Ericson och juristen Johanna Mörnefält.

Catarina Andersson Forsman

Karin Melén