

Datum
2011-12-19Vår beteckning
3276/2011**FÖRETAG**Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 SOLLENTUNA**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående styrkor och förpackningar av läkemedlet Topimax från och med den 1 januari 2013 **inte** längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Topimax®	Filmdragerad tablett	25 mg	60 st	035154
Topimax®	Filmdragerad tablett	25 mg	60 st	171793
Topimax®	Filmdragerad tablett	50 mg	60 st	035170
Topimax®	Filmdragerad tablett	50 mg	60 st	171876
Topimax®	Filmdragerad tablett	200 mg	60 st	031211
Topimax®	Filmdragerad tablett	200 mg	60 st	172395
Topimax®	Filmdragerad tablett	100 mg	60 st	037200
Topimax®	Filmdragerad tablett	100 mg	60 st	172353

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (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 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris 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 och kostnadseffektivitetsprincipen.

Vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna har TLV att avväga vilka kostnader för användningen av ett läkemedel som ter sig rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Topimax innehåller substansen topiramat och används vid behandling av epilepsi och som profylax mot migränhuvudvärk. På marknaden finns även generiskt topiramat tillgängligt. TLV konstaterar att behandlingskosten med originalet Topimax är betydligt högre än med generiska alternativ. Det finns också prisskillnader mellan de olika generiska produkterna.

Epilepsiläkemedel är vanligen inte utbytbara på apotek på grund av ett snävt terapeutiskt fönster på individnivå. Att läkemedlen inte är utbytbara på apotek bedömer TLV inte per automatik utgör ett hinder för att under läkarinitierade och kontrollerade former ställa över patienter till ett generiskt alternativ.

Det finns relativt lite dokumentation vad avser effekter av byte från originalläkemedel till generika vid behandling av epilepsi. TLV bedömer att randomiserade kliniska prövningar inte har visat någon samvariation mellan byte från originalläkemedel till generika och minskad anfallskontroll. Janssen-Cilag AB argumenterar utifrån resultat från observationsstudier att byte från originalläkemedel till generika leder till ett ökat sjukvårdsutnyttjande och ökade kostnader.

Företaget har bifogat en ekonomisk analys där effekterna av förskrivning av Topimax jämförs mot generiskt topiramat i Sverige och argumenterar att Topimax, vid nuvarande generiska priser, har en lägre total kostnad när kostnader associerade med byte och sjukhusvård

inkluderas. Den publikation (Paradis et al 2009) som företaget åberopat som grund för att påvisa ett ökat sjukvårdsutnyttjande vid utbyte till generiskt topiramat jämfört med Topimax inte är relevant för denna omprövning eftersom omställningen inte har skett under kontrollerade former. Samma forskargrupp har i en annan studie (Duh et al 2009) inte funnit någon skillnad i sjukhusinläggningar vid byte från Topimax till ett särskilt angivet generikum. En sådan ökning såg författarna däremot vid byte mellan flera generika. TLV konstaterar dock att populationen inte heller här ställts över till generiskt topiramat av läkare, utan att bytet har skett på apotek. TLV anser därför att företagets argument att kontrollerat byte av topiramat leder till ökat sjukvårdsutnyttjande inte är dokumenterat.

Läkemedelsverket har i ett yttrande anfört att det inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med byten mellan olika produkter inom respektive substans vid indikationen epilepsi. Av Läkemedelsverkets yttrande framgår att verket bedömer att det kan finnas risker vid byte mellan olika produkter innehållande samma substans, att det av litteraturen inte går att fastställa hur stor denna risk är, men att det ändå inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med dessa byten.

TLV kan konstatera att Läkemedelsverket inte har i uppgift att bedöma kostnadseffektiviteten vid läkemedelsbehandling och att de prisskillnader som föreligger mellan olika läkemedel därför är irrelevanta ur Läkemedelsverkets perspektiv. TLV å andra sidan, har i uppdrag att väga merkostnaden för läkemedel mot eventuell marginalnytta.

TLV konstaterar att en bristande marknadsfunktion gör att kostnaden för preparat innehållande substansen topiramat gör att samhället i dagsläget betalar onödigt mycket för produkter med likvärdig effekt. För att korrigera detta avser TLV att använda sig av en pristolerans som medför att AIP för varje tablett inom respektive styrka inte får kosta mer än den näst billigaste produkt som tillhandahålls. Samtidigt behöver inte någon producent sänka priset till en nivå som är lägre än 35 procent av originalproduktens AIP. Denna senare gräns är densamma som gäller enligt de nyligen beslutade föreskrifterna om en takprisreglering (TLVFS:2011:4 Föreskrifter om ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.).

TLV bedömer att existerande prisskillnader i det här aktuella fallet inte är motiverade ur ett prioriteringsperspektiv. Med hänsyn till detta finner TLV att läkemedlet Topimax inte uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m för att få ingå i läkemedelsförmånerna och att förpackningar med priser som överstiger den föreslagna pristoleransen ska uteslutas ur förmånssystemet.

TLV bedömer att en tid om 12 månader ger rimligt utrymme för förskrivande läkare att ställa om de patienter som behandlas för epilepsi med Topimax till ett generiskt alternativ. TLV har vid denna avvägning tagit hänsyn såväl till tillgången på de specialister som svarar för den aktuella patientgruppen och till antalet patienter som står på läkemedlet liksom till den tid som kan komma att krävas för en säker omställning till ett generiskt alternativ.

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 omfattande genomgångar av läkemedels-sortimentet. 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.

I samband med dessa prioriteringar har TLV funnit att det finns anledning att ompröva subventionen av produkten Topimax samt dess generiska produkter.

UTREDNING I ÄRENDET

Läkemedlet och dess användning

Topimax innehåller substansen topiramat och har indikation vid behandling av epilepsi och profylax mot migränhuvudvärk. Topimax finns i två beredningsformer, kapsel (styrkan 15 mg) och filmdragerad tablett (styrkorna 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg). Generiskt topiramat finns inte i styrkan 15 mg.

Topimax har följande indikation vid epilepsi:

- Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över sex år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
- Tilläggsbehandling till barn från två års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom.

Rekommenderad initial måldos vid monoterapi med topiramat hos vuxna är 100-200 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Som tilläggsbehandling är vanlig daglig dos 200-400 mg uppdelat på två dostillfällen.

Rekommenderad total daglig dos av topiramat vid profylaktisk behandling av migränhuvudvärk är 100 mg/dag uppdelat på två dostillfällen.

Frågeställningen

Huvudfrågeställningen i den begränsade omprövningen av Topimax är om de läkemedel som kostar mer än andra, likvärdiga, produkter ska kvarstå i förmånen till rådande priser. Omprövningen syftar inte till att pröva subventionsstatus av substansen topiramat.

TLV konstaterar att behandlingskosten med originalet Topimax är tydligt högre än med generiska alternativ. Billigaste generika som haft försäljning under sexmånadersperioden till

och med september 2011 ligger normalt på en prisnivå på 50-57 procent av originalets. Trots detta står originalet för 96 procent av försäljningen mätt som daglig definierad dos (DDD).

Det finns relativt lite dokumentation vad avser effekter av byte från originalläkemedel till generika vid behandling av epilepsi. I en systematisk översikt och metaanalys (Kesselheim et al, 2010) konkluderas att tillgängliga randomiserade kliniska prövningar inte visar någon samvariation mellan minskad anfallskontroll och byte till generika. Observationella studier indikerar att byte från originalpreparat till generika kan vara associerat med återbyte till originalläkemedel och ökat sjukvårdsutnyttjande.

Duh et al, 2009 undersökte i en retrospektiv kohortstudie användningen av hälsovårdsresurser vid behandling med antingen Topimax, generiskt topiramat efter ett byte eller multipla versioner av topiramat. Författarna fann att perioder med användning av multipla generika ledde till fler sjukhusinläggningar än användning av originalet. De såg däremot ingen statistiskt signifikant skillnad vid jämförelsen mellan original och ett generikum. Ingen skillnad sågs mellan någon av grupperna vad det gällde utnyttjande av primärvård.

Janssen-Cilag AB har bifogat en ekonomisk analys där effekterna av förskrivning av Topimax kontra generiskt topiramat i Sverige jämförs. Företaget argumenterar att Topimax, vid nuvarande generiska priser, har en lägre totalkostnad när kostnader associerade med byte och sjukhusvård inkluderas. Analysen bygger på att patienter med generiskt topiramat har en signifikant högre frekvens sjukhusvård (0,56 per patientår) jämfört med de som enbart förskrivits Topimax (0,48 per patientår).

Den publikation (Paradis et al, 2009) som ligger till grund för att visa ett ökat sjukvårdsutnyttjande vid förskrivning av generiskt topiramat jämfört med Topimax är inte relevant då omställningen inte har skett under kontrollerade former. TLV har i kontakt med författarna fått bekräftat att studien beskriver en kanadensisk population där generiskt utbyte skett på apotek. Dessutom använde 40 procent av studiepopulationen multipla generika.

I studien särredovisas inte effekterna av byte till ett enda generikum. Dock har samma forskargrupp i studien Duh et al, 2009 inte funnit någon signifikant skillnad i sjukhusinläggningar vid byte från Topimax till ett enda generikum. En sådan ökning såg författarna däremot vid byte mellan multipla generika. Den undersökta populationen har inte ställts över till generiskt topiramat av läkare, utan bytet har skett på apotek.

Yttranden

Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Socialstyrelsen, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, Riksförbundet för social och mental hälsa, Svenska Diabetesförbundet och Svenska Epilepsiförbundet är de myndigheter och organisationer som har fått möjlighet att yttra sig angående beslutsunderlaget. Följande yttranden har kommit in:

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp välkomnar TLVs utredning, instämmer i de bedömningar som görs och har inget att invända mot förslag till beslut.

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket delar TLV:s bedömning att vid icke-epilepsi indikationerna finns inga hinder att ställa över patienter mellan preparat inom substansen.

Vad beträffar epilepsi-indikationen för Topimax, Neurontin och Lamictal så har LV och specialistföreningen bedömt att epilepsiläkemedel inte är utbytbara på grund av ett snävt terapeutiskt fönster på individnivå. Bakgrunden är att ett byte till ett annat läkemedel än det som patienten behandlas med kan ge en annan exponering på grund av att en viss skillnad tillåts mellan originalpreparatet och generiskt läkemedel. Denna skillnad i exponering skulle kunna resultera i ett anfall med de allvarliga konsekvenser (körkortsindragning, allvarligt trauma) som ett anfall kan föra med sig.

Att byta produkt ”under kontrollerade former” kan knappast reducera risken för eventuella skillnader i exponering mellan olika produkter.

Läkemedelsverket har förtydligat sitt yttrande och anfört följande.

Godkännande av ett generika bygger på att s.k. bioekvivalens visas med en redan godkänd produkt. Bioekvivalens anses visad då skillnaden i medelvärde av en farmakokinetisk variabel som AUC och C_{max} inte skiljer mer än att den, med viss sannolikhet, är mindre än uppställda acceptansgränser. Det är viktigt att förstå att det som testas är skillnader på gruppnivå.

Under många år pågick en diskussion, inte minst i USA, om det är möjligt att testa om två produkter är utbytbara. Ursprunget till diskussionen var att ”mannen på gatan” uppfattade att definitionen på ett generikum var att det ”inte spelar någon roll för mig vilken produkt jag tar”. Till slut landade dock den diskussionen i att det inte går att på ett rimligt sätt testa utbytbarhet på individnivå.

Denna diskrepans mellan kraven för ett godkännande (bioekvivalens på gruppnivå) och viljan att av ekonomiska skäl ha ett utbytbarhetssystem (på individnivå) styr Läkemedelsverkets hantering av dessa frågor. För de allra flesta läkemedel är terapeutiskt index så brett att vi bedömer att utbyte kan ske med bibehållen effekt och säkerhet även om det skulle finnas ett litet samspel mellan enskild patient och produkt. För de (relativt få) läkemedel som har ett snävt index gör dock Läkemedelsverket bedömningen att det kan finnas en oacceptabel risk för samspel med kliniska konsekvenser för den enskilda individen i form av såväl annan biverkningsprofil som terapivikt.

Det är därför bl.a. produkter som innehåller en rad substanser mot epilepsi inte klassas som utbytbara. Denna bedömning gäller inte automatiskt för alla antiepileptiska substanser utan föregås av en substansspecifik prövning; ofta med stöd ifrån extern expertis.

Av ovan framgår att det inte går att studera utbytbarhet på ett bra sätt på individnivå. Således finner Läkemedelsverket inte litteraturen inom området speciellt övertygande – det är studiedata på gruppnivå med för frågeställningen mycket begränsad omfattning och ger således inte mer än bioekvivalensstudier. Att i en klinisk studie karakterisera patienter med oacceptabel risk ter sig nästan omöjligt. Således saknas data för att möjliggöra en generaliserbar nytta/risk-värdering av utbytbarhet, såväl i allmänhet som under ”kontrollerade former”, för läkemedel med snävt terapeutiskt index.

Sammanfattningsvis anser Läkemedelsverket därför att vissa substanser inte bör ingå i utbytbarhetssystemet. Därmed säkerställs behandlingen av enskilda patienter och det leder också till att förtroendet för systemet i sin helhet upprätthålls.

Om vissa produkter inte längre subventioneras kommer detta leda till byte mellan produkter. Även om förskrivare uppmanas till ökad uppföljning av patienten under en övergång menar Läkemedelsverket att det inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med dessa byten.

TLV har haft överläggning med företaget.

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: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, vice förbundsordföranden David Magnusson, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, docenten Susanna Wallerstedt, professorn Per Carlsson och t.f. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit Magnus Köping-Höggård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och juristen Malin Blixt.

Catarina Andersson Forsman

Magnus Köping-Höggård