

SÖKANDE

2Care4 Generics Aps
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V Danmark

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 25 mars 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dinetrel	Kapsel, hård	100 mg	Blister, 56 kapslar	115044	510,00	566,45

ANSÖKAN

2Care4 Generics Aps (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Läkemedel med amantadin, den aktiva substansen i Dinetrel, har tidigare förskrivits på licens varför Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beviljat tillfällig subvention för Dinetrel under utredningen av företagets subventionsansökan.

UTREDNING I ÄRENDET

Dinetrel är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom som är en kronisk och progredierande sjukdom med gradvis tilltagande motoriska symtom som kan medföra nedsatt funktionsförmåga. Det mest effektiva läkemedlet för behandling av Parkinsons sjukdom är levodopa. En majoritet av patienter som behandlas med levodopa utvecklar med tiden ofrivilliga och okontrollerade rörelser, så kallade levodopainducerade dyskinesier. Patienter med levodopainducerade dyskinesier har vanligtvis passerat den inledande, ofta relativt sett komplikationsfria fasen av Parkinsons sjukdom och har en svårare symtombild. Patienterna har förutom motoriska komplikationer ofta kognitiva problem som hjärntrötthet, nedsatt psykisk uthållighet, arbetsminne, tankeförmåga och planeringsförmåga.

Dinetrel innehåller den aktiva substansen amantadin och godkändes via en decentraliserad procedur 2019. Antalet patienter som hämtat ut amantadin på licens har före godkännandet legat mellan cirka 800 och 1200 patienter årligen sedan 2006 enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister. Den rekommenderade doseringen är enligt produktresumén 200 mg men i vissa fall kan upp till 400 mg per dag användas beroende på sjukdomsbild.

Företaget har uppgett att underlag för läkemedlets effekt på generella symtom av Parkinsons sjukdom saknas. Företaget anger att Dinetrel primärt används för levodopainducerade dyskinesier vilket är okontrollerade, ofrivilliga rörelser eller muskellåsningar som uppstår på grund av långvarig behandling med läkemedlet levodopa, vilket är den vanligaste behandlingen mot Parkinsons sjukdom. Företagets uppgift om Dinetrels huvudsakliga användningsområde stöds av aktuella behandlingsrekommendationer och ett expertutlåtande inhämtat av TLV i samband med utredning av en tidigare subventionsansökan för Dinetrel (dnr 1106/2021) där experten menade att Dinetrel endast är lämpligt vid besvärande dyskinesier. Vanliga listade biverkningar inkluderar psykiska störningar som hallucinationer, depression och förvirring, inverkan på centrala nervsystemet som letargi och koncentrationssvårigheter, hjärtsymtom som hjärtklappning och blodtrycksfall, gastrointestinala symtom som anorexi, illamående och kräkningar.

Enligt behandlingsrekommendationer från föreningen SWEMODIS (*Swedish Movement Disorder Society*) ska levodopainducerade dyskinesier vid symtomdebut i första hand motverkas genom dosjustering av levodopa. Först när dosen inte kan sänkas mer rekommenderas amantadin (Dinetrel). Patienter med svårbehandlade motoriska symtom rekommenderas så kallad avancerad behandling som apomorfinpenna, duodopapump eller djupelektrostimulering, vilka utgör nästa steg i behandlingstrappan. Behandling med apomorfin och läkemedlet Duodopa rekommenderas när orala parkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.

3991/2021

Företaget har kommit in med flera enskilda kliniska studier samt en metaanalys av sammanställd litteratur som visar att amantadinbehandling ger bättre effekt än placebo avseende dyskinesiers duration och intensitet.

Företaget menar att "ingen behandling" är relevant jämförelsealternativ till Dinetrel. Detta eftersom Dinetrel är den enda farmakologiska behandlingen mot levodopainducerade dyskinesier innan mer avancerade och kostsamma behandlingar som Duodopa och djupelektrostimulering sätts in.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk kostnadsnyttoanalys där behandling med Dinetrel jämförs mot ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering för patienter inom indikationen Parkinsons sjukdom. Tidshorisonten i analysen är ett års behandling. Företaget antar att Dinetrels minskning av dyskinesiernas duration och intensitet ger en nyttovinster i form av ökad hälsorelaterad livskvalitet.

Företaget antar att Dinetrel doseras enligt rekommenderad dosering vilket motsvarar 200 mg dagligen i analysen. Ansökt pris för Dinetrel är 566,45 kronor (AUP) för en förpackning om 560 mg (56 tabletter). Ansökt pris per rekommenderad daglig dos om 200 mg motsvarar 20,23 kronor AUP. Företaget antar att den genomsnittliga doseringen och därmed läkemedelskostnaden är densamma under hela analysen.

Företaget har presenterat två grundscenarion. Det första scenariot resulterar i en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) motsvarande cirka 141 000 kronor och det andra resulterar i en kostnad per vunnet QALY motsvarande cirka 563 000 kronor. Scenarierna skiljer sig åt avseende uppskattning av hur dyskinesier påverkar patienternas hälsorelaterade livskvalitet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 till förmånslagen 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

3991/2021

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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Parkinsons sjukdom är ett obotligt, kroniskt och progredierande tillstånd. Patienter med levodopainducerade dyskinesier har kommit in i sjukdomens svårare faser, vilket innebär en stor inverkan på patienternas hälsorelaterade livskvalitet. Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier bedöms ha hög svårighetsgrad på gruppnivå.

TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering är relevant jämförelsealternativ till Dinetrel. Detta eftersom behandling med amantadin om möjligt bör föregås av sänkning av ordinarie medicinering som kan ha orsakat dyskinesierna samt att avancerade behandlingsalternativ som Duodopa i de flesta fall bedöms komma efter amantadin i behandlingstrappan baserat på relevanta behandlingsrekommendationer och yttrande från TLV:s tidigare anlitade expert (dnr 1106/2021).

TLV konstaterar att amantadin i kliniska studier har visats ha bättre effekt än placebo avseende minskning av levodopainducerade dyskinesiernas intensitet och duration. Amantadin bedöms ha bättre effekt än inget tillägg till övrig parkinsonmedicinering avseende duration och intensitet hos levodopainducerade dyskinesier. Företagets skattning av amantadins relativa effekt jämfört med ingen tilläggsbehandling bedöms vara förenad med stor osäkerhet.

TLV anser att företagets härledning av nyttan i kostnadsnyttoanalysen är behäftad med höga osäkerheter. Trots de höga osäkerheterna i härledningen bedömer TLV att den uppskattade nyttan är rimlig. TLV har kompletterat den uppskattade nyttan med känslighetsanalyser för att belysa osäkerheterna.

TLV bedömer att 200 mg Dinetrel per dygn kan utgöra ett rimligt genomsnitt för dosering. TLV bedömer att genomsnittet ska kompletteras med en känslighetsanalys där kostnaden genom doseringen varierar till 240 mg (+ 20 procent) per dygn och en konservativ multipel känslighetsanalys då genomsnittet varierar till 260 mg (+ 30 procent) per dygn.

I TLV:s grundscenario vinner patienterna som behandlas med Dinetrel cirka 0,013 QALYs jämfört med de som behandlas med ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Dinetrel jämfört med ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering är cirka 563 000 kronor. Samtliga känslighetsanalysernas resultat visar att kostnaden för Dinetrel är rimlig. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

Dinetrel är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom. Företaget har endast kommit in med underlag avseende patienter som har levodopainducerade dyskinesier. Risken för användning utanför den utredda patientgruppen bedöms vara låg eftersom ingen effekt har påvisats på andra sjukdomsbesvär än dyskinesier och behandling med Dinetrel innebär hög risk för kännbara biverkningar. TLV bedömer därför att det saknas skäl att begränsa subventionen.

3991/2021

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Dinetrel är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och avdelningschefen Magnus Thyberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Andreas Böhlin. I den slutliga handläggningen har även den samordnaren Martin Moberg och juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Andreas Böhlin

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.