

SÖKANDE

 NeoPharma Production AB
 Ulf Rosén
 Box 22
 751 03 UPPSALA

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) beslutar att Duodopa enteral gel från och med den 23 januari 2004 skall ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsning. Nämnden fastställer pris enligt följande.

| Namn | Styrka | Förpackning | AIP | AUP |
|---------|------------|-------------|-----------|-----------|
| Duodopa | 20 mg+5 mg | 7x100 ml | 6 910 SEK | 7 111 SEK |

Begränsningar

Duodopa ingår i läkemedelsförmånerna under tiden den 23 januari 2004-31 januari 2005.

ANSÖKAN

NeoPharma Production AB har ansökt om att Duodopa enteral gel 100 ml, sju kassetter, skall ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

BAKGRUND

Duodopa är ett läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer. Duodopa fick status som sälläkemedel eller Orphan Drug av EMEA i maj 2001.

Nydiagnostiserade patienter med Parkinsons sjukdom behandlas vanligtvis med tabletter av levodopa och karbidopa. Denna behandling har använts som standardbehandling i över 30 år och båda substanserna är väl kända. Den kliniska säkerheten, toleransen och toxikologin är väl dokumenterade. När patienten kommer in i komplikationsfasen med svåra motoriska svängningar eller dyskinesi (onormal rörlighet) kombineras behandlingen med andra Parkinsonpreparat som COMT, dopaminreceptoragonister, antikolinergika och amantadin.

Efter insatt läkemedelsbehandling upplevs en period med symtomlindring. Med tiden förvärras emellertid patientens symtom. Läkemedelsdoserna måste ökas, vilket medför fler biverkningar. En sådan biverkan är hyperkinesi (överrörlighet) som i regel tilltar med åren. Det är också vanligt att patienten får stora fluktuationer i symtomlindringen på grund av dosglapp, eftersom läkemedlets effekt inte räcker till dess nästa dos kan administreras. ”On-off-symtom”, d.v.s. snabba växlingar mellan hypo (förlångsammade rörelser)- och hyperkinesi, tillkommer ofta i detta senare skede. Dessa symtom är till en början förutsägbara utifrån koncentrationerna av levodopa i blodet för att senare bli helt oförutsägbara.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Omfattande klinisk erfarenhet och medicinsk litteratur om levodopabehandlad Parkinsons sjukdom visar att svängningarna mellan orörlighet eller långsamma rörelser och onormal rörlighet i hög grad är relaterade till plasmakoncentrationerna av levodopa (dosberoende motoriska fluktuationer med eller utan onormal rörlighet). Svängningarna följer tätt det maximum och minimum i plasmakoncentrationerna som är ett resultat av tablettintag av levodopa. Den dosberoende motoriska fluktuationen och onormala rörligheten kan undvikas genom att hålla plasmakoncentrationerna på en individualiserad och konstant nivå. Intravenös administrering av levodopa/karbidopa har prövats och visat sig effektiv.

Duodopa för infusion direkt in i tunntarmen, är en vattenbaserad gelsuspension som innehåller 20 mg/ml levodopa och 5 mg/ml karbidopa som aktiva substanser. En kassett om 100 ml innehåller 2 g levodopa och 0,5 g karbidopa. Förhållandet levodopa/karbidopa, 4 till 1, är det samma som i tabletterna. Tillförseln sker via en sond som lagts in i tunntarmen med s.k. PEG-kirurgi (perkutan endoskopisk gastrostomi). Infusionen sker med hjälp av en bärbar infusionspump speciellt utvecklad för detta ändamål. Pumpen inklusive kassett väger omkring 500 g och en kassett täcker det dagliga behovet av upp till 2 g levodopa.

Duodopabehandlingen har utvecklats som en andrahandsterapi för att behandla de motoriska fluktuationer som beror på variationerna i plasmakoncentrationen av levodopa och som inte anses vara en del av sjukdomen som sådan, utan resultatet av tablettbehandling med levodopa. Konceptet är att förse patienter med svår Parkinsons sjukdom med en ny beredningsform av baskombinationen levodopa/karbidopa som ger en kontinuerlig snarare än regelbundet återkommande stimulering av de dopaminerga receptorerna i hjärnan. Levodopa absorberas snabbt och effektivt från tunntarmen.

Duodopa ges vid insättandet som monoterapi. Vid behov kan medicineringen kompletteras med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Doseringen av levodopa måste vara strikt individualiserad eftersom dosbehovet varierar avsevärt. Fördefinierade doser eller doseringsscheman är omöjliga att använda i detta avancerade stadium av sjukdomen. Behandlingen med Duodopa kommer att vara starkt knuten till specialistsjukvård. Företaget räknar med att totalt ungefär tio kliniker i Sverige kommer att kunna ge behandlingen till mellan 200 och 300 aktuella patienter.

Det har gjorts ett antal kliniska studier över behandlingen med Duodopa. Studierna har gjorts i så relevant patientpopulation som möjligt. I studierna har deltagit patienter av båda könen och i lämplig åldersfördelning som har avancerad, idiopatisk (sjukdomen har uppkommit av sig själv) Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer, inkluderande motoriska växlingar och onormala rörelser, har deltagit i studierna. Det primära målet med dessa studier har varit att jämföra farmakokinetiska variationer vid administrering direkt in i tunntarmen av levodopa/karbidopa med intag av tabletter. De flesta studier omfattar få patienter och har pågått under en kort tid, men sammanfattningsvis kan sägas att de flesta patienter svarade bra på Duodopa och deras tillstånd förbättrades. Biverkningarna var vanligtvis de som levodopa/karbidopa ger, vare sig det ges som tabletter eller direkt in i tunntarmen och ingen oväntad biverkning kunde relateras till Duodopa. Det har uppstått komplikationer relaterade till PEG-kirurgin vid insättandet av pumpen men dessa tycks inte vara allvarliga. Tekniska problem med pumpen har inträffat hos flera patienter under det första året av behandlingen.

Företaget har genomfört en jämförande studie av infusion med Duodopa som monoterapi och kombinationsbehandling till patienter med svår Parkinsons sjukdom som trots medicinering lider av motoriska störningar. Jämförelsealternativet har varit oral eller subkutan administration av en eller flera antiparkinsonmediciner med dosering optimerad för patienten. Det primära effektmåttet var videoinspelningar av patienterna, utförandes bestämda rörelseövningar, tagna varje halvtimme under två olika testdagar. Dessa inspelningar utvärderades sedan separat av två oberoende neurologer. Dessutom förde patienterna en elektronisk dagbok om sitt tillstånd. Analysen av videoinspelningarna ger en effekt som är statistiskt signifikant. Även andra effektmått ger en statistiskt signifikant skillnad mellan Duodopa och komparatorn. I många fall är skillnaden dock liten. Störst effekt fås på mått som mäter patientens rörlighet och möjligheter att fungera i vardagen samt på den upplevda livskvaliteten. Dessa tydliga effekter återfinns i samtliga mätmetoder som använts.

Parkinsons sjukdom är en sjukdom som är kostsam för både individen och samhället. De direkta sjukvårdskostnaderna är höga och många patienter behöver dessutom antingen hjälp i hemmet eller mer kontinuerlig vård. Sjukskrivning och sjukpension medför också höga kostnader. Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har i en rapport undersökt de samhällsekonomiska kostnaderna av Parkinsons sjukdom. Den samhällsekonomiska kostnaden per patient och år kan, beroende på sjukdomens svårighetsgrad, vara från 50 000

kronor per år upp till närmare 200 000 kronor (mätt i 2000 års priser). I dessa uppskattningar ingår dock inte kostnader för anhörigas arbete, vilka kan vara betydande.

Företaget har visat att det finns hälsovinster vid behandling med Duodopa, men har inte presenterat någon uppskattning av kostnader och andra vinster, vilket gör att det saknas en värdering av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) att ta ställning till. Företaget avser dock att göra en sådan utredning under det kommande halvåret.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Doudopa inte skall omfattas av läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Gruppen är i grunden positiva till läkemedlet som skulle kunna vara ett tillskott för svårt sjuka patienter.

Gruppen har granskat den dokumentation som ligger till grund för ansökan och finner det svårt att dra några slutsatser. För att kunna värdera en plats i läkemedelsförmånen krävs:

- Information om patientgruppens storlek
- En uppskattning av läkemedlets kostnadseffektivitet.
- En beskrivning av behandlingsalternativ och deras kostnader och effekter.

För en Orphan Drug måste man godta lägre standard på dokumentationen men i detta fall saknas möjlighet att göra några värderingar.

Gruppen tror att läkemedlet kan vara ett tillskott i behandlingen av svår Parkinsons sjukdom, men till dess att bättre dokumentation kan presenteras bör läkemedlet hanteras på det mer restriktiva sätt som rekvisitionshantering innebär.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna 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 väsentligen mer ändamålsenliga.

Duodopa är ett säräkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som säräkemedel skall det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU skall vara drabbade vid ansökningsstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns skall läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

Läkemedelsförmånsnämnden har att bedöma om ett läkemedel är kostnadseffektivt och det ankommer på sökande företag att visa detta.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att Parkinsons sjukdom är kostsam både för individen och samhället, med höga direkta sjukvårdskostnader, kostnader för hjälp i hemmet eller mer kontinuerlig vård, samt kostnader för sjukskrivning och sjukpension. Duodopa, som via en pump införs direkt i tunntarmen, dämpar motoriska fluktuationer och onormalt rörelsemönster för svårt sjuka patienter.

Av utredningen framgår att Duodopa har effekt på de mått som mäter patientens rörelser och möjligheter att fungera i vardagen samt på den upplevda livskvaliteten. Dessa tydliga effekter återfinns i samtliga mätmetoder som använts. Vidare är behandlingen med Duodopa starkt knuten till specialistsjukvård, bl.a. eftersom behandlingen kräver att en pump opereras in genom PEG-kirurgi. Företaget räknar med att totalt ungefär tio kliniker i Sverige kommer att bli aktuella för att ge behandlingen och antalet patienter kommer att bli 200-300.

Det pris som begärs är högre än för traditionell behandling med levodopa och karbidopa. LFN har dock ansett att de speciella omständigheter och de humanitära skäl som kommer till uttryck i Europaparlamentets och Rådets förordning om sär läkemedel bör vägas in i beslutet. Vid en sådan samlad bedömning talar utredningen för att förutsättningarna enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Duodopa skall få ingå i läkemedelsförmånerna till det angivna priset.

Företaget har visat att det finns hälsovinster vid behandling med Duodopa, men har inte presenterat någon uppskattning av kostnader och andra vinster, vilket gör att det saknas en värdering av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) att ta ställning till. Det är på grund av detta angeläget med ytterligare kunskap om nyttan av behandlingen med Duodopa. Det finns därför anledning att tidsbegränsa ett beslut om subvention. En tidsbegränsning skapar utrymme för att uppnå en bättre kunskap om hälsoekonomin som möjliggör en värdering av läkemedlet exempelvis genom att beräkna kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Företaget avser att göra en hälsoekonomisk utredning under det kommande halvåret. Nämnden anser därför att en tidsrymd av ett år bör räcka för att få tillgång till sådan kunskap som behövs för att göra en säkrare bedömning. Sådan kunskap kan då läggas till grund för en ny ansökan om subvention.

Med nu angivna utgångspunkter kommer Läkemedelsförmånsnämnden fram till att Duodopa skall få ingå i läkemedelsförmånerna under ett år till det ansökta priset.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till Länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden 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 Länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Olof Edhag, filosofie licentiat Ulf Persson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen och utbildningssekreterare Vilhelm Ekensteen. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande