

**Datum**  
2004-06-21

**Vår beteckning**  
455/2004

**SÖKANDE**

Janssen Cilag AB  
Kontaktperson: Roland Parneving  
Box 7073  
192 07 SOLLENTUNA

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

**BESLUT**

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att Reminyl depotkapslar 8 mg, 16 mg och 24 mg skall ingå i läkemedelsförhållningarna från och med den 22 juni 2004 och fastställer pris enligt följande:

Namn	Styrka	Antal	Varunummer	AIP	AUP
Reminyl,Depotkapsel	8 mg	28 st	017773	853,72	930,50
Reminyl,Depotkapsel	16 mg	28 st	017762	853,72	930,50
Reminyl,Depotkapsel	16 mg	84 st	017763	2561,16	2689,00
Reminyl,Depotkapsel	24 mg	28 st	017787	853,72	930,50
Reminyl,Depotkapsel	24 mg	84 st	017809	2561,16	2689,00
Reminyl,Depotkapsel	16 mg	300 st	017769	9147,00	9348,00
Reminyl,Depotkapsel	24 mg	300 st	017817	9147,00	9348,00

## ANSÖKAN

Janssen Cilag AB (företaget) har ansökt om subvention och att pris fastställs för Reminyl depotkapslar 8 mg, 16 mg och 24 mg. Företaget begär samma pris för samtliga styrkor och förpackningar ("flat price").

## UTREDNINGEN I ÄRENDET

Uppskattningsvis räknar man med att mellan 150 000 och 200 000 personer i Sverige lider av demens. Den vanligaste demenssjukdomen är Alzheimers sjukdom, som ensam eller i kombination med andra sjukdomar svarar för ca 70 procent av alla demenser. Sjukdomen debuterar smygande. Den ökar med åldern, från en procent vid 60 års ålder till 32 procent vid 85 års ålder. Debutsymtomen kan variera men oftast börjar sjukdomen med minnessvårigheter. Senare tillkommer språksvårigheter, bristande orienteringsförmåga, svårigheter att utföra olika saker, motoriska symtom och andra symtom från generell hjärnskada.

Sedan några år tillbaka har symtomatisk behandling med acetylkolinesterashämmare använts för mild till medelsvår Alzheimers sjukdom. Denna behandling syftar till att kompensera acetylkolinbristen i hjärnan genom blockering av enzymet acetylkolinesteras. Behandlingen påverkar de intellektuella symtomen, men har inte någon effekt på grundsjukdomen i sig. Läkemedelsstudier visar effekt hos ca 25-40 procent av patienterna beroende på mätmetod men placeboeffekten är betydande. Kliniska observationer tyder på effekt och förbättrad livskvalitet under en tid. Även en liten positiv effekt kan hos vissa patienter vara av stort värde. Behandlingsförsök skall inte inledas innan patienten varit föremål för en fullständig utredning som och det har konstaterats att patienten har Alzheimers sjukdom av lätt till måttlig grad.

Reminyl är den tredje kolinesterashämmaren för symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom. De läkemedel som används idag är Aricept (donepezil), Exelon (rivastigmin) och Reminyl (galantamin). Reminyl är en selektiv, kompetitiv och reversibel hämmare av acetylkolinesteras med indikationen symtomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimerstyp. Diagnosen skall ställas av en erfaren läkare i enlighet med aktuella riktlinjer. Behandling med Reminyl skall ske under överinseende av läkare och skall endast påbörjas om en anhörig eller vårdare finns tillgänglig som regelbundet kan övervaka patientens läkemedelsintag. Behandlingen kan fortgå så länge den har en gynnsam effekt på patienten. Den kliniska nyttan av Reminyl skall därför utvärderas regelbundet. Utsättande bör övervägas när belägg för en terapeutisk effekt inte längre föreligger. Tiden för en gynnsam effekt av behandlingen varierar men ligger vanligtvis på ungefär ett år.

Effekten av Reminyl har visats med skattningsskalor som mäter sjukdomens huvudsakliga symtomkomplex samt med en global skala.

- Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog/11) används för värdering av effekten på kognitiv förmåga t.ex orientering, minne, benämningsförmåga och uppmärksamhet. Poängen på skalan kan variera från 0 till 70. En ökning innebär en försämrad funktion. Patienter med Alzheimers ökar i genomsnitt 6-10 poäng per år.

- Mini Mental Status Examination (MMSE) är ett annat test för den kognitiva funktionen. NICE har utarbetat rekommendationer som säger att Alzheimer skall behandlas hos patienter vars MMSE poäng är högre än 12. Denna gränd valdes på grund av kostnadseffektivitet snarare än av effekt. MMSE försämras vanligtvis 0-1 poäng/år hos icke-dementa och 2-3 poäng/år hos dementa.
- Disability Assessment in Dementia (DAD) används för värdering av Activities of Daily Living (ADL) mätningar av basala och mer målinriktade aktiviteter.
- Alzheimer's Disease Co-operative Study, Activities of Daily Living Inventory (ADCS/ADL)
- Neuropsychiatric Inventory (NPI) är en skala som mäter beteendestörningar.
- Bristol Activities of Daily Living Scale (BrADL) mäter den funktionella förmågan och bygger på den anhöriges bedömning av det dagliga livet.
- Clinician's Interview Basic Impression of Change Plus Version (CIBIC-plus) är en global bedömning av en oberoende läkare som baseras på klinisk intervju med patienter och anhörig eller vårdare.

Vid registreringen av Reminyltabletter år 2000 fanns endast jämförande studier mot placebo. Läkemedelsverket har i sin monografi angett att jämförande studier med andra läkemedel saknades men det föreföll som om medlet inte effektmässigt nämnvärt skiljde sig från tidigare godkända preparat. Inte heller framkom någon uppenbar skillnad med avseende på biverkningar jämfört med preparaten Aricept och Exelon.

Företaget har efter registreringen utfört en jämförande studie mellan Reminyl och Aricept som publicerats i *Drugs Aging* 2003;20 (10) 777-789. Denna studie hade som syfte att jämföra de båda preparaten vad gäller effekt och säkerhet under 52 veckor. Båda preparaten doserades enligt den i SPC:n godkända doseringen. Det primära syftet med denna pilotstudie var att bedöma effekten av Reminyl och Aricept när det gällde den funktionella förmågan enligt BrADL. Sekundära syftet var fyra andra bedömningar. Den kognitiva förmågan bedömdes enligt MMSE och ADAS-cog/11. Beteendet mättes enligt NPI. Anhörigas insatts mättes enligt Screen for Caregiver Burden.

Den primära syftet, mätningen av den funktionella förmågan, var lika för de båda behandlingarna. Ingen statistisk skillnad fanns, varken i hela gruppen eller bland dem som låg på MMSE poäng mellan 12-18. De sekundära målen, den kognitiva förmågan, MMSE och ADAS-cog/11 visade en skillnad till fördel för Reminyl, men endast skillnaden i ADAS-cog/11 var statistiskt signifikant när MMSE var över 12. Beteende enligt NPI visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna. På samtliga parametrar bedömdes hela gruppen och patienter med MMSE över 12 separat.

Båda behandlingarna tolererades väl. De flesta biverkningarna var övergående milda till måttliga och överensstämde med tidigare kliniska prövningar. Fler anhöriga i Reminylgruppen tyckte att deras insats vid vården av deras anhöriga var densamma eller förbättrad.

Reminyl utvecklades ursprungligen som tabletter, s.k. immediate-release form i styrkorna 4 mg, 8 mg och 12 mg samt en lösning. Samtliga har doseringen två gånger per dag och skall helst tas tillsammans med morgon- och kvällsmål för att minimera biverkningarna. För att förenkla användningen och förbättra toleransen av Reminyl initierades utvecklingen av en depotkapsel med doseringen en gång per dag s.k. controlled-release form. Depotkapseln

bygger på den s.k. OROS-tekniken. De båda beredningsformerna, tabletter och kapslar, är likvärdiga vad gäller effekt och biverkningar. Depotkapseln är bioekvivalent med tablett med avseende på AUC ("ytan under kurvan") som är en plasmakoncentration - tidskurva. Kapslarna finns tillgängliga i styrkorna 8 mg, avsedd som startdos och för intitrering, samt styrkorna 16 mg och 24 mg som underhållsdoser. Många patienter beräknas även kunna komma att klara sig på 8 mg som underhållsdos.

Det pivotala fas 3 programmet består av en klinisk studie, GAL-INT-10. Denna studie som pågick i 26 veckor är en randomiserad, dubbel blind, placebokontrollerad studie med 925 patienter med mild till måttlig Alzheimer. Grupperna behandlades med Reminyl depotkapslar, Reminyl tabletter och placebo.

För kognitiva förmågan (ADAS-cog/11) var skillnaden från placebo signifikant både vad gäller tabletter och depotkapslar medan det när det gällde den globala funktionen (CIBIC-plus) endast observerades numeriska skillnader till Reminylbehandlingens fördel jämfört med placebo. När det gällde beteendestörningar (NPI) var resultaten för både tabletter och kapslar numeriskt bättre men ingen signifikant skillnad jämfört med placebo.

Biverkningsprofilen för kapslarna och tabletterna var liknande. De flesta av biverkningarna uppträdde under titreringsfasen. Vissa av biverkningarna kan hänföras till Reminyls kolinerga egenskaper eller kan i vissa fall vara en utveckling eller ett förvärrande av äldre patienters underliggande sjukdomsprocess. Den presenterade dokumentationen visar på ett kontrollerat frisättande av den nya beredningsformen, Reminyl depotkapsel.

Företaget har inte lämnat in något hälsoekonomiskt underlag. Det pris som företaget begär kommer sammantaget att öka kostnaden för behandlingen med Reminyl. Kostnaden för Reminyl depåkapslar är emellertid detsamma som för Aricept tabletter med samma dosering, en tablett om dagen.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, som yttrat sig i ärendet, förordar att Reminyl depotkapslar skall omfattas av läkemedelsförmånerna. Gruppen framhåller att den nya beredningsformen medför en enklare dosering vilket innebär en viss innovationshöjning. Gruppen uppger också att den har svårt att finna skäl för ett lägre pris än för övriga produkter och har heller inga invändningar mot "flat pricing" av produkten.

## **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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Vid medicinering av Alzheimerpatienter skall en anhörig eller vårdare finnas tillgänglig som regelbundet kan övervaka patientens läkemedelsintag. Insatserna vid medicineringen kommer därför att underlättas med den enklare doseringen. Företaget har visserligen inte presenterat något hälsoekonomiskt utredning i sin ansökan om att den nya beredningsformen skall få ingå i förmånerna men Läkemedelsförmånsnämnden kan konstatera att kostnaden för behandlingen med Reminyl kapslar blir densamma som med Aricept. Eftersom det inte föreligger några nämnvärda skillnader i effekterna av de två preparaten och kostnaderna är de samma saknas det anledning att kräva ett hälsoekonomiskt underlag i detta fall.

Sammantaget anser Läkemedelsförmånsnämnden att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Reminyl depokapslar skall därför ingå i läkemedelsförmånerna till de priser som företaget begär.

## 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.

I detta beslut har deltagit f.d. generaldirektör Axel Edling ordförande, fil.dr Ulf Persson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. stadsrådet Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin.

Axel Edling

Kerstin Ranning Westin