



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (5)

Datum
2006-11-27

Vår beteckning
814/2006

Boehringer Ingelheim AB
Box 47608
117 94 Stockholm

SAKEN

Fråga om läkemedelsförmåner med anledning av ny godkänd indikation för Sifrol; initiativärende.

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att inte vidta någon annan åtgärd än att meddela Boehringer Ingelheim AB följande villkor för att läkemedlet Sifrol fortsättningsvis ska omfattas av läkemedelsförmånerna:

Villkor

Boeringer Ingelheim AB ska senast den 28 februari 2010 till Läkemedelsförmånsnämnden ge in den studie som de enligt villkor vid godkännandet av en ny indikation ålagts att göra jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys.

BAKGRUND

Sifrol har nyligen fått indikationen ”för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS) i dosering upp till 0,54 mg bas (0,75 mg salt)” godkänd som ett tillägg till sin redan tidigare godkända Parkinsonindikation. Läkemedelsförmånsnämnden har gjort bedömningen att detta kommer att innebära att Sifrol delvis kommer att användas på ett annorlunda sätt än vad som gällde tidigare. De relevanta jämförelserna är andra än de som är intressanta vid den tidigare indikationen för Sifrol. Det saknades underlag om användandet av Sifrol, vid den indikation som EU-kommissionen nu godkänt, är kostnadseffektivt.

Med anledning av detta har Läkemedelsförmånsnämnden därför beslutat att, i avvaktan på genomgången av läkemedel mot Parkinsons sjukdom, pröva frågan om behandling enligt tilläggsindikationen ska omfattas av läkemedelsförmånerna. Företaget uppmanades att inkomma med underlag som belyser Sifrols effekt och kostnadseffektivitet vid den nya tilläggsindikationen.

UTREDNING I ÄRENDET

Sifrol innehåller den verksamma substansen pramipexol som tillhör gruppen dopaminerga läkemedel. Sifrol är sedan tidigare godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom, och numera även för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS) i dosering upp till 0,54 mg bas (0,75 mg salt).

RLS beskrivs ofta som en krypande obehagskänsla djupt i båda benen vid stillasittande eller liggande. Besvären kan vara av allt ifrån mild till outhärdlig intensitet, ökar i regel mot kvällen och tvingar patienten att röra sig för att minska obehagen. Nattsömn blir ofta störd, och detta i sin tur kan påverka livskvaliteten.

Det finns en primär form, med okänd orsak men med stark ärftlighet, och en sekundär form som en följd av andra sjukdomar och tillstånd. Vid sekundärt RLS behandlas i första hand den bakomliggande orsaken.

Företaget har i kliniska studier jämfört Sifrols effekt med ingen behandling (placebo). Eftersom det inte har funnits något annat preparat med denna indikation godkänd och det även saknades etablerade nationella och internationella behandlingsriktlinjer för RLS var detta en relevant jämförelse. Nyligen fick ett annat preparat samma indikation godkänd som Sifrol. Företaget har gjort indirekta jämförelser med detta preparat.

Effekten av Sifrol utvärderades i fyra placebo-kontrollerade kliniska studier med ca 1000 patienter med måttlig till mycket svår idiopatisk RLS. Effekten visades i kontrollerade prövningar hos patienter som behandlats upp till 12 veckor. Effekt vid underhållsbehandling har inte studerats tillräckligt.

Effekten mättes med hjälp av skattningsskalor. För att kunna dokumentera svårighetsgraden av RLS har den internationella expertgruppen för RLS utvecklat en skattningsskala, IRLS,

International Restless Legs Study Group Rating Scale. Skattningsskalan består av tio frågor, det finns fem svarsalternativ motsvarande en siffra mellan 0 och 4; ju högre siffra, desto svårare är symtomen. För läkarens helhetsskattning av svårighetsgraden av patientens aktuella sjukdomstillstånd användes den globala skattningsskalan CGI-I, Clinical Global Impression – Improvement scale, den används för skattning av förändring, och omfattar 7 verbalt definierade skalsteg, från mycket stor förbättring (1 poäng), stor förbättring (2 poäng) osv upp till 7 poäng, vilket betyder mycket stor försämring.

De primära effektparametrarna var genomsnittlig förändring från utgångsvärdet på IRLS och CGI-I. För båda dessa primära effektparametrar observerades en statistiskt signifikant skillnad för Sifrol-doserna 0,25 mg, 0,5 mg och 0,75 mg jämfört med placebo. Efter 12 veckors behandling förbättrades IRLS från utgångsvärdet 23,5 till 14,1 poäng för placebo och från 23,4 till 9,4 poäng med Sifrol (sammantaget för samtliga studerade doser). Den justerade genomsnittliga skillnaden var -4,3 poäng. CGI-I-svaret (förbättring, mycket god förbättring) var 51,2 % resp. 72,0 % för placebo och Sifrol. Effekt observerades efter första veckans behandling med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag.

Företaget har undersökt effekten av behandling med Sifrol, under 3 veckor, på periodiska benrörelser under sömn, och man såg en signifikant reduktion i dessa mellan Sifrol och placebo.

”Rekyl” (försämring av symtom efter abrupt utsättning av behandlingen) kan inte uteslutas med Sifrol. Rapporter i litteraturen tyder på att behandling av RLS med dopaminerga läkemedel kan leda till en förstärkning av symtomen. Förstärkningen innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra extremiteter. De kontrollerade prövningarna med Sifrol till patienter med RLS var i allmänhet inte tillräckligt långvariga för att adekvat visa förstärkningseffekten. Frekvensen av förstärkning efter längre tids användning av Sifrol och de lämpliga åtgärderna vid dessa händelser har inte utvärderats i kontrollerade kliniska prövningar.

Eftersom effekten av Sifrol vid långtidsbehandling av RLS inte har undersökts tillräckligt, bör patientens effekt av behandlingen utvärderas efter 3 månaders behandling och behovet av fortsatt behandling bör övervägas.

Data är otillräckliga för att adekvat visa långtidseffekten av Sifrol vid RLS. Enligt villkor vid godkännandet har företaget förbundit sig genomföra en långtidsstudie av Sifrol vid RLS.

Läkemedelsförmånsnämnden har varit i kontakt med Läkemedelsverket som säger att det inte finns några direkt jämförande studier mellan Sifrol och ropinirol vid RLS och det går därför inte att avgöra om effekten av den ena är bättre än den andra, och att det sammantaget för närvarande inte finns underlag för att påstå att något av läkemedlen har en gynnsammare biverkningsprofil.

Företaget har redovisat en omfattande hälsoekonomisk analys där Sifrol jämförs med placebo och med ropinirol.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Sifrol ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Landstingets läkemedelsförmånsgrupp ser att det finns behov av läkemedel för behandling av restless legs. Ökad forskning inom området välkomnas eftersom kunskap inom flera viktiga områden för den kliniska användningen av läkemedel på denna indikation saknas.

Sifrol är ett välkänt preparat för behandling av Parkinsons sjukdom. Eftersom detta är en helt ny patientpopulation finns det behov av uppföljning av långtidseffekter och biverkningsmönster för att säkerställa preparatets plats i terapin. I sin beskrivning av preparatets användning vid behandling av restless legs, framställer det marknadsförande företaget preparatet som ett förstahandsmedel. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp ifrågasätter denna plats för Sifrol, då det ännu saknas konsensus för dopaminagonisters plats i behandlingstrappan (se Läkartidningen 2006, nr 4, sid. 207).

Det marknadsförande företaget bör åläggas återhållsamhet vid marknadsföringen av Sifrol för indikationen restless legs, för att säkerställa patientnyttan och den samhällsekonomiska vinsten av preparatet. Enligt specialister inom neurologi, bör endast patienter med svårare symtom behandlas med dopaminagonister.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska 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 väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Sifrol används för att behandla patienter med medelsvåra till svåra besvär av RLS. Denna patientgrupp har tidigare stått utan godkänd behandling. Det rör sig om en substans som är ny för den aktuella behandlingen och långtidsdata är begränsade för denna indikation.

Sifrols kliniska effekt har dokumenterats i studier gjorda mot placebo. Detta har varit en relevant jämförelse eftersom det tidigare inte har funnits något annat preparat med denna indikation godkänd och eftersom det även saknats etablerade nationella och internationella behandlingsriktlinjer för RLS. Numera finns även ett annat preparat som är godkänt för denna indikation. Företaget har gjort indirekta jämförelser med detta.

Vid den bedömning som nu kan göras finner Läkemedelsförmånsnämnden att effekten av Sifrol på RLS är måttlig.

Företaget gör i sin hälsoekonomiska analys gällande att Sifrol är en kostnadsbesparande behandling både jämfört med ingen behandling och jämfört med ropinirol. Läkemedelsförmånsnämnden bedömer dock att osäkerheten i denna slutsats är för stor, främst på grund av att resultatet drivs av antaganden som saknar tillräckliga belägg om antalet besök hos neurolog.

Det mest relevanta jämförelsealternativet är ropinirol och Läkemedelsförmånsnämnden anser att Sifrol sannolikt har samma effekt och biverkningar som ropinirol. Priset är i det närmaste samma för Sifrol och ropinirol. Eftersom osäkerheten kring effekt och biverkningar bara är måttlig bedömer Läkemedelsförmånsnämnden att Sifrol uppfyller kravet på kostnads-effektivitet.

Vid en samlad bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att tillräckligt starka skäl talar för att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Sifrol ska ingå i läkemedelsförmånerna även för den nya indikationen.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar emellertid att data är otillräckliga för att adekvat visa långtidseffekten av Sifrol vid RLS. Företaget ska av samma skäl enligt EMEA studera bland annat effekten vid långtidsanvändning. Samma krav har ställts upp för ropinirol.

Läkemedelsförmånsnämnden saknar mot denna bakgrund anledning att för närvarande vidta annan åtgärd än att ålägga företaget att senast den 28 februari 2010 till LFN redovisa den studie om bland annat långtidseffekter, som man enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra, jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys. När dessa resultat föreligger kan nämnden på eget initiativ ta upp ärendet på nytt.

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, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Fredrika Rydén.

Axel Edling

Fredrika Rydén