



SÖKANDE

GLAXOSMITHKLINE AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående villkor från och med den 24 oktober 2006 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Adartrel	Filmdragerad tablett	0,25 mg	Blisters, 12 tabletter	017658	21,52	57,00
Adartrel	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Blisters, 28 tabletter	021068	80,78	127,00
Adartrel	Filmdragerad tablett	2 mg	Blisters, 28 tabletter	021090	266,67	318,50
Adartrel	Filmdragerad tablett	2 mg	Blisters, 84 tabletter	020991	800,02	863,00

Villkor

GlaxoSmithKline AB ska senast den 31 oktober 2009 till Läkemedelsförmånsnämnden ge in den studie som de enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys.

2006-10-23

1977/2005

ANSÖKAN

GLAXOSMITHKLINE AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Adartrel	Filmdragerad tablett	0,25 mg	Blister, 12 tabletter	017658	21,52
Adartrel	Filmdragerad tablett	0,5 mg	Blister, 28 tabletter	021068	80,78
Adartrel	Filmdragerad tablett	2 mg	Blister, 28 tabletter	021090	266,67
Adartrel	Filmdragerad tablett	2 mg	Blister, 84 tabletter	020991	800,02

UTREDNING I ÄRENDET

Adartrel innehåller den verksamma substansen ropinirol. Det är godkänt för symptomatisk behandling av medelsvårt till svårt idiopatiskt Restless Legs Syndrome (RLS). Ropinirol är sedan tidigare godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom under produktnamnet Requip.

RLS förekommer framförallt i benen, det 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. Nattsömnen 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 jämför Adartrel mot 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 Adartrel, men som tillägg till sin befintliga godkända indikation. Någon jämförelse mot detta preparat har inte kunnat göras.

År 2001 inleddes ett kliniskt prövningsprogram för att utvärdera ropinirol som behandling vid RLS. Programmet innefattade fyra placebokontrollerade 12-veckorsstudier av effekter och säkerhet, en 36-veckors studie för utvärdering av effektens bibehållande samt två 1-årsstudier med öppen fortsättningsbehandling hos patienter som dessförinnan hade medverkat i de kontrollerade studierna. Sammanlagt exponerades drygt 900 patienter för ropinirol i dessa studier.

I 12-veckorsstudierna mättes effekten 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. I en kombinerad analys av data för patienter med medelsvåra till svåra besvär var den justerade skillnaden i totalpoäng -4 poäng på IRLS-skalan från första mätningen i studien (baslinjen) till vecka 12.

Företaget har undersökt effekten av behandling med ropinirol på periodiska benrörelser under sömn, och man såg en skillnad mellan ropinirol och placebo från baslinjen till vecka 12. Företaget hävdar att man förbättrar patientens sömn och att detta i sin tur har positiv inverkan på livskvaliteten. Man har jämfört med placebo visat en kliniskt och statistiskt signifikant bättre effekt på livskvalitet med det generella livskvalitetsinstrumentet SF-36.

Under behandling med ropinirol kan paradoxal försämring av symtomen vid RLS förekomma, med symptom som uppkommer tidigare (augmentation eller förhöjning) och återkommer tidigt på morgonen (tidig morgon-rekyl). Om detta inträffar bör, enligt produktresumén, behandlingen ses över och dosjustering eller utsättning av behandlingen övervägas. Patientens behandlingssvar bör utvärderas efter 3 månader, varvid förskriften dosering och behov av fortsatt behandling bör bedömas.

Data är otillräckliga för att adekvat visa långtidseffekten av ropinirol vid RLS, enligt produktresumén. Enligt villkor vid godkännandet har företaget förbundit sig genomföra en långtidsstudie av effekt och säkerhet med särskilt fokus på förekomst av augmentation respektive rekyleffekt.

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys där behandling med Adartrel (ropinirol) jämförs med ingen behandling (placebo). Kostnaden för en årsbehandling med Adartrel är cirka 3 500 kronor. Kostnaden per patient som får effekt av behandlingen (responder) ligger mellan 25 000 och 40 000 kronor beroende på hur respons definieras.

Företaget har även byggt en hälsoekonomisk modell där kostnaden för läkemedlet och läkarbesök ställs mot de kvalitetsjusterade levnadsår som den placebojusterade effekten (mätt i fyra kliniska studier) av läkemedlet ger. Livskvalitetsvikterna har tagits fram genom att ett mindre antal läkare omvandlade ett sjukdomsspecifikt frågeformulär till EQ-5D-svar. EQ-5D är ett generellt frågeformulär som kan användas vid alla sjukdomar. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Adartrel jämfört med att göra ingenting är i företagens beräkning, mycket låg, runt 70 000 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Adartrel 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.

Adartrel 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.

Det bör uppmärksammas att EMEA har ställt sig tveksamma till risk-nytta förhållandet vid långtidsbehandling med Adartrel. Försiktighet bör iaktas vid introduktionen av preparatet för att säkerställa patientnyttan och den samhällsekonomiska vinsten av preparatet.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar med företaget.

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.

Adartrel används för att behandla patienter med medelsvåra till svåra besvär. 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.

Företaget har jämfört Adartrel mot placebo. Eftersom det tidigare inte har funnits något annat preparat med denna indikation godkänd och det även saknades etablerade nationella och internationella behandlingsriktlinjer för RLS har detta varit en relevant jämförelse. Nu finns det visserligen ett annat preparat med denna indikation godkänd, men det preparatet har fått sin indikation godkänd alltför nyligen för att kunna ligga till grund för företagets utredning av Adartrel inför ansökan i detta ärende. Läkemedelsförmånsnämnden kan emellertid i ett senare skede jämföra Adartrels kostnadseffektivitet med andra preparat, antingen inom genomgången av läkemedelssortimentet eller som ett initiativärende.

Vid den bedömning som nu kan göras finner Läkemedelsförmånsnämnden att effekten av läkemedlet är måttlig. Enligt företagets hälsoekonomiska analys är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mycket låg. Osäkerheten i kostnaden per QALY är emellertid mycket stor, främst på grund av den osäkra skattningen av QALY-vikter. Företagets metod för att få fram livskvalitetsvikter måste anses mycket osäker och ha låg validitet. Ett mer övertygande underlag för Adartrels effekt på patientens livskvalitet än QALY-datan är den kliniskt och statistiskt signifikant bättre effekten än placebo som företaget visat med det generella livskvalitetsinstrumentet SF-36. Nämnden kan också konstatera att när kostnaden för läkemedlet jämfört med det relevanta alternativet (i det här

2006-10-23

1977/2005

fallet placebo) är låg räcker det med en ganska modest effekt för att läkemedlet ska kunna anses vara kostnadseffektivt. Kostnaden per patient som får effekt av behandlingen (kostnad per responder) kan också vara en användbar jämförelse i det här fallet, eftersom den inte alls är lika osäker, och talar även den för att läkemedlet är kostnadseffektivt.

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 Adartrel ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar emellertid att data är otillräckliga för att adekvat visa långtidseffekten av ropinirol vid RLS. Företaget ska av samma skäl enligt EMEA studera bland annat effekten vid långtidsanvändning. Företaget ska därför senast den 31 oktober 2009 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, professor Olof Edhag, fil.dr Ulf Persson, docent Lars-Åke Levin, professor Sten Landahl, 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