

Datum
2010-03-05**Vår beteckning**
2044/2009**SÖKANDE**Eisai AB
Svärdvägen 3A
182 33 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Zebinix, tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

| Namn | Form | Styrka | Förpackning | Varunummer |
|---------|---------|--------|----------------|------------|
| Zebinix | Tablett | 800 mg | 30 tablett(er) | 059756 |

UTREDNING I ÄRENDET

Zebinix, tabletter, innehåller eslikarbazepinacetat och har indikationen tilläggsterapi hos vuxna vid epileptiska anfall som börjar i en viss del av hjärnan (partiella anfall) med eller utan vidare spridning till hela hjärnan (sekundär generalisering). Zebinix är tänkt att förskrivas i ett sent skede i läkemedelsbehandlingen av epilepsi, då patienten inte svarar på behandling med bara ett antiepileptiskt läkemedel.

Inom läkemedelsförmånerna ingår ett flertal läkemedel som kan användas som tilläggsbehandling vid partiella epileptiska anfall, samt läkemedel som både kan användas som monoterapi och tilläggsbehandling vid denna diagnos. Ett av de senare är Trileptal (oxkarbazepin). Både Zebinix och Trileptal omvandlas i kroppen till samma två verksamma huvudsammansattnar om än i helt olika mängder (i förhållandet 20:1 för Zebinix respektive 4:1 för Trileptal).

Företaget anser att Vimpat (lakosamid) är det relevanta jämförelsealternativet till Zebinix. Skälet är att Vimpat är det senast av TLV godkända antiepilepsiläkemedlet och det har samma användningsområde som Zebinix.

Företaget redovisar i sin ansökan tre randomiserade multicenterstudier. I dessa har Zebinix visat signifikant effekt jämfört med placebo (mätt som anfallsfrekvens samt proportion patienter som svarat på behandlingen (andel patienter som hade ≥ 50 % reduktion av anfallsfrekvens)) vid behandling enligt indikationen.

Företaget har inte redovisat några direkt jämförande studier där Zebinix jämförs med andra antiepileptika.

Företaget anför att det finns indikationer i studierna på att verkningsmekanismen för Zebinix delvis är annorlunda än för karbamazepin (ett läkemedel som ofta används vid monoterapi och som också uppvisar kemisk släktskap med Trileptal och Zebinix) eftersom de flesta patienterna även behandlades med karbamazepin som basbehandling men ändå fick effekt av Zebinix. Företaget anför vidare att det finns indikationer på att Zebinix skulle ha en lägre frekvens av vissa biverkningar jämfört med Trileptal, t ex hyponatremi.

2044/2009

Den europeiska godkännandemyndigheten EMA konstaterar i Scientific discussion att biverkningarna i studierna liknade dem för Trileptal. Exempelvis var frekvensen av hudutslag hög. Kliniskt signifikant hyponatremi som biverkan var ovanlig men EMA skriver att ”en värdering av frekvensen av symptomatisk hyponatremi samt tiden för insättande av hyponatremi efter behandlingsstart med Zebinix fattas och borde presenteras”. EMA anger vidare att studierna visade indikationer på att frekvensen av vissa biverkningar (huvudvärk, diplopi, illamående och kräkningar) var lägre för Zebinix än för Trileptal men att fler studier krävs för att befästa dessa skillnader.

Till ansökan har företaget bifogat en hälsoekonomisk modell. Modellen bygger på en indirekt jämförelse mellan Zebinix och Vimpat. Zebinix förefaller vara billigare att behandla med än Vimpat, men är avsevärt dyrare än Trileptal. TLV har begärt att företaget ska lämna in en hälsoekonomisk modell som belyser Zebinix kostnadseffektivitet i förhållande till Trileptal. Något sådant underlag har företaget inte lämnat in.

Istället har företaget framfört att Trileptal används i ytterst begränsad omfattning som tilläggsbehandling vid partiell epilepsi. Som stöd för detta har företaget kompletterat sin ansökan med fyra marknadsundersökningar. Företaget har vidare uppgivit att de tillfrågat flertalet epileptologer angående användningen av Trileptal. Dessa har bekräftat att Trileptal är ett preparat som i stort sett inte används som tilläggsbehandling vid partiell epilepsi, utan enbart vid monoterapi.

TLV har kontaktat två neurologer som är experter på epilepsi för att fråga om Trileptal kan användas vid tilläggsbehandling av partiell epilepsi. Av samtalen med neurologerna framgick att Trileptal kan användas som tilläggsbehandling och att det används men i begränsad utsträckning. Neurologerna uppgav vidare att det inte finns någon turordning för vilket preparat som väljs för tilläggsbehandling eftersom det saknas jämförande studier. Vidare framkom två orsaker till att Trileptal inte används så mycket som tilläggsterapi i klinisk praxis, dels att Trileptal från början lanserades som ett alternativ till karbamazepin och dels att många neurologer är tvekan till att använda en tilläggsbehandling som är besläktad med karbamazepin till patienter som i sin basbehandling ofta redan behandlas med karbamazepin.

I produktresumén för Zebinix framgår följande: ”Samtidig användning av Zebinix och oxkarbazepin (Trileptal) rekommenderas ej eftersom det kan förorsaka överexponering av aktiva metaboliter”.

Företaget har vidare anfört att det finns ett stort behov av sortimentsbredd inom området refraktär epilepsi då patienterna reagerar individuellt på behandling. Företaget hänvisar till två studier^{1,2} i vilka författarna menar att oavsett hur många antiepileptika patienter provat så finns det alltid chans att den individuella refraktära patienten svarar på nästa terapi. Vidare

¹ Callaghan et al. Likelihood of Seizure remission in an Adult Population with Refractory Epilepsy. 2007. American Neuro Ass.

² Luciano et al. Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy. 2007 American Neuro Ass.

menar författarna att en faktor som inte påverkar svaret hos patienten är vilken typ av nytt antiepileptikum som sätts in. Företaget anför vidare att antiepileptika inte är upptagna i Läkemedelsverkets riktlinjer över utbytbara läkemedel eftersom det inte kan uteslutas att små skillnader i plasmakoncentration vid behandling av epilepsi kan vara av betydelse för effekt och biverkningsrisk hos den individuella patienten.

Företaget har också framfört att det finns likheter mellan antiepileptisk behandling och antidepressiv behandling och hänvisar till att TLV i sin rapport Depression,³ bland annat skriver om vikten av sortimentsbredd och att vissa läkemedel som har väldigt lika egenskaper och helt likvärdiga behandlingseffekter kan ha särskiljande effekter på individnivå.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Zebinix ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anført att Zebinix har effekt liknande andra preparat i gruppen och en jämförbar prisnivå och kan därför utgöra ett tillskott för ett fåtal patienter som inte svarar på gängse behandling. Vid tilläggsbehandling kan Zebinix accepteras med begärt pris.

TLV har haft överläggning 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.

TLV gör följande bedömning.

Epilepsi är en sjukdom med hög svårighetsgrad.

I randomiserade multicentersstudier har Zebinix visat signifikant effekt mot placebo vid behandling enligt indikationen. Zebinix har inte jämförts i studier mot något annat antiepileptiskt läkemedel. Inom läkemedelsförmånerna ingår ett antal läkemedel som kan användas som tilläggsbehandling vid partiella epileptiska anfall. Trileptal har indikationen monoterapi eller tilläggsbehandling av partiella epileptiska anfall hos vuxna patienter. Vimpat har indikationen tilläggsbehandling.

³ Depression,³ Genomgång av läkemedel mot depression”, december 2008, sid 79-84.

Företaget har anfört att Vimpat är det mest relevanta jämförelsealternativet och lämnat in en hälsoekonomisk analys baserat på en indirekt jämförelse mellan Vimpat och Zebinix.

Det är enligt lagen det sökande företaget som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda. Enligt 15 § ska ett läkemedel inte subventioneras om det finns andra terapier som kan bedömas som väsentligt mer ändamålsenliga. Detta innebär bland annat att ett läkemedel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte kan subventioneras om dess pris är för högt. Om ett läkemedel har samma effekt men högre läkemedelskostnad, krävs således att företaget visar att läkemedlet har andra fördelar och därigenom kan vara kostnadseffektivt.

Länsrätten i Stockholm har i dom, sedermera fastställd av Kammarrätten i Stockholm,⁴ uttalat att vid bedömningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna blir det nödvändigt att göra en bedömning av dess marginalnytta och kostnadseffektivitet jämfört med något eller några av de läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Denna jämförelse ske mot det mest närliggande läkemedlet, i första hand avseende funktion och indikationer. Om det inom förmånssystemet redan finns godkända läkemedel som därutöver även innehåller samma aktiva substans ter det sig dock naturligt att den fortsatta jämförelsen skall ske mot dessa läkemedel och rimligt att det mest använda medlet av dessa skall tjäna som referens.

Både Zebinix och Trileptal omvandlas i kroppen till samma två verksamma huvudsubstanser om än i olika mängder (i förhållandet 20:1 för Zebinix respektive 4:1 för Trileptal). De två huvudsubstanserna kallas S-likarbazepin och R-likarbazepin och de förhåller sig till varandra som lika men spegelvända molekyler (så kallade enantiomerer). Enantiomererna kallas tillsammans för ett racemat. Racematet benämns i litteraturen OH-karbazepin, MHD eller likarbazepin.

Eslikarbazepinacetat (i Zebinix) omvandlas i kroppen i mycket hög utsträckning till eslikarbazepin (= S-likarbazepin), som i sin tur kan omformas till R-likarbazepin och brytas ner till oxkarbazepin. Efter intag av eslikarbazepinacetat kan man uppmäta höga halter av eslikarbazepin i plasma, men endast mycket låga halter av R-likarbazepin och oxkarbazepin. Oxkarbazepin (i Trileptal) omvandlas i kroppen i hög grad till eslikarbazepin, och i mindre grad till R-likarbazepin. Efter intag av oxkarbazepin kan man uppmäta höga halter av eslikarbazepin i plasma, och betydligt lägre halter av R-likarbazepin samt mycket låga halter av oxkarbazepin.

Såväl eslikarbazepin som R-likarbazepin har farmakologisk effekt. Det är oklart om det finns någon kliniskt betydelsefull skillnad mellan dem. Även oxkarbazepin har farmakologisk effekt. Zebinix tillför därför inte någon ny verkningsmekanism i förhållande till de läkemedel som redan finns inom läkemedelsförmånerna.

Att Zebinix och Trileptal är nära besläktade framgår också av produktresuméns skrivning: ”Samtidig användning av Zebinix och oxkarbazepin rekommenderas ej eftersom det kan förorsaka överexponering av aktiva metaboliter”.

⁴ Kammarrätten i Stockholm, dom den 19 juli 2006, mål nr 3888-05,

Som skäl för att inte jämföra Zebinix med Trileptal anför företaget att Trileptal används i ytterst liten omfattning som tilläggsbehandling. Från experter har TLV inhämtat att Trileptal kan användas vid tilläggsbehandling och faktiskt används, om än i begränsad omfattning. TLV anser att det faktum att ett läkemedel används för en viss indikation i liten utsträckning inte utesluter att det kan vara det mest relevanta jämförelsealternativet. Företaget har inte framfört något övertygande skäl att anta att Trileptal generellt skulle vara olämpligt att använda som tilläggsbehandling, eller inte kunna användas i de fall Zebinix skulle kunna utgöra ett behandlingsalternativ.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att Trileptal utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Zebinix.

Företaget har vidare anført att det finns ett stort behov av sortimentsbredd inom området refraktär epilepsi då patienterna reagerar individuellt på behandling och har som stöd för detta hänvisat till två studier.

Systemet med läkemedelsförmåner är i huvudsak produktinriktat. Om särskilda skäl föreligger kan subventionen begränsas till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. Som exempel nämns i förarbetena att om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet. (prop. 2001/02:63 s. 37f. och s. 91). TLV har emellertid ingen möjlighet att bevilja individuell subvention.

Det kan alltid finnas individuella skillnader i hur enskilda patienter reagerar på en behandling. TLV bedömer emellertid ett läkemedels effekter på gruppnivå, inte på individnivå. Zebinix tillför inte någon ny verkningsmekanism och bidrar därför inte till någon utökad sortimentsbredd. Några direkt jämförande studier mellan Zebinix och något annat behandlingsalternativ finns inte. Företaget har inte heller presenterat någon indirekt jämförelse mellan Zebinix och Trileptal. Av EMA:s uttalanden i Scientific discussion framgår att det med nuvarande dokumentation är svårt att skilja Zebinix och Trileptal åt, både effektmässigt och biverkningsmässigt. Därför anser TLV att det för närvarande inte är visat att Zebinix tillför någon marginalnytta som motiverar det högre priset jämfört med Trileptal.

Företaget anför vidare att antiepileptika inte är upptagna i Läkemedelsverkets riktlinjer över utbytbara läkemedel, dvs. det generiska utbytet. Det förhållandet att Läkemedelsverket inte medger byte av preparat för en redan inställd patient under pågående behandling medför enligt TLV:s mening inte att ett visst behandlingsalternativ inte kan vara det mest relevanta jämförelsealternativet vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet.

Företaget menar även att det finns likheter mellan antiepileptisk behandling och antidepressiv behandling och hänvisar till att TLV i sin rapport Depression, bland annat skriver om vikten av sortimentsbredd. Det aktuella avsnittet i rapporten handlar om pristolerans i samband med genomgångar av befintliga terapigrupper. TLV skriver att ”storleken på pristoleransen avspeglar det värde TLV anser att sortimentsbredd har inom ett visst område”. Av rapporten framgår också att TLV har funnit att effekten för dessa läkemedel är likvärdig men att de har viktiga skillnader i form av olika verkningsmekanismer och olika biverkningar. Någon

motsvarande genomgång för terapiområdet antiepileptika har TLV ännu inte genomfört. TLV anser att företaget inte har visat ett mervärde för Zebinix jämfört med Trileptal som motsvarar ett högre pris.

TLV bedömer att patienter som behandlas med karbamazepin kan få effekt av Zebinix, men att det utifrån nuvarande dokumentation inte går att utesluta att behandling med Trileptal skulle ha gett samma resultat. Patienter som behandlas med Zebinix kan eventuellt ha en lägre frekvens av vissa biverkningar. Av EMA:s bedömning framgår dock att erfarenheten av behandling med Zebinix ännu inte är tillräckligt stor för att kunna fastslå en lägre frekvens av dessa biverkningar och att fler studier krävs för att bekräfta eventuella skillnader.

Prisjämförelser mellan antiepileptika är osäkra eftersom doseringen är individuell och jämförelsen beror på vilka doser som jämförs. Dygnskostnaden för behandling med Zebinix till det begärda priset är dock betydligt högre än motsvarande kostnad för Trileptal. Företaget har inte genom en hälsoekonomisk analys visat att värdet av eventuella fördelar i effekt eller en annorlunda biverkningsprofil svarar mot den högre kostnaden vid behandling med Zebinix. Företaget har inte heller visat att Zebinix har en bättre antiepileptisk effekt eller andra fördelar jämfört med Trileptal som motsvarar det högre priset. Då behandlingarkostnaden är högre med Zebinix än med Trileptal bedömer TLV att det inte är visat att Zebinix är ett kostnadseffektivt behandlingalternativ till det ansökta priset.

Inte heller representerar Zebinix en helt ny verkningsmekanism och därigenom ett sådant tillskott i behandlingsarsenalen att den höga kostnaden kan anses motiverad. Det saknas även stöd för slutsatsen Zebinix skulle kunna vara ett behandlingalternativ för att de patienter som inte kan behandlas med Trileptal. Företaget har således inte gjort sannolikt att kostnaden för Zebinix är rimlig ur medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv.

Sammantaget finner TLV att företaget inte visat sådan marginalnytta av Zebinix som skulle kunna motivera den högre behandlingarkostnaden. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV 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 förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson (skiljaktig), överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin (skiljaktig), överläkare Rurik Löfmark (skiljaktig), specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, docent Sigurd Vitols, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson,

förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Maria Storey. I handläggningen har även deltagit Marianne Aufrecht-Gustafsson och Fredrik Nilsson.

Axel Edling

Maria Storey

SKILJAKTIG MENING

Per Carlsson, Rurik Löfmark och Lars-Åke Levin hade skiljaktig mening och anförde:

Vi delar inte uppfattningen att Trileptal är det mest relevanta jämförelsealternativet till Zebinix. Majoritetens avslagsbeslut grundas på att Trileptal har delvis samma indikation (tilläggsbehandling) och att Trileptal och Zebinix är lika ur farmakologisk synvinkel då de metaboliseras till samma verksamma ämnen i kroppen, dock i olika mängder. Därav följer också att biverkningsprofilerna kan vara olika.

Nuvarande regelverk för godkännande av nya läkemedel kräver inga jämförande studier varför man inte säkert känner till vare sig skillnader i önskad effekt eller oönskade bieffekter.

Epilepsi är en svår sjukdom och många patienter svarar inte på tillgängliga preparat eller får oacceptabla biverkningar av dem, varför det i högsta grad är önskvärt med ett brett sortiment.

Zebinix är endast godkänt för tilläggsbehandling d.v.s. det ska endast användas i kombination med ett eller flera andra anti epileptiska läkemedel. Kostnaden för Zebinix är minst dubbelt så hög per dag jämfört med Trileptal men avviker inte väsentligt från kostnaden för flera andra av de läkemedel som endast får användas som tilläggsbehandling och som TLV godkänt under senare år (t ex Vimpat och Zonegran). Företaget har också framhållit att Zebinix inte verkar ha samma biverkningar som Trileptal - i alla fall inte på kort sikt.

Vi uppfattar att motiveringen för att nämnden tidigare accepterat dyrare läkemedel är att epilepsi är en svår sjukdom samt att behandlingssvaret och toleransen för specifika biverkningar vid anti epileptisk behandling varierar stort. Därför utformas behandlingen för patienter med epilepsi individuellt med avseende på effekten av olika alternativ. Bland annat Landstingens förmånsgrupp konstaterar att för ett fåtal patienter som inte svarat på gängse behandling kan Zebinix vara till nytta. Företaget hävdar att Trileptal visserligen även har indikation för tilläggsbehandling men att det nästan uteslutande används vid monoterapi. Det framgår att Zebinix har en effekt medan det saknas jämförande studier med andra läkemedel.

Även andra antiepileptiska läkemedel som accepterats såsom Zonegran och Vimpat har saknat direkta jämförelser. TLV:s beslut har då motiverats av att de förväntas användas om tilläggsbehandling till annan behandling vid epilepsi. Dessutom motiverades besluten med att dessa läkemedel skiljer sig kemiskt från andra epilepsiläkemedel. Verkningsmekanismen är delvis annorlunda. Vi menar att det finns en risk om bedömningar av likhet i effekt och biverkningar görs på kemisk nivå. Det kan leda till både över- och underskattningar av den faktiska effekten. Även om det föreligger likheter mellan Trileptal och Zebinix så kan vi inte utesluta att det faktiskt föreligger en skillnad i såväl önskade som oönskade effekter. Det har visserligen inte företaget visat men det har vi inte heller krävt av andra företag som ansökt om subvention för samma indikation som Zebinix. Majoritetens beslut skulle innebära en ny praxis där farmakologiskt likartade läkemedel skulle avkrävas direkt jämförande studier medan olikartade accepteras utan detta krav. Till skillnad från tidigare snarlika fall som TLV avslagit på grund av kemisk likhet, drar vi slutsatsen att Zebinix endast ska användas som en tilläggsbehandling och inte som ett alternativ till Trileptal.

När det finns en osäkerhet om den faktiska effekten och om kostnaden står i rimlig relation till effekten har vi i detta fall vägt in det stora behovet av sortimentsbredd, att behandlingen utformas individuellt och att det rör sig om en svår sjukdom.