

**Datum**  
2012-11-26**Vår beteckning**  
2673/2009**FÖRETAG**GlaxoSmithKline AB  
P.O. Box 516  
169 29 Solna**SAKEN**

Uppföljning och omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att GlaxoSmithKline AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för läkemedlet Adartrel (dnr 1977/2005).

TLV bedömer att Adartrels subventionsstatus bör omprövas.

## UTREDNING I ÄRENDET

### Bakgrund till uppföljningen

Adartrel (ropinirol) inkluderades i läkemedelsförmånerna i slutet av 2006. Läkemedlet var det första av typen dopaminagonister att subventioneras vid "restless legs syndrome" (RLS).

I underlaget till marknadsföringsgodkännandet för Adartrel diskuterades om läkemedlet hade en kliniskt relevant effekt i jämförelse med placebo. Underlaget redovisade också en risk för en "augmentationseffekt" (behandlingsrelaterad ökning av symtom) och en "rekyleffekt" (ökade symtom då effekt av läkemedel avtar på morgonen). Vid marknadsföringsgodkännandet ålades därför företaget att genomföra en långtidsstudie av Adartrels effekter och biverkningar vid RLS.

Baserat på ett liknande underlag beslutade TLV att inkludera ett uppföljningsvillkor till subventionen av Adartrel. Uppföljningsvillkoret innebar att företaget ålades att rapportera den studie som de enligt villkor vid godkännandet ålagts att göra jämte en till studien kopplad hälsoekonomisk analys.

Efter subventionsbeslutet för Adartrel har också läkemedlet Sifrol (pramipexol) inkluderats i förmånerna för behandling av RLS, med ett liknande uppföljningsvillkor som Adartrel. Därutöver har även patentet för både ropinirol och pramipexol vid RLS löpt ut och generika tillhandahålls. Originalläkemedlen är dock inte utbytbara mot generika på grund av skillnader i indikationstext.

### Företagets rapport

Företaget har inkommit med en sammanfattning av data från den studie som efterfrågades i uppföljningsvillkoret. Man har också inkommit med den aktuella studien som publikation (García-Borreguero 2012, PMID: 22328464).

Studien inkluderade totalt 404 patienter. Hälften randomiserades till placebo och hälften till ropinirol (flexibel dosering). Därefter vidtog 26 veckors blindad behandling med mätning av effekter och biverkningar varje vecka fram till 2 månader och därefter månatligen. Efter de 26 veckorna erbjöds patienterna att kvarstå på (eller ställas över till) behandling med ropinirol inom studien i en öppen förlängning i 40 veckor till. Primärt effektmått var förändring i skalan IRLS.

Företaget har inte inkommit med någon nytt hälsoekonomiskt underlag till produkten. Man konstaterar dock att de nya studieresultaten inte väsentligt förändrar ingående parametrar i

den ursprungliga analysen och att därför Adartrel sannolikt är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling även idag.

## **TLV:s utredning**

### *Kliniska data*

Den studie företaget inkommit med som uppföljning publicerades 2012, men inkluderades även i den Cochrane-analys som färdigställdes 2011 (Scholz 2011, PMID: 21412893). Effekten (mätt i skalan IRLS) som inkluderades i metaanalysen är den som uppmättes efter 26 veckor. Baserat på metaanalysen framstår det inte som att resultaten från långtidsstudien skiljer sig åt från de övriga studiernas resultat avseende effekt på IRLS skalan (det primära effektmåttet).

Sammantaget tycks effekten jämfört med placebo vara cirka 4 enheter på skalan vilket ligger mellan de två värden (3 och 6) som angavs som gräns för klinisk relevans i det ursprungliga subventionsärendet.

I den nya studien uppvisade 4 procent av patienter som fick ropinirol under den blindade fasen verifierad augmentation jämfört med 0,48 procent av de patienter som fick placebo. Under hela studieperioden (66 veckor) erfor 5,24 procent av patienterna augmentation. Frekvensen patienter med ny diagnos av augmentation tycktes vara relativt konstant över tid.

Augmentation under längre tids behandling har observerats med alla dopaminerga läkemedel vid behandling av RLS. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för RLS från 2009 framgår att man bedömer att L-DOPA ger högre risk för augmentation än rena agonister.

### *Hälsoekonomi*

Företaget inkom inte med någon ny hälsoekonomisk analys utan refererar till att kliniska data i den nya studien är liknande de som ingick i den ursprungliga ansökan.

I en hälsoekonomisk analys bör dock också en jämförelse med det relevanta jämförelsealternativet inkluderas. Vid subventionsbeslutet 2006 var det relevanta jämförelsealternativet ingen behandling. Förändringar inom terapiområdet och på läkemedelsmarknaden har dock skett sedan dess. De relevanta jämförelsealternativen är i dagsläget istället generiskt ropinirol eller Sifrol (pramipexol, tablett). Generiskt ropinirol innehåller samma aktiva substans som Adartrel och är godkänt för behandling av RLS.

Givet att TLV i samband med omprövningen av Sifrol (se praxis nedan) konstaterat att läkemedlen har en likvärdig effekt räcker en prisjämförelse för att utvärdera läkemedlens relativa kostnadseffektivitet.

2673/2009

En prisjämförelse av de produkter som är närmast alternativ till Adartrel vid RLS visar att Adartrel i styrkorna 0,5 mg och 2 mg har ett tydligt högre pris än både generiskt ropinirol och läkemedlet Sifrol (pramipexol). Adartrel framstår därför inte som ett kostnadseffektivt alternativ till rådande pris.

### *Tidigare praxis*

TLV avslutade under 2012 en omprövning av subventionen av en viss typ av dopaminagonist, pramipexol (Sifrol) (se diarienummer 1625/2012). Sifrol (tablett) är godkänd för behandling av RLS och ett uppföljningsvillkor liknande det för Adartrel var kopplat till Sifrols subvention. Den uppföljningsrapport företaget inkom med för Sifrol hanterades i samband med omprövningen. I samband med omprövningen sänktes priset på Sifrol (tablett) med 65 procent från 9,71 (AIP/tablett) till 3,40. Prissänkningen var baserad på en jämförelse mellan Sifrol (tablett) med generiskt ropinirol för indikationen RLS.

Sifrol (tablett) kvarstod i läkemedelsförmånerna för behandling av RLS baserat på att efter prissänkningen blir behandlingskostnaden likvärdig som kostnaden för generiskt ropinirol vid RLS.

## **SKÄL FÖR BESLUTET**

### TLV gör följande bedömning

TLV finner att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes för läkemedlet vid subventionstillfället.

Beslutet att subventionera Adartrel baserades på att läkemedlet bedömdes kostnadseffektivt i jämförelse med det relevanta jämförelsealternativet. Vid det tidigare beslutet för Adartrel bedömdes ingen behandling vara det relevanta jämförelsealternativet. På grund av de förändringar av terapiområdet och marknaden som skett sedan dess är det TLV:s bedömning att Sifrol (pramipexol, tablett) och generiskt ropinirol nu är de mest relevanta jämförelsealternativen.

Då den hälsoekonomiska analysen inkluderar de relevanta jämförelsealternativen framgår det att Adartrel inte är kostnadseffektivt till det nuvarande priset på produkten.

Med denna bakgrund framstår det som att subventionen för Adartrel bör omprövas.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinska rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius,

2673/2009

läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och landstingsdirektör Gunnar Persson. Föredragande har varit uppföljningskoordinatör Love Linnér. I handläggningen har även deltagit juristen Johanna Mörnefält och medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård.

Catarina Andersson Forsman

Love Linnér