

**SÖKANDE**

UCB Nordic A/S  
Arne Jacobsens Alle 15  
2300 Köpenhamn S

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Neupro, i styrkorna 1 mg/24 timmar, 2 mg/24 timmar och 3 mg/24 timmar, *depotplåster*, ska få ingå i läkemedelsförmånerna för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS) hos vuxna.

## ANSÖKAN

UCB Nordic A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt RLS hos vuxna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Neupro	Depotplåster	1 mg/24 timmar	7 st	167453	180,67
Neupro	Depotplåster	1 mg/24 timmar	28 st	167464	722,68
Neupro	Depotplåster	2 mg/24 timmar	7 st	054914	187,50
Neupro	Depotplåster	2 mg/24 timmar	28 st	055332	750,00
Neupro	Depotplåster	3 mg/24 timmar	7 st	167475	194,39
Neupro	Depotplåster	3 mg/24 timmar	28 st	167487	777,56

## UTREDNING I ÄRENDET

Neupro är ett plåster som sedan tidigare är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom. Neupro har numera även indikationen myrkrypningar i benen s.k. ”restless legs-syndrom” (RLS) för styrkorna 1, 2 respektive 3 mg/24 timmar.

Måttligt till svårt idiopatiskt RLS är ett tillstånd där patienten har ett okontrollerbart behov av att röra armar och ben för att bli av med obehagliga, smärtsamma eller underliga känslor i kroppen. Dessa fenomen uppträder som i regel under natten. Nattnliga ofrivilliga rörelser i benen kan vara kopplat till sjukdomen. Nattsömnen blir ofta störd, ibland av en sådan omfattning att patienten kan få rena utmattningssymtom.

Den aktiva substansen i Neupro, rotigotin, är en dopaminagonist, vilket innebär att den imiterar dopaminets funktion. Dopamin är en signalsubstans i de delar av hjärnan som kontrollerar rörelser och koordination. Neupro ger en kontinuerlig tillförsel av rotigotin genom huden in i blodomloppet. Det är inte helt känt hur rotigotin verkar vid RLS. Syndromet orsakas troligen av problem kopplade till hur dopamin verkar i hjärnan, vilka kan lindras med bland annat dopaminagonister.

Intermittenta (sporadiska) RLS-besvär behandlas med levodopa, 1-2 gånger per vecka. Regelbunden användning av levodopa kan ge augmentation, vilket innebär att besvären kommer tidigare på kvällen och ibland även på dagen med spridning av besvären även till de övre extremiteterna. Följden kan bli att större doser för symtomlindring krävs. Måttligt till svårt kronisk RLS ska behandlas med dopaminagonister som förstahandsmedel, enligt Läkemedelsboken 2009/2010.

Av dopaminagonisterna är Adartrel (ropinirol), Ropinirol Mylan (ropinirol), Sifrol (pramipexol) och Neupro (rotigotin) godkända för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt RLS hos vuxna.

Effekten av Neupro vid RLS har undersökts i två studier som inkluderade totalt 963 patienter med måttlig till svår grad av sjukdomen. Neupros effekt vid doser på mellan 0,5 och 3 mg/24 timmar jämfördes med effekten av placebo. Huvudeffektmåttet var förändringar i symtomen mellan studiens början och efter sex månaders behandling med en fast dos. För att utvärdera effekten användes två symtomskalor. Neupro gav bättre symtomlindring än placebo i doser mellan 1 och 3 mg/24 timmar.

Neupro har inte jämförts i kliniska studier mot alternativ läkemedelsbehandling vid RLS. Företaget har skickat in en indirekt jämförelse där tre studier av ropinirol, en studie av pramipexol och två studier av Neupro ingår. Förutom förändring i IRLS-poäng (International Restless Legs Scale) jämförs även augmentation i denna indirekta jämförelse. Utifrån den jämförelsen argumenterar företaget för att Neupro har bättre medicinsk effekt, genom att det leder till en större sänkning i IRLS-poäng, samt leder till mindre problem med augmentation än övriga substanser.

En av studierna där Neupro jämförs mot placebo visar en större sänkning i IRLS-poäng än övriga studier. Dessa patienter var dock sjukare från början än patienter i övriga studier. På TLV:s begäran har företaget analyserat hur mycket behandlingseffekten av Neupro beror på graden av sjuklighet i de olika studierna. Analysen visar att högre grad av sjuklighet leder till bättre effekt. I en indirekt jämförelse bör därför patienter i de olika studierna ha liknande svårighetsgrad av sjukdomen. Om man bortser från denna studie har Neupro likvärdig effekt med övriga substanser.

I en rapport från 2009 anger SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) att studieresultaten tyder på att de tre dopaminagonisterna pramipexol, ropinirol och rotigotin har likvärdiga effekter avseende såväl symtomlindring som biverkningar men att det saknas studier som jämfört dessa läkemedel med varandra.

Ett problem som uppstår vid behandling med dopaminagonister är augmentation, en förvärring av sjukdomen som beror på behandlingen. Inte heller här finns det direkt jämförande studier. De studier som företaget åberopat är alla retrospektiva och har i vissa fall olika definition av augmentation och också i vissa fall olika studielängd. I vissa fall har även annan samtidig RLS-behandling givits.

Företaget har angett att Neupro i angivna styrkor ska vara subventionerat med en begränsning till de patienter som inte får effekt av tablettbehandling. Företaget har uppmanats styrka att Neupro, i ovan nämnda styrkor, har effekt när tablettbehandling inte längre är tillräcklig i denna patientgrupp samt uppge hur stor andel i denna patientgrupp som behöver dopaminagonister och som inte kan ta tablett.

Företaget har i ansökan bifogat en hälsoekonomisk modell. I den kommer man fram till att kostnaden för behandling med Neupro per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 72 000, 69 000 respektive 110 000 kronor jämfört med placebo, ropinirol respektive pramipexol. Dessa resultat bygger dock på antaganden om att Neupro har såväl bättre effekt som att en mindre andel får förvärrade symtom (augmentation) med Neupro jämfört med övriga alternativ.

Behandlingskostnaden för RLS är 28-30 kronor per dag för Neupro jämfört med alternativen ropinirol och pramipexol som kostar cirka 9 respektive 10 kronor per dag.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Neupro ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till när patienten inte kan ta tabletter. Gruppen har anfört:

Ansökan gäller utvidgad förmån för Neupro att även omfatta behandling av RLS (Restless legs syndrome). Landstingens läkemedelsförmånsgrupp bedömer att Neupro kan utgöra en alternativ behandling vid RLS men att kostnaden är betydande jämfört med peroral behandling och därför utgör ett andrahandsalternativ. Ytterligare fog för begränsning kan vara miljöeffekter då plåster innehåller betydande läkemedelsrester när det tas av.

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.

Neupro, i styrkorna 1, 2 respektive 3 mg/24 timmar, används för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrome (RLS) hos vuxna.

Neupro har inte jämförts i kliniska studier mot alternativ läkemedelsbehandling vid RLS. Företaget grundar sin ansökan bland annat på indirekta jämförelser och har framhållit att Neupro skulle ha en bättre medicinsk effekt genom att det leder till en större sänkning i IRLS-poäng samt leder till mindre problem med augmentation.

TLV bedömer att en eventuell skillnad i effekt (IRLS-poäng) är mycket liten. Vidare anser TLV att studierna vad gäller augmentation skiljer sig så pass mycket åt att det inte går att bedöma huruvida det föreligger någon skillnad mellan alternativen.

TLV konstaterar vidare att behandlingskostnaden per dag för behandling av RLS med Neupro betydligt högre, 28-30 kronor, jämfört med alternativen ropinirol och pramipexol som kostar cirka 9 respektive 10 kronor per dag.

TLV har möjlighet att begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp om det finns särskilda skäl. Begränsningar måste ha förutsättningar för att få genomslag i praktiken och måste kunna avgränsas. Det är dock det sökande företaget som ska visa att förutsättningarna för subvention är uppfyllda, även för en avgränsad patientgrupp.

Företaget har inte kunnat visa hur stor den patientgruppen är som behöver dopaminagonister och som inte kan använda tabletter. Företaget har inte heller i övrigt kunnat visa hur den patientgruppen ser ut eller hur den skulle kunna avgränsas. Det saknas därför grund för en begränsad subvention av Neupro för RLS.

Sammanfattningsvis anser TLV att företaget inte har visat att läkemedlet Neupro i ovan angivna styrkor uppfyller förutsättningarna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner mm för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset vid behandling av RLS. Ansökan ska därför avslås.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. 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 Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, professorn Per Carlsson, professorn Rune Dahlqvist och enhetschefen Gunnar Persson. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Harald Gyllensvärd och juristen Catharina Strömbäck.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén