



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (7)

Datum
2008-02-08

Vår beteckning
784/2007

SÖKANDE

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 SOLLENTUNA

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden avslår ansökan om att Invega, depottabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
INVEGA®	Depottablett	3 mg	28 st	095652	1163,40
INVEGA®	Depottablett	3 mg	56 st	095662	2326,80
INVEGA®	Depottablett	3 mg	350 st	095671	14542,50
INVEGA®	Depottablett	6 mg	28 st	095680	1163,40
INVEGA®	Depottablett	6 mg	56 st	095689	2326,80
INVEGA®	Depottablett	6 mg	350 st	095698	14542,50
INVEGA®	Depottablett	9 mg	28 st	095707	1394,71
INVEGA®	Depottablett	9 mg	56 st	095716	2789,43
INVEGA®	Depottablett	9 mg	350 st	095725	17433,91

UTREDNING I ÄRENDET

Invega är godkänt för behandling av schizofreni.

Schizofreni är en allvarlig psykisk störning med komplex symtombild. Prognosen för patienter som fått diagnosen schizofreni varierar. Omkring en fjärdedel kan antas bli nästan återställda, ungefär lika många förblir svårt sjuka med stora behov av hjälp- och stödinsatser och övriga, dvs. ungefär hälften, beräknas få kvarstående symtom som kräver långtidsbehandling. Patienter med schizofreni drabbas i högre grad än befolkningen i övrigt av andra sjukdomar och deras livslängd är förkortad.

De läkemedel som används för att behandla schizofreni kan delas in i två grupper, traditionella och nyare antipsykotika. De nyare läkemedlen benämns ibland atypiska antipsykotika. Det har hävdats att de nyare läkemedlen generellt ger lägre grad av besvärande biverkningar och att de ger vaknare och mer tillgängliga patienter.

Invega hör till de nyare antipsykotiska läkemedlen. Bland de nyare läkemedlen återfinns inom läkemedelsförmånerna idag bl.a. Clozapin/Leponex, Zyprexa och Risperdal. Av de nyare antipsykotiska läkemedlen sålde Zyprexa mest år 2007, följt av Risperdal. Företaget har inkommit med en sammanställning av behandlingsrekommendationer för psykos utfärdade av läkemedelskommittéerna i åtta landsting 2006-2007. Risperdal är första linjens behandling i samtliga åtta landsting. Zyprexa rekommenderas som första linjens behandling i ett av dem.

Risperdal innehåller det antipsykotiska ämnet risperidon som omvandlas till 9-OH-risperidon i kroppen. Risperdal får sin antipsykotiska effekt genom den sammanlagda verkan av risperidon och 9-OH-risperidon. 9-OH-risperidon (paliperidon) utgör den verksamma substansen i Invega.

I sin ansökan poängterar företaget att paliperidon visserligen är en aktiv metabolit av risperidon men att substansen fått en egen ATC-kod eftersom den har en unik molekyllär struktur och unika egenskaper.

Vidare framhåller företaget att en viktig skillnad mellan Invega och Risperdal är att Invega tillför paliperidon direkt. Detta leder till att nivåerna av paliperidon blir mer förutsägbara än vid behandling med Risperdal. Företaget menar att det dessutom kan minska riskerna för läkemedelsinteraktioner och att Invega därmed blir lättare, säkrare och mer förutsägbart att använda för läkare och patienter.

Företaget betonar även vikten av att Invega ges i form av en speciell depottablett. Enligt företaget ger denna administreringsform flera fördelar för patienten. Depottabletten medför att Invega kan ges en gång om dagen samt att läkemedlet inte behöver dositreras, det vill säga ställas in gradvis. Detta leder enligt företaget till förbättrad följsamhet till behandling. Dessutom framhåller företaget att depotberedningen ger jämnare plasmakoncentrationer av läkemedlet, något som i sin tur medför jämnare effekt och lindrigare biverkningar.

I Scientific Discussion skriver den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA:

”Paliperidone is 9-hydroxy-risperidone, which is the major metabolite of risperidone. Paliperidone and risperidone have similar pharmacological profiles. The pharmacokinetic profile of paliperidone is also similar to the active fraction (paliperidone and risperidone) of risperidone. Thus, similar effects of paliperidone as for risperidone should be expected.”

EMEA konstaterar även att Invegas kliniska säkerhetsprofil motsvarar vad som kan förväntas av en aktiv metabolit till risperidon och verkar vara likartad risperidons.

Företaget hävdar i sin ansökan att Invega har likvärdig effekt som Risperdal men att Invega har fördelar biverkningsmässigt. Företaget har inte redovisat resultat för några direkt jämförande kliniska studier mellan Invega och Risperdal.

Företaget har inkommit med indirekta jämförelser mellan Invega och Risperdal med avseende på effekt- och biverkningsdata. Enligt företaget är stora osäkerheter förknippade med båda de indirekta jämförelserna.

En av dessa indirekta jämförelser bygger på information från en företagsintern databas där Invega jämförs med Risperdal. Dessa data tyder på att effekten av Invega 6-12 mg är likvärdig med den effekt som uppnås med 4-6 mg Risperdal, medan biverkningsprofilen för Invega är något bättre.

Företaget har även gjort en annan indirekt jämförelse mellan Invega 6 mg respektive 9 mg och Risperdal. Data för Risperdal hämtades i denna jämförelse huvudsakligen från en systematisk översikt från Cochrane, där Risperdal jämförts med Zyprexa. Effektmässigt avviker resultaten i denna jämförelse inte avsevärt från databasanalysens resultat. Dock är biverkningsfrekvenserna för Risperdal genomgående högre i den här analysen än i den databasanalys som nämns ovan. I företagets hälsoekonomiska analys har dessa, högre, biverkningsfrekvenser använts för Risperdal.

Företaget hävdar att Zyprexa är det mest relevanta jämförelsealternativet och att Invega har likvärdig effekt som Zyprexa men fördelar biverkningsmässigt. Invega, i doser om 3-15 mg, har jämförts med Zyprexa 10 mg och placebo i ett flertal studier.

EMEA konstaterar i Scientific Discussion att Invegas effekt på akut schizofreni är likartad Zyprexas samt att det finns en tendens till att högre doser ger bättre effekt. EMEA noterar vidare att den enda kliniskt relevanta skillnaden i biverkningar mellan Invega och Zyprexa är

den som observerats för somnolens (sjukligt stegrad sömnhet) och som utfaller till Invegas fördel.

Företaget ansöker om subvention för Invega depottablett i styrkorna 3 mg, 6 mg och 9 mg. Enligt företaget är det troligt att den vanligaste dosen Invega i klinisk praxis blir 6 mg. Som stöd för detta påstående framhåller företaget bl.a. att rekommenderad dos i EPAR (European Public Assessment Report) är 6 mg. I samband med överläggning i ärendet har företaget även presenterat data från USA avseende förskriften och uthämtad dos. Enligt dessa obekräftade data står 3 mg, 6 mg, 9 mg och 12 mg för [...] %, [...] %, [...] % respektive [...] % av förskrivningen.

Läkemedelsförmånsnämnden kan konstatera att i de två jämförande studier mot Zyprexa där flexibel dositering använts var medeldosen för Invega 8,3 mg respektive 10,8 mg.

Företaget har även inkommit med preliminära data för en sexveckors studie där Invega jämförts med Seroquel. Invega i flexibel dosering 9-12 mg jämförs med Seroquel och placebo i behandling av akut exacerbation av schizofreni. Enligt preliminära studieresultat var medeldosen Invega runt 10,5 mg/dag.

Läkemedelsförmånsnämnden har inhämtat uppgifter om dosering av Risperdal och Zyprexa i klinisk praxis från Läkemedelsverket. Läkemedelsverket uppskattar dosintervallet för Risperdal vid underhållsbehandling till 2-8 mg per dag, med ett snitt kring 4-6 mg per dag. Motsvarande intervall för Zyprexa är 10-20 mg per dag, med ett snitt som troligen ligger närmare 20 än 10 mg per dag.

Med begärda priser är läkemedelskostnaden för Invega 3 mg - 12 mg mellan 43 och 86 kronor per dag. Motsvarande kostnader är 35 kronor för Risperdal 5 mg och 44 till 88 kronor för Zyprexa 10-20 mg.

Företaget har inkommit med hälsoekonomiska analyser där Invega i doserna 6 mg och 9 mg jämförs mot Risperdal 5 mg.

Enligt företagets analyser är skillnaden i antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår, QALY, mycket små när Invega jämförs med Risperdal.

I jämförelsen Invega 9 mg mot Risperdal 5 mg är Risperdal något bättre vad det gäller antalet vunna QALY och leder samtidigt till lägre kostnader.

I jämförelsen mellan Risperdal 5 mg och Invega 6 mg blir kostnaden per vunnen QALY för Invega mellan 227 000 kronor och 1 098 000 kronor. Skillnaden i kostnad per vunnen QALY beror på om preparaten i analysen antas ha exakt samma antipsykotiska effekt eller om den icke-signifikanta fördel för Risperdal som den företagsinterna databasanalysen tyder på används.

Företaget har även analyserat huruvida Invega är kostnadseffektivt jämfört med Zyprexa. I företagets hälsoekonomiska beräkningar leder preparaten till ungefär lika många kvalitetsjusterade levnadsår.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande anfört:

”Invega är en aktiv metabolit av det godkända läkemedlet Risperdal. EMEA förväntar sig i sitt utvärderingsprotokoll liknande effekter. Således borde Risperdal vara det naturliga jämförelsealternativet.

Några direkt jämförande studier finns dock inte. Det saknas också beskrivning av kliniskt värdefulla fördelar med användningen av metabolit och den särskilda depåtablett. Trots att det saknas tydliga fördelar är begärt pris mycket högre än Risperdal.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Invega ej skall omfattas av läkemedelsförmånerna.”

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företrädare för företaget enligt 9 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

SKÅLEN 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.

Invega, som ges i form av en depåtablett, är indicerat för behandling av schizofreni. Invega tillhör den nyare typen av antipsykotiska läkemedel, de så kallade atypiska. Ett flertal atypiska antipsykotika finns inom läkemedelsförmånerna. Läkemedelsförmånsnämnden har i ett tidigare ärende konstaterat att det mot bakgrund av sjukdomens svårighetsgrad och patienternas behov av behandling behövs ytterligare behandlingsalternativ som ger en ökad sortimentsbredd på området.

Det är enligt lagen det sökande företaget som ska visa att villkoren enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. 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.

Kostnader och hälsoeffekter vid användning av Invega ska jämföras med det i Sverige mest relevanta behandlingsalternativet. I regel görs en jämförelse med det mest kostnadseffektiva alternativet. I det nu aktuella ärendet råder osäkerhet om vilket läkemedel som är det mest kostnadseffektiva.

De två mest använda läkemedlen på det nu aktuella terapiområdet är Zyprexa (det mest använda) och Risperdal (det näst mest använda). Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att Risperdal utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Invega. Anledningen till detta är följande.

Sju av åtta landsting rekommenderar Risperdal framför Zyprexa, enligt den sammanställning företaget inkommit med. Enligt företagets hälsoekonomiska analys framstår Risperdal som mer kostnadseffektivt än Zyprexa. Risperdal är dessutom det läkemedel som ligger närmast Invega. Risperdal innehåller det antipsykotiska ämnet risperidon som omvandlas till 9-OH-risperidon i kroppen. Risperdal får sin antipsykotiska effekt genom den sammanlagda verkan av risperidon och 9-OH-risperidon. 9-OH-risperidon (paliperidon) utgör den verksamma substansen i Invega.

Med stöd i indirekta jämförelser hävdar företaget att Invega har likvärdig effekt som, och bättre biverkningsprofil än, Risperdal. Företaget påtalar dock att stor osäkerhet är förknippad med de indirekta jämförelserna.

Även Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att företagets hälsoekonomiska jämförelse av Invega och Risperdal innehåller betydande osäkerheter. Små skillnader i effekt och biverkningar har i företagets modell stor inverkan på kostnaden per vunnen QALY. Analysen bygger på en indirekt jämförelse. De inneboende osäkerheterna i denna förstärks av att de studier som Risperdals biverkningsfrekvenser hämtats från inte enbart innehåller relevanta doser. Dessutom är de biverkningsfrekvenser som används i den hälsoekonomiska analysen genomgående högre än vad de är i den databasanalys som företaget redovisat. Beroende på vilka antaganden som görs om respektive läkemedels antipsykotiska effekt kan ibland Risperdal och ibland Invega framstå som det bättre läkemedlet, sett till antalet kvalitetsjusterade levnadsår.

Företagets indirekta jämförelser tyder på att det finns mycket små, om ens några, skillnader i effekt mellan Invega och Risperdal. Det kan vara så att Invega och Risperdal skiljer sig åt i någon mån vad gäller biverkningsprofil. Hur detta påverkar utfallet av antipsykotisk behandling är emellertid svårt att bedöma på det underlag som företaget lämnat in.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att osäkerheten i de hälsoekonomiska beräkningarna är alltför stor för att godta de resultat företaget kommit fram till baserat på modellen. Sammantaget bedömer nämnden att Invega är ett likvärdigt behandlingsalternativ till Risperdal. Invega tillför inte någon ny verkningsmekanism och bidrar därför inte till en ökad sortimentsbredd på området. Därför räcker det att göra en prisjämförelse mellan läkemedlen.

Med begärda priser blir läkemedelskostnaden för Invega i doserna 3-6 mg 43 kronor, 9 mg 52 kronor och 12 mg 86 kronor. Detta motsvarar mellan 23 och 146 procent mer än läkemedelskostnaden för Risperdal. Företaget hävdar att 6 mg är den mest relevanta dosen av Invega. Läkemedelsförmånsnämnden bedömer dock att den genomsnittliga dosen i klinisk praxis kommer att ligga högre än 6 mg, eftersom genomsnittlig dos varit 8,3-10,8 mg per dag i de av företaget redovisade studierna.

Företaget har inte visat att Invega har bättre antipsykotisk effekt än Risperdal. Företaget har heller inte visat det kliniska värdet av att Invega ges som en depottablett, eller att paliperidon kan ha färre metaboliska interaktioner än risperidon. Inte heller representerar Invega ett sådant tillskott i behandlingsarsenalen att det högre priset kan anses motiverat.

Sammantaget anser Läkemedelsförmånsnämnden att företaget inte visat att läkemedlet Invega uppfyller förutsättningarna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner mm för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska 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 Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Malin André, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit Maria Fagerquist. I handläggningen har även deltagit Karl Arnberg och Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Axel Edling

Maria Fagerquist