

SÖKANDE

UCB Nordic A/S
Arne Jacobsens Allé 15
DK-2300 Köpenhamn S

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Xyrem, oral lösning, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

UCB Nordic A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Xyrem	Oral lösning	500 mg/ml	180 ml	020333	2 737,11

UTREDNING I ÄRENDET

Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som orsakas av störningar i regleringen av vakenhet och sömn. Det främsta, och ofta första, symtomet är en uttalad sömnighet dagtid och sömnattacker som inte går att förhindra. Även attacker med plötslig kraftlöshet i musklerna (kataplexi) förekommer, ofta utlösta av starka känslor som skratt, rädsla och ilska, samt hallucinationer och förlamning (sömnparalys) i samband med insomning och uppvaknande liksom uppsplittrad och dålig nattsömn. De flesta med sjukdomen har inte alla dessa symtom. Svårighetsgraden av sjukdomen varierar mycket mellan olika individer, men är relativt konstant över tid för varje individ.

Den exakta verkningsmekanismen för Xyrem är okänd, men det antas verka genom att dämpa det centrala nervsystemet och därigenom förändra sömnmönster och minska fragmenterad nattsömn.

Den godkända doseringen är 4,5-9 gram per dag, uppdelat i två lika stora doser. Efter spädning med vatten ska den första dosen tas direkt i samband med sänggåendet och den andra dosen 2,5-4 timmar senare.

Xyrem är narkotikaklassat enligt förteckning II, i likhet med t ex Concerta och Ritalin. Eftersom skillnaden mellan effektiv dos och den dos som ger biverkningar är liten bör behandling inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar. Xyrem (natriumoxybat) är även känt som natriumsaltet av GHB (gamma-hydroxy-butyrat), ett välkänt missbruksmedel som intas i flytande form. GHB är som missbruksmedel känt för att ha små marginaler och för att lätt kunna överdoseras med andningsdepression, medvetslöshet och död som följd.

I studierna som ligger till grund för godkännandet, utom Black et al.,¹ jämförs Xyrem endast mot placebo, dock har ca 80% av patienterna stått på stabil dosering av centralstimulantia. I studien Black et al., som skiljer sig från de andra studierna, jämförs Xyrem mot placebo, en kombination av modafinil och Xyrem eller modafinil ensamt.

Xyrem har i dosen 9 g/dag visats vara klart effektivt för att minska kataplexifrekvens och i doserna 6 resp. 9 g/dag visats effektivt mot dagsömnighet. Risken för biverkningar är dock

¹ Black et al. Sodium Oxybate Improves Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy, SLEEP, 2006, Vol 29, No 7, 639-646.

klart större med den högre dosen. Företaget antar i sin ansökan att snittdosen kommer att ligga på 6,2 g/dag i normalpopulationen. Det är dock inte osannolikt att snittdosen kommer att vara något högre när Xyrem används som andra linjens behandling, istället för klomipramin och modafinil, eftersom patienterna då är svårare sjuka.

Idag behandlas patienterna med modafinil och/eller klomipramin, som har effekt mot dagsömnighet respektive kataplexier, sömnparalys och hallucinationer. Enligt klinisk expertis² har mindre än 50% av patienterna tillfredsställande effekt av dessa båda alternativ.

Företaget ansöker om att Xyrem ska ingå i läkemedelsförmånerna som andra linjens behandling för de patienter som på grund av bristande effekt eller oacceptabla biverkningar inte kan använda modafinil i kombination med klomipramin. Företaget har också föreslagit ett villkor att inom en tidsperiod inkomma med en studie som redovisar läkemedlets kostnadseffektivitet i den tänkta patientpopulationen. Enligt företaget förbereder Läkemedelsverket i samarbete med professionen inom neurologiområdet ett kvalitetsregister för narkolepsi, vilket man menar skulle utgöra en bra plattform för detta.

Det ansökta priset för Xyrem innebär en kostnad för läkemedlet på 50 000-100 000 kr per år. Kostnaderna för klomipramin och modafinil ligger, beroende på dos, på 350-1 500 kr per år respektive 6 000-24 000 kr per år.

Företaget har beräknat kostnaden per QALY till ca 600 000 kr. I sin hälsoekonomiska beräkning har företaget använt differensen mellan medianvärdet i livskvalitet vid baseline och medianvärdet vid provningens slut. I samma modell utgår företaget från att behandlingen med klomipramin och modafinil upphör när behandlingen med Xyrem påbörjas.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Xyrem inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

”Xyrem är ett läkemedel som varit godkänt av läkemedelsverket men inte använts i Sverige. Preparatet har fått ny aktualitet i samband med narkolepsi som bedömts orsakad av Pandemrix. Detta gör att de patientgrupper som kommer att använda preparatet sannolikt inte i första hand finns inom åldersgrupper för vilket läkemedlet har godkänd indikation. Biverkningar och missbrukspotential gör att generell subvention och oinskränkt förskrivningsrätt är tveksam. Behandlingskostnaden är mycket hög och vinsterna generellt måttliga.

Möjligtvis kan preparatet vara motiverat som andra eller tredjehandsalternativ när nuvarande standardbehandling med klomipramin och/eller modafinil eller annan kombinationsbehandling inte ger acceptabelt behandlingsresultat.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar därför att Xyrem inte omfattas av läkemedelsförmånerna.”

² Företagets kliniska expert Anders Lundgren, Neurolog, Neurologkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

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.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen.

Av 11 § lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Vidare framgår av samma bestämmelse att myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av prop. 2001/02:63 s. 37 framgår att en allmän utgångspunkt är att nämndens beslut avser användningen av ett visst läkemedel. Nämnden bör dock undantagsvis kunna besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. I vissa fall kan det finnas anledning att avvika från huvudregeln att användningen av läkemedlet som sådant ska subventioneras.

Av prop. 2001/02:63 s. 91 f. framgår att i vissa fall kan det finnas anledning att avvika från huvudregeln att användningen av läkemedlet som sådant ska subventioneras. Om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet kan ett sådant beslut komma att bli aktuellt. Vidare framgår att nämnden ges möjlighet att förena sina beslut med särskilda villkor. De närmare villkoren bör kunna utformas på olika sätt med hänsyn till förhållandena i det enskilda fallet. I vissa fall kan det vara motiverat att koppla subventionen till en viss avgränsad patientgrupp.

Regeringsrätten har bland annat uttalat att ”En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig.” (Mål 2713-05 Viagra och mål 2706-5 Cialis).

TLV gör följande bedömning.

Svårighetsgraden av narkolepsi med kataplexi varierar mycket men uppges vara relativt konstant för varje individ. Sömn- och kataplexiattacker samt övriga symtom förekommer med en frekvens på allt mellan en per år till flera per dag. Milda former av sjukdomen med lågfrekventa subtila muskeltonusförluster innebär mindre livskvalitetsförluster. Svårare former med frekventa, kraftiga anfall leder till minskad funktionsförmåga och ger ökad risk för olyckor i samband med arbete och t ex bilkörning.

Frågorna om ett läkemedels kostnadseffektivitet är avhängig dess marginalnytta. Med marginalnytta avses att det inte finns andra tillgängliga läkemedel som, enligt en avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen, är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Ju större marginalnyttan är desto högre kan priset vara och ändå bedömas som rimligt. Det innebär också att det medel vars marginalnytta är liten eller obefintlig inte kan godkännas om dess pris är för högt. Bedömningen av ett läkemedels kostnadseffektivitet och marginalnytta sker i jämförelse med andra på marknaden tillgängliga och jämförbara produkter. Det ankommer på den som marknadsför ett läkemedel, att visa att kriterierna får subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som TLV behöver för sina ställningstaganden.

Kostnaden för behandling med Xyrem i de godkända doserna är mellan 140 och 280 kronor per dag, eller ca 50 000-100 000 kronor per år. Modafinil kostar ca 17-70 kronor per dag (6 000-24 000 kr/år) och klomipramin 1-5 kronor per dag (350-1 500 kr/år) beroende på dos. I företagets hälsoekonomiska modell antas att Xyrem kommer att ersätta både modafinil och klomipramin och därmed utgöra monoterapi. Företaget har dock inte inkommit med underlag som visar detta. I artikeln av Black et al. (2006) konstaterar författarna att en kombination av Xyrem och modafinil troligtvis har bättre effekt än Xyrem som monoterapi. I studien OMC-SXB-6 skedde en viss minskning av TCA och SSRI när deltagarna behandlades med Xyrem, dock verkade ingen minskning av klomipramin förekomma. Det skedde heller ingen minskning av centralstimulerande medel.

TLV bedömer därför att Xyrem kommer att användas som en tilläggsbehandling för de patienter som använder klomipramin och modafinil. Vidare finner TLV att företaget inte visat att Xyrem påverkar förbrukningen av vare sig modafinil eller klomipramin på det sätt som företaget hävdar. TLV gör också en annan bedömning än företaget vad gäller vilket värde som ska användas för att skatta vilken förändring i livskvalitet som behandling med Xyrem medför och anser att den genomsnittliga förbättringen i studiepopulationen är mer lämplig att använda än differensen av medianvärdena av livskvaliteten vid baseline och studieslut.

Kostnaden per inkrementell QALY för behandling med detta läkemedel beräknas till mer än 1 000 000 kr när det används som tillägg till behandling med modafinil och klomipramin. Denna skattning har hög osäkerhet. Detta är till stor del beroende på att studien där livskvalitet skattades var okontrollerad och att det är osäkert vilken förbättring Xyrem skulle ha gett om deltagarna hade varit välinställda på modafinil och klomipramin. Ett antagande om 0% placeboeffekt ger en kostnad per QALY på 1 050 000 kr. Ett antagande om en placeboeffekt på 5% ger en kostnad per QALY på 1 100 000 kr och med ett antagande om

30% placeboeffekt blir kostnaden per QALY 1 500 000 kr. Vid en samlad bedömning finner TLV att Xyrem som andra linjens behandling, såsom tilläggsbehandling, inte är kostnadseffektiv.

Begränsning och villkor

Av ovanstående förarbetsuttalanden i 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. och praxis framgår att läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

Företaget ansöker om att Xyrem ska ingå i läkemedelsförmånerna som andra linjens behandling till de patienter som inte får tillräcklig effekt av befintliga behandlingsalternativ eller där dessa inte tolereras. Eftersom TLV bedömer att Xyrem som andra linjens behandling inte är kostnadseffektiv kan ansökan därför inte beviljas med villkor.

Vidare konstaterar TLV att det saknas underlag som identifierar patienter med svårare symtom och att en kostnadseffektsanalys för en sådan patientgrupp inte har presenterats. Det har därmed inte framkommit stöd för en begränsning till denna patientgrupp. De patienter som skulle kunna omfattas av en sådan begränsad subvention kan således inte urskiljas utifrån det underlag som företaget inlämnat. En sådan begränsning är därmed inte tillämplig.

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget inte har visat sådan marginalnytta av Xyrem som skulle kunna motivera den högre behandlingens kostnad. Företaget har således inte gjort sannolikt att kostnaden för Xyrem är rimlig ur medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. 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 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: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, f.d. förbundsordföranden Christin Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektören Mats Bojestig, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och tf landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Johansson. I handläggningen har även deltagit

hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Gabriella Andersson, hälsoekonomen Fredrik Nilsson och medicinska utredaren Maria Storey.

Catarina Andersson Forsman

Maria Johansson