

FÖRETAG

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Lamictal även i fortsättningen ska kvarstå inom läkemedelsförmånerna men att priserna från och med den 1 februari 2012 ska sänkas. De priser som träder ikraft då framgår av nedanstående tabell. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP | AUP |
|----------|----------------------------------|--------|-------|---------|--------|--------|
| Lamictal | Dispergerbar tablett/tuggtablett | 25 mg | 56 st | 196808 | 89,54 | 136,00 |
| Lamictal | Dispergerbar tablett/tuggtablett | 50 mg | 56 st | 399519 | 200,22 | 250,00 |
| Lamictal | Dispergerbar tablett/tuggtablett | 100 mg | 56 st | 197533 | 250,72 | 302,00 |
| Lamictal | Dispergerbar tablett/tuggtablett | 200 mg | 56 st | 399527 | 475,45 | 532,00 |
| Lamictal | Tablett | 25 mg | 21 st | 438499 | 29,27 | 66,50 |
| Lamictal | Tablett | 25 mg | 42 st | 438531 | 58,54 | 101,50 |
| Lamictal | Tablett | 25 mg | 56 st | 411322 | 78,05 | 124,50 |
| Lamictal | Tablett | 50 mg | 42 st | 438564 | 103,16 | 150,50 |
| Lamictal | Tablett | 50 mg | 56 st | 411470 | 137,55 | 185,50 |
| Lamictal | Tablett | 100 mg | 56 st | 411751 | 230,43 | 281,50 |
| Lamictal | Tablett | 200 mg | 56 st | 031351 | 403,82 | 459,00 |

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris 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.

Vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna har TLV att avväga vilka kostnader för användningen av ett läkemedel som ter sig rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Lamictal innehåller substansen lamotrigin och har indikation vid epilepsi och bipolär sjukdom. På marknaden finns även generiskt lamotrigin tillgängligt. TLV konstaterar att behandlingskosten med originalet Lamictal är tydligt högre än med generiska alternativ. Det finns också prisskillnader mellan de olika generiska produkterna.

Epilepsiläkemedel är vanligen inte utbytbara på apotek på grund av ett snävt terapeutiskt fönster på individnivå. Att läkemedlen inte är utbytbara på apotek bedömer TLV inte per automatik är ett hinder för att under läkarinitierade och kontrollerade former ställa över patienter till ett generiskt alternativ.

TLV har därför på eget initiativ tagit upp frågan om läkemedlet Lamictal även fortsättningsvis ska ingå i läkemedelsförmånerna på samma villkor som tidigare.

Det finns relativt lite dokumentation vad avser effekter av byte från originalläkemedel till generika vid behandling av epilepsi. TLV bedömer att randomiserade kliniska prövningar inte har visat någon samvariation mellan byte från originalläkemedel till generika och minskad anfallskontroll.

Läkemedelsverket har i ett yttrande anfört att det inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med byten mellan olika produkter inom

3308/2011

respektive substans vid indikationen epilepsi. Av Läkemedelsverkets yttrande framgår att verket bedömer att det kan finnas risker vid byte mellan olika produkter innehållande samma substans, att det av litteraturen inte går att fastställa hur stor denna risk är, men att det ändå inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med dessa byten.

TLV kan konstatera att Läkemedelsverket inte har i uppgift att bedöma kostnadseffektiviteten vid läkemedelsbehandling och att de prisskillnader som föreligger mellan olika läkemedel därför är irrelevanta ur Läkemedelsverkets perspektiv. TLV å andra sidan, har i uppdrag att väga merkostnaden för läkemedel mot eventuell marginalnytta.

TLV bedömer att existerande prisskillnader i det aktuella fallet inte är motiverade ur ett prioriteringsperspektiv och att förpackningar med priser som överstiger den föreslagna pristoleransen ska uteslutas ur förmånssystemet.

TLV konstaterar att en bristande marknadsfunktion gör att kostnaden för preparat innehållande substansen lamotrigin gör att samhället i dagsläget betalar onödigt mycket för produkter med likvärdig effekt. För att komma till rätta med detta avser TLV att använda sig av en pristolerans som medför att AIP för varje tablett inom respektive styrka inte får kosta mer än den näst billigaste produkt som tillhandahålls. Samtidigt behöver inte någon producent sänka priset till en nivå som är lägre än 35 procent av originalproduktens AIP. Denna senare gräns är densamma som gäller enligt de nyligen beslutade föreskrifterna om en takprisreglering (TLVFS:2011:4 Föreskrifter om ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.). Mot den bakgrunden begär företaget nu ett lägre pris för Lamictal.

Med hänsyn till detta finner TLV att Lamictal nu uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Till det nya priset kan därför Lamictal även i fortsättningen få ingå i läkemedelsförmånerna.

BAKGRUND

För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Ett av TLV:s uppdrag är att ompröva tidigare fattade beslut om subventionering.

I enlighet med uppdraget har TLV utifrån en uppdelning av läkemedelssortimentet i terapi-grupper genomfört omprövningar i form av flera omfattande genomgångar av läkemedelssortimentet. Från och med år 2010 gör TLV omprövningar av mer begränsade delar av läkemedelssortimentet för att prioritera områden där användningen inom förmånerna inte framstår som kostnadseffektiv.

I samband med dessa prioriteringar har TLV funnit att det finns anledning att ompröva subventionen av produkten Lamictal samt dess generiska produkter.

UTREDNING I ÄRENDET

Läkemedlet och dess användning

Lamictal innehåller substansen lamotrigin och har indikation vid behandling av epilepsi och bipolär sjukdom. Lamictal finns i två beredningsformer, tablett (styrkorna 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg) och dispergerbar tablett (styrkorna 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg).

Företaget uppskattar att 75 procent av användningen av Lamictal är för behandling av epilepsi och 25 procent för bipolär sjukdom.

Lamictal har följande indikation vid epilepsi:

Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre

- Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall
- Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamictal ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom.

Barn och ungdomar från 2 till 12 år

- Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom.
- Monoterapi av typiska absenser.

Vanlig underhållsdos i monoterapi är 100-200 mg/dag en gång dagligen eller uppdelat på två doser. Vid tilläggsbehandling justeras dosen upp eller ned beroende på om det ges tillsammans med en hämmare eller inducerare av lamotriginmetabolism.

Lamictal har följande indikation vid bipolär sjukdom:

Vuxna från 18 år och äldre

- Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder.
- Lamictal är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder.

Vanlig underhållsdos i monoterapi är 200 mg/dag en gång dagligen eller uppdelat på två doser. Vid tilläggsbehandling justeras dosen upp eller ned beroende på om det ges tillsammans med en hämmare eller inducerare av lamotriginmetabolism.

Frågeställningen

Huvudfrågeställningen i den begränsade omprövningen av Lamictal är om de läkemedel som kostar mer än andra, likvärdiga, produkter ska kvarstå i förmånen till rådande priser. Omprövningen syftar inte till att pröva subventionsstatus av substansen lamotrigin.

TLV konstaterar att behandlingskosten med originalet Lamictal är betydligt högre än med generiska alternativ. För sexmånaderperioden fram till och med september 2011 var den totala kostnaden för Lamictal från GSK 33 miljoner kronor och antal DDD 862 000, vilket ger en genomsnittlig kostnad på 38 kronor per DDD. Under samma period var den totala kostnaden för generiskt lamotrigin cirka 39 miljoner kronor och antalet DDD cirka två miljoner.

Det finns också prisskillnader inom generikasegmentet. Exempelvis är kostnaden per DDD för den mest säljande produkten, Lamotrigin Actavis, 20 kronor att jämföra med cirka 11 kronor för det generiska som säljer näst mest (Lamotrigin BMM Pharma). För substansen lamotrigin finns också en omfattande parallellimport. Sett till antalet DDD säljer Lamictal från parallellimportörer nästan lika mycket som GSK:s Lamictal, till nästan identisk kostnad per DDD.

Det finns relativt lite dokumentation vad avser effekter av byte från originalläkemedel till generika vid behandling av epilepsi. I en systematisk översikt och metaanalys (Kesselheim et al 2010) konkluderas att tillgängliga randomiserade kliniska prövningar inte visar någon samvariation mellan minskad anfallskontroll och byte till generika. Observationella studier indikerar att byte från originalpreparat till generika kan vara associerat med återbyte till originalläkemedel och ökat sjukvårdsutnyttjande.

I en nyligen publicerad studie (Erickson et al, 2011) analyserades frågan om byte från originalläkemedel till motsvarande generika var kopplat till ökad risk för anfallsrelaterade biverkningar. Analysen bygger på en retrospektiv kohortstudie som tar data från en stor amerikansk försäkringsdatabas som jämför patienter med epilepsi sex månader efter byte från original av fenytoin och lamotrigin till generika med en matchad grupp som kvarstått på original. För substansen lamotrigin sågs ingen skillnad i byte till annan epilepsibehandling mellan generikagruppen och de som kvarstått på originalet (RR 1,00; 95 procent KI 0,84-1,19). För substansen fenytoin sågs dock en statistiskt signifikant skillnad (RR 1,85; 95 procent KI 1,50-2,29). Generikagruppen och originalgruppen visade ingen skillnad i akut eller sjukhusvård (av någon orsak) med fenytoin (RR fenytoin 0,96; 95 procent KI 0,80-1,16) eller lamotrigin (RR 0,97; 95 procent KI 0,80-1,17).

Yttranden

Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Socialstyrelsen, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, Riksförbundet för social och mental hälsa, Svenska Diabetesförbundet och Svenska Epilepsiförbundet är de myndigheter och organisationer som har fått möjlighet att yttra sig angående beslutsunderlaget. Följande yttranden har kommit in:

3308/2011

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp välkomnar TLV:s utredning, instämmer i de bedömningar som görs och har inget att invända mot förslag till beslut.

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket delar TLV:s bedömning att vid icke-epilepsi indikationerna finns inga hinder att ställa över patienter mellan preparat inom substansen.

Vad beträffar epilepsi-indikationen för Topimax, Neurontin och Lamictal så har LV och specialistföreningen bedömt att epilepsiläkemedel inte är utbytbara på grund av ett snävt terapeutiskt fönster på individnivå. Bakgrunden är att ett byte till ett annat läkemedel än det som patienten behandlas med kan ge en annan exponering p.g.a. att en viss skillnad tillåts mellan originalpreparatet och generiskt läkemedel. Denna skillnad i exponering skulle kunna resultera i ett anfall med de allvarliga konsekvenser (körkortsindragning, allvarligt trauma) som ett anfall kan föra med sig.

Att byta produkt ”under kontrollerade former” kan knappast reducera risken för eventuella skillnader i exponering mellan olika produkter.

Läkemedelsverket har förtydligat sitt yttrande och anfört följande.

Godkännande av ett generika bygger på att s.k. bioekvivalens visas med en redan godkänd produkt. Bioekvivalens anses visad då skillnaden i medelvärde av en farmakokinetisk variabel som AUC och C_{max} inte skiljer mer än att den, med viss sannolikhet, är mindre än uppställda acceptansgränser. Det är viktigt att förstå att det som testas är skillnader på gruppnivå. Under många år pågick en diskussion, inte minst i USA, om det är möjligt att testa om två produkter är utbytbara. Ursprunget till diskussionen var att ”mannen på gatan” uppfattade att definitionen på ett generikum var att det ”inte spelar någon roll för mig vilken produkt jag tar”. Till slut landade dock den diskussionen i att det inte går att på ett rimligt sätt testa utbytbarhet på individnivå.

Denna diskrepans mellan kraven för ett godkännande (bioekvivalens på gruppnivå) och viljan att av ekonomiska skäl ha ett utbytbarhetssystem (på individnivå) styr Läkemedelsverkets hantering av dessa frågor. För de allra flesta läkemedel är terapeutiskt index så brett att vi bedömer att utbyte kan ske med bibehållen effekt och säkerhet även om det skulle finnas ett litet samspel mellan enskild patient och produkt. För de (relativt få) läkemedel som har ett snävt index gör dock Läkemedelsverket bedömningen att det kan finnas en oacceptabel risk för samspel med kliniska konsekvenser för den enskilda individen i form av såväl annan biverkningsprofil som terapivikt.

Det är därför bl.a. produkter som innehåller en rad substanser mot epilepsi inte klassas som utbytbara. Denna bedömning gäller inte automatiskt för alla antiepileptiska substanser utan föregås av en substansspecifik prövning; ofta med stöd ifrån extern expertis.

Av ovan framgår att det inte går att studera utbytbarhet på ett bra sätt på individnivå. Således finner Läkemedelsverket inte litteraturen inom området speciellt övertygande – det är studiedata på gruppnivå med för frågeställningen mycket begränsad omfattning och ger således inte mer än bioekvivalensstudier. Att i en klinisk studie karakterisera patienter med oacceptabel risk ter sig nästan omöjligt. Således saknas data för att möjliggöra en

3308/2011

generaliserbar nytta/risk-värdering av utbytbarhet, såväl i allmänhet som under ”kontrollerade former”, för läkemedel med snävt terapeutiskt index.

Sammanfattningsvis anser Läkemedelsverket därför att vissa substanser inte bör ingå i utbytbarhetssystemet. Därmed säkerställs behandlingen av enskilda patienter och det leder också till att förtroendet för systemet i sin helhet upprätthålls.

Om vissa produkter inte längre subventioneras kommer detta leda till byte mellan produkter. Även om förskrivare uppmanas till ökad uppföljning av patienten under en övergång menar Läkemedelsverket att det inte går att utesluta negativa kliniska konsekvenser för enskilda patienter i samband med dessa byten.

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. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV 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, vice förbundsordföranden David Magnusson, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen, docenten Susanna Wallerstedt, professorn Per Carlsson och t.f. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit Magnus Köping-Höggård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och juristen Malin Blixt.

Catarina Andersson Forsman

Magnus Köping-Höggård