

Datum
2015-03-31Vår beteckning
3672/2014**SÖKANDE**H. Lundbeck AB
Box 23
250 53 Helsingborg**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Selincro, filmdragerad tablett 18 mg ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Selincro	Filmdragerad tablett	18 mg	28 tablett(er)	138603	786,80
Selincro	Filmdragerad tablett	18 mg	14 tablett(er)	580104	393,40

ANSÖKAN

H. Lundbeck AB (företaget) har ansökt om att Selincro ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs, i enlighet med tabell på s. 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Alkoholberoende

Alkoholberoende definieras generellt som fortsatt alkoholkonsumtion trots allvarliga hälsoproblem och/eller sociala konsekvenser. Alkoholkonsumtionsmönstret kan vara samma mellan olika individer medan utfallet ändå olika. Detta beror på en rad olika faktorer så som den sociala omgivningen, emotionella hälsan och arvsmassan. Alkohol påverkar flera olika system i hjärnan, bl.a. dopaminsystemet, glutamatsystemet, serotoninssystemet, GABA-systemet och opioidsystemet. De biologiska mekanismerna som ligger bakom utveckling av alkoholberoende är fortfarande oklara.

Enligt STADs rapportserie från feb 2014 var andelen personer med alkoholberoende i Sverige 318 000 personer i åldrarna 17-84 år. Enligt Socialstyrelsen/Statens folkhälsoinstitut 2012, var det totalt 4 500 alkoholrelaterade dödsfall¹ i Sverige år 2009.

Selincro

Selincro har indikationen reduktion av alkoholkonsumtion hos vuxna patienter med alkoholberoende med en hög risknivå² (DRL, drinking risk level) utan fysiska abstinenssymtom och som inte kräver omedelbar avgiftning. Selincro ska endast förskrivas tillsammans med psykosocialt stöd med fokus på följsamhet till behandlingen och minskad alkoholkonsumtion. Behandling med Selincro ska endast påbörjas hos patienter som fortsätter att ha ett högt DRL två veckor efter initial bedömning.

Verkningsmekanism

Selincro innehåller substansen nalmefen som utövar sin effekt via opioidsystemet. Nalmefen är en selektiv opioidreceptorligand med antagonistaktivitet vid μ - och δ -receptorerna och partiell agonistaktivitet vid κ -receptorn.

Dosering

Selincro är en filmdragerade tabletten som ska tas vid behov när patienten upplever en risk för att dricka alkohol. Tabletten tas helst 1–2 timmar före den förväntade tidpunkten för alkoholkonsumtion. Den maximala dosen av Selincro är en tablett om dagen

¹ Med alkoholrelaterat dödsfall avses här dödsfall där alkohol eller en alkoholbetingad organskada har omnämnts på dödsorsaksintyget, antingen som underliggande eller bidragande dödsorsak.

² Alkoholkonsumtion på >60 g alkohol/dag för män, >40 g alkohol/dag för kvinnor.

Behandlingsrekommendationer

Idag finns det tre olika substanser som är godkända för behandling av alkoholberoende och som samtidigt ingår inom förmånerna; disulfiram, akamprosatsat och naltrexon.

Enligt Läke-medelsverkets behandlingsrekommendationer kan psykosocialt stöd, om alkoholberoende konstaterats, kombineras med en motiverad farmakologisk behandling. Vidare är det angivet att disulfiram, akamprosatsat och naltrexon alla har en plats i terapin av alkoholberoende.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård (2014) så kan Nalmefen jämföras med naltrexon och har god effekt. Dock saknas klinisk erfarenhet, vilket i nuläget motiverar en något lägre prioritering.

Enligt Läke-medelskommittén i Uppsala Läns Landsting kan nalmefen eller naltrexon användas om målet är reduktion av alkoholkonsumtion trots att naltrexon inte har indikationen. Nalmefen och naltrexon har snarlika verkningsmekanismer. Nalmefen kan övervägas för reduktion av alkoholkonsumtion hos vuxna patienter med alkoholberoende med en hög risknivå³.

Jämförelsealternativ

Företaget har i sin ansökan använt Naltrexon som jämförelsealternativ i sin hälsoekonomiska analys. I deras pivotala studier har däremot effekten studerats mot placebo i kombination med psykosocialt stöd.

Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys i syfte att jämföra kostnaden vid behandling med Naltrexon med kostnaden vid behandling med Selincro. I analysen antas inga skillnader i klinisk eller hälsorelaterad effekt mellan Selincro och Naltrexon. Analysen baseras därför enbart på direkta kostnader vid användningen av läkemedlen. Två typer av kostnader inkluderas:

- Läkemedelskostnad för behandling
- Kostnader för levermonitorering

³ Alkoholkonsumtion på >60 g alkohol/dag för män, >40 g alkohol/dag för kvinnor.

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.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Selincro används för behandling av alkoholberoende, vilket definieras som fortsatt alkoholkonsumtion trots allvarliga hälsoproblem och/eller sociala konsekvenser. Målet för behandling av alkoholberoende är minskade alkoholrelaterade problem. Detta kan uppnås genom alkoholfrihet, minskad total konsumtion och/eller färre högkonsumtionstillfällen.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Selincro utgörs av behandling med Naltrexon. Naltrexon har en snarlik verkningsmekanism som Selincro, och används i likhet med Selincro för att minska alkoholkonsumtionen. Valet av jämförelsealternativ stöds av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård (2014), Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2007) och Läkemedelskommittén i Uppsala Läns Landsting (2013). Att Naltrexon används för reduktion av alkoholkonsumtion hos patienter med hög⁴ alkoholkonsumtion framgår även av ett expertutlåtande från den expert som TLV anlitat i frågan. Experten anger att Naltrexon idag är förstahandsvalet för denna patientgrupp. Även om naltrexon har en bredare indikation än Selincro anser TLV att tillräcklig evidens föreligger för att naltrexon i klinisk praxis används för behandling av den patientgrupp som Selincro är indicerat för.

Det finns idag inga direkt jämförande studier mellan nalmefen och naltrexon. Företaget har dock kommit in med en indirekt jämförande studie mellan naltrexon och nalmefen. Därutöver har företaget hänvisat till en Cochraneöversikt från 2010. Företaget menar att underlaget visar att det saknas evidens för att naltrexon har effekt inom utvärderad indikation. TLV bedömer emellertid att det utifrån tillgängligt material inte går att dra några slutsatser ifråga om hur effekten av naltrexon förhåller sig till effekten av nalmefen. Detta beror bland annat på att

⁴ Alkoholkonsumtion på >60 g alkohol/dag för män, >40 g alkohol/dag för kvinnor

3672/2014

studiepopulationen från naltrexon-studierna är bredare än den för Selincro-studierna (ESENSE 1, ESENSE 2 och SENSE)⁵, att jämförelsearmarna med avseende på form av psykosocialt stöd är för olika i de kliniska studierna samt att studiedesignen skiljer sig väsentligt åt mellan studierna. Osäkerheten i den indirekta jämförelsen bedöms vara mycket hög.

TLV bedömer mot bakgrund av ovanstående att företaget inte med tillräcklig tillförlitlighet visat hur behandling med nalmefen effektmässigt förhåller sig till det relevanta jämförelsealternativet, naltrexon. TLV anser inte att företaget har visat att Selincro har en bättre effekt än naltrexon.

I företagets kostnadsminimeringsanalys antas inga skillnader i klinisk eller hälsorelaterad effekt mellan Selincro och Naltrexon. Analysen inkluderar kostnaden för läkemedlet och kostnader för levermonitorering.

I huvudsak skiljer två antaganden mellan TLV:s och företagets kostnadsminimeringsanalys:

- Läkemedelsåtgång för Naltrexon
- Skillnader i levermonitorering

Företaget anser att det saknas vetenskapligt stöd för att Naltrexon används vid behov. TLV gör dock bedömningen att det förekommer att Naltrexon förskrivs som vid behov. Detta stöds av en av experterna som TLV tillfrågat i ärendet. Vid behandling med Naltrexon baserar företaget läkemedelsåtgången utifrån förskrivningsdata, vilken omfattar patienter som behandlas vid primärvården och som förskrivits Naltrexon under år 2013. Vid beräkningen av den genomsnittliga läkemedelsåtgången har patienter exkluderats om patienten:

- Mottagit förskrivning från annan vårdgivare än primärvårdsläkare
- Endast hämtat ut ett recept
- Inte hämtat ut recept inom tre månader från att föregående recept hämtats ut

Beräkningen av den genomsnittliga läkemedelsåtgången resulterar utifrån detta till i genomsnitt 1,19 tabletter per dag. TLV anser dock att den genomsnittliga läkemedelsåtgången i företagets beräkningar sannolikt är högre än den i verkligheten, då patienter med låg användning av Naltrexon sorterats ut ur datan, exempelvis i samband med vid behovsmedicinering med naltrexon eller i samband med den rekommenderade dosen (1 tablett dagligen) för behandling av alkoholberoende. TLV anser att det är rimligt att anta att det kan gå längre tid än tre månader mellan uthämtade recept. Denna patientgrupp har emellertid rensats bort från företagets beräkningar av läkemedelsåtgången för Naltrexon.

⁵ Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W. "Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene", *Biol Psychiatry*, 73(8):706-13, 2013.

Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K. "A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence", *Euro Neuropsychopharm*, 23(11): 1432-42, 2013.

Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A. "Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study", *J Psychopharmacol*, 28(8): 733-744, 2014.

3672/2014

Därutöver skiljer sig inte förskrivningsdata avseende patienterna utifrån målen med behandlingen. Patienter som använder Naltrexon med målsättning utifrån Selincros indikation ingår endast som en del av alla patienter som behandlas med Naltrexon i förskrivningsdata.

Baserat på att det inte finns en angiven vidbehovsdosering i produktresumén, och inte heller i behandlings rekommendationerna för naltrexon gör TLV bedömningen att det är osäkert att anta vidbehovsförskrivning med Naltrexon. TLV antar därför en kontinuerlig förskrivning av Naltrexon vid indikationen för Selincro. Detta antagande får dock, som nämnts ovan, betraktas som konservativt, eftersom det får anses rimligt att anta att en viss förskrivning av naltrexon görs vid behov.

TLV anser att företagets marknadsundersökning visar att det förekommer leverfunktionstester vid behandling med Naltrexon. TLV menar dock, med stöd av vetenskaplig dokumentation⁶ och Socialstyrelsens nationella riktlinjer på området, att Naltrexon har en i det närmaste obefintlig påverkan på levern vid angiven dosering (50 mg/dag). Enligt bilagan till Socialstyrelsens riktlinjer anges att det förekommer en dosberoende leverpåverkan vid behandling med Naltrexon vid doser över den rekommenderade dosen, med upp till 300 mg/dag. Detta är dock inte detsamma som att leverpåverkan kan ses för de patienter som har en dosering som är jämförbar för den patientgrupp som avses behandlas med Selincro. TLV anser utifrån det underlag som TLV tagit del av, att företaget inte på ett tillförlitligt sätt har styrkt eller gjort troligt att frekvensen leverfunktionstester kommer att vara annorlunda mellan Selincro jämfört med Naltrexon vid behandling av alkoholberoende.

Mot bakgrund av att företaget inte kunnat påvisa någon faktisk skillnad i förekomst av leverfunktionstester, gör TLV bedömningen i den hälsoekonomiska analysen, att dessa i dagsläget sannolikt inte skiljer sig åt vid behandling med Selincro respektive behandling med Naltrexon. Antagandet resulterar i att inga skillnader i antal återbesök förekommer, då återbesöken baseras utifrån leverfunktionstesterna. I TLV:s grundscenario omfattas därför varken kostnader för leverfunktionstester eller återbesök, utan endast läkemedelskostnader.

Vid antagande om kontinuerlig behandling (1 tablett/dag) med Naltrexon istället för vid behov (0,56 tablett/dag) är läkemedelskostnaden för Selincro högre än för Naltrexon.

Av 8 § lagen om läkemedelförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs. Det är således företaget som i detta fall måste visa att den högre behandlingsskostnaden för Selincro jämfört med Naltrexon motsvaras av en högre patientnytta. TLV anser emellertid inte att företaget har styrkt skillnaden i behandlingsskostnad med data, som på ett tillförlitligt sätt, visar på fördelar med Selincro jämfört med Naltrexon och som därigenom motiverar det högre

⁶ **Yen M. H.**, Ko H.c, Tang F.I, Lu R.B, Hong J.S. "Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism", Alcohol, 38(2): 117-20, 2006 Feb.

Lucer M.R., Silverman B.L, Illeperuma A, O'Brien C.P. "Hepatic safety of once-monthly injectable extended-release naltrexone administered to actively drinking alcoholics", Alcohol Clin Exp Rec, 32(3):498-504, 2008 Mar.

Croop R.S., Faulkner E.B, Labriola D.F. "The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism". Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group", Arch Gen Psychiatry, 54(12):1130-5, 1997 Dec.

3672/2014

priset. Kravet på kostnadseffektivitet i relation till både människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen förändrar inte denna bedömning.

Vid en sammanvägd bedömning utifrån människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och de övriga kriterier som uppställs i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. finner TLV således att kriterierna för att kunna bevilja generell subvention för Selincro, filmdragerad tablett, till nuvarande pris, 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; generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, förvaltningschefen Margareta Berglund Röden, läkemedelschefen Karin Lendenius och förbundsordföranden Elisabeth Wallenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Loudin Daoura och hälsoekonomen Sara Dalin. I handläggningen har även jurist Lena Telerud, senior medicinsk rådgivare Rune Dahlqvist och medicinsk utredare Maria Storey deltagit.

Stefan Lundgren

Loudin Daoura