

**SÖKANDE**H. LUNDBECK AB
Box 23
250 53 Helsingborg**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

LÄKEMEDELSFÖRHÅLLNINGSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att läkemedlet Azilect ska ingå i läkemedelsförhållningarna med nedanstående begränsningar och villkor från och med 2008-07-01 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
AZILECT	Tablett	1 mg	Tryckförpackning 28 tabletter	024002	938,00	1004,00
AZILECT	Tablett	1 mg	Tryckförpackning 112 tabletter	024068	3442,00	3558,00

Begränsningar

För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

ANSÖKAN

H. LUNDBECK AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
AZILECT	Tablett	1 mg	Tryckförpackning, 28 tabletter	024002	938,00
AZILECT	Tablett	1 mg	Tryckförpackning, 112 tabletter	024068	3442,00

UTREDNING I ÄRENDET

Enligt beslut från Läkemedelsförmånsnämnden den 16 maj 2006 ska Azilect ingå i läkemedelsförmånerna till och med den 30 juni 2008 för behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervallet (end-of-dose-fluktuationer).

I sin motivering till tidsbegränsning framhöll nämnden följande: "Vid ny ansökan om subvention för Azilect får företaget tillfälle att i en hälsoekonomisk studie visa att Azilect är kostnadseffektivt i jämförelse dels med substansen entakapon, dels med substansen selegilin. Företaget bör också visa att Azilect är effektivt, säkert och kostnadseffektivt för behandling av patienter både under och över 70 år".

Företaget har nu ansökt om fortsatt subventionering av Azilect vid tilläggsbehandling.

Parkinsons sjukdom är en kronisk och gradvis fortskridande sjukdom. Den yttrar sig som ofrivilliga skakningar i armarna och/eller benen och muskelstelhet. Symtomen orsakas huvudsakligen av nedbrytning av nervbanor med dopamin som transmittor. Patienternas motoriska symtom står i relation till bristen på dopamin och de kan helt eller delvis korrigeras med levodopa.

När patienten kommer in i komplikationsfasen med svåra motoriska svängningar eller onormal rörlighet (dyskinesi) kombineras behandlingen med andra läkemedel som monoaminoxidas-B-hämmare (MAO-B-hämmare) och katekol-O-metyltransferashämmare (COMT-hämmare).

Den aktiva substansen i Azilect är rasagilin, som är en selektiv, irreversibel MAO-B-hämmare liksom selegilin. I likhet med selegilin kan Azilect ges ensamt eller som tilläggsbehandling vid Parkinsons sjukdom.

Företaget har redovisat data från en pågående hälsoekonomisk studie, en analys från patientregistret samt förskrivningsdata.

Den hälsoekonomiska studien jämför Azilect med selegilin. Antalet patienter som använder selegilin i studien är dock för lågt och uppföljningstiden för kort för att kunna dra några slutsatser om Azilects kostnadseffektivitet från studien.

Analysen av data från patientregistret visar vilka patienter som använder de olika läkemedlen samt vem som förskriver. Det går inte att se några större skillnader mellan de patientgrupper som får Azilect, selegilin eller entakapon vad gäller ålder, kön eller antalet andra läkemedel. Azilect förskrivs till en större andel av specialistläkare medan selegilin oftare förskrivs av allmänläkare.

Av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer, vid Parkinsons sjukdom, som är baserade på SWEMODIS (Swedish Movement Disorder Society) - Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom framgår sammanfattningsvis följande:

För nya patienter med föga funktionshämmande symtom är behandlingsförslaget selegilin eller Azilect med tillägg av levodopa eller dopaminagonist om det krävs.

För patienter med symtomfluktuation (dosglapp) är behandlingsförslaget enligt rekommendationerna antingen en uppdelning av levodopadosen, tillägg av enzyinhämmare (till exempel MAO-B hämmare som selegilin och Azilect eller COMT-hämmare som entakapon) eller tillägg av dopaminagonist.

För patienter med ”On-off”-syndrom rekommenderas en fördelning av levodopadosen, tillägg av entakapon, tolkapon eller Azilect. Selegilin anges ha en ökad biverkningsrisk vid avancerad sjukdom och är svårt att använda/tolerera.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till nämnden förordat att Azilect inte ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Läkemedelsförmånsnämnden 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.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att det underlag som företaget presenterat utifrån vad nämnden angav i sitt tidigare beslut om tidsbegränsad subvention ger inte tillräckligt underlag för att medge generell subvention.

Efter nämndens tidigare beslut har det emellertid tillkommit nya behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket. Av dessa framgår att selegilin inte är ett lämpligt behandlingsalternativ vid "On-off"-syndrom. Däremot är entakapon, tolkapon och rasagilin (Azilect) behandlingsalternativ i dessa fall. Nämnden finner att hänsyn rimligen bör tas till dessa riktlinjer i detta fall. Nämnden finner vidare att behandling med Azilect är kostnadseffektiv i förhållande till alternativen entakapon och tolkapon. Azilect bör sålunda medges subvention begränsad till behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. Dessa tillstånd måste anses ha hög svårighetsgrad.

Det kan i och för sig diskuteras om den högre kostnaden för Azilect borde ställas i relation till biverkningarna hos selegilin – som gör selegilin olämpligt som behandlingsalternativ vid "On-off"-syndrom. Företaget har inte presenterat någon utredning kring hur högt avsaknaden av biverkningarna ska värderas och hur det står i relation till kostnaden för Azilect. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer innebär i detta fall att selegilin överhuvudtaget inte bör ses som ett lämpligt alternativ. Det relevanta jämförelsealternativet är därför de substanser som faktiskt är ett alternativ i dessa behandlingssituationer. Slutligen kan konstateras att patienter med "On-off"-syndrom är en sådan patientgrupp som är möjlig att avgränsa tillräckligt tydligt för att begränsad subvention ska kunna medges.

Eftersom subventionen kan begränsas på de sätt som angetts ovan, finner Läkemedelsförmånsnämnden att Azilect uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset, med den angivna begränsningen.

Företaget ska åläggas att i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om de begränsningar som gäller enligt detta beslut.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läke-medelsförmånsnämnden. 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 (skiljaktig), professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, professor Rune Dahlqvist (skiljaktig), docent Ellen Vinge (skiljaktig), överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Gunilla Eriksson och Andreas Engström. I handläggningen har även deltagit Leif Lundquist.

Axel Edling

Gunilla Eriksson

Per Carlsson, Rune Dahlqvist och Ellen Vinge var skiljaktiga och ville avslå ansökan. De anförde följande:

Läke-medelsförmånsnämnden beslutade år 2006 att Azilect skulle ingå i förmånen under en tidsbegränsad period fram till 30 juni 2008 och med den uttalade avsikten att företaget till dess skulle visa att Azilect är kostnadseffektivt i jämförelse dels med entakapon, dels i jämförelse med selegilin. Orsaken till detta krav var dels att selegilin är verkningsmässigt snarlikt rasagilin (Azilect), dels att selegilin används i stor omfattning i Sverige och i övriga världen i kombinationsbehandling av Parkinsons sjukdom. Dessutom konstaterades att den godkända indikationen för selegilin är snarare vidare än den för rasagilin, och att preparatkostnaden för selegilin är en bråkdel av den för Azilect. Företaget ålades vidare att visa att Azilect är effektivt, säkert och kostnadseffektivt för behandling av patienter både under och över 70 års ålder.

Vi menar att företaget inte uppfyller de krav på kompletterande dokumentation och hälsoekonomisk analys som LFN efterlyst. Vi finner inte heller någon information i företagets ansökan som gör LFN:s krav på kompletterande information mindre relevant.

En nyckelfråga är nu, liksom vid det tidigare ansökningstillfället, om biverkningarna hos Azilect och selegilin skiljer sig åt på ett avgörande sätt? I Läke-medelsboken 2007/2008 anger författarna till kapitlet om behandling av Parkinsons sjukdom att "biverkningarna för rasagilin (Azilect) verkar vara mildare, framför allt hos yngre patienter, men långtidssäkerheten är ännu inte klarlagd"

2275/2007

I en nyligen publicerad rapport från en workshop arrangerad av LäkeMedelsverket anger författarna, utan referens att ” Selegilin har ökad biverkningsrisk vid avancerad sjukdom och är svårt att använda ”. Vittnesmål från ledande neurologer och geriatriker i Sverige talar för att specialister inom neurologi föredrar att sätta in Azilect framför selegilin när patienten får besvärande on-off – syndrom.

Det finns alltså viss erfarenhetsbaserad kunskap som tyder på att Azilect kan ha mildare biverkningar jämfört med selegilin. Däremot föreligger ingen jämförande vetenskaplig studie mellan medlen som styrker överlägsenhet för rasagilin. Inte heller har företaget lämnat in någon vetenskaplig dokumentation som stöder att byte från selegilin till rasagilin skulle ge bättre sjukdomskontroll och/eller färre eller lindrigare biverkningar. Även om det faktiskt förhåller sig så att selegilin ger mer biverkningar än Azilect så bör denna skillnad kvantifieras och värderas för LFN att kunna väga denna eventuella hälsoförlust emot en avsevärt högre kostnad för Azilect. Något försök till sådan uppskattning av kostnadseffektiviteten har företaget inte presenterat.

Vi menar att LFN inte har ett tillfredställande beslutsunderlag för att kunna värdera kostnadseffektiviteten hos Azilect. När underlag för sådan bedömning inte föreligger kan inte heller LFN i normalfallet besluta om subvention.

Med detta särskilda yttrande vill vi härmed reservera oss mot beslutet att godkänna fortsatt subvention av Azilect.