

2011-03-02

**Vår beteckning**

1241/2010

**SÖKANDE**

H. Lundbeck AB  
Box 23  
250 53 Helsingborg

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Azilect, tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna vid behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) i de fall selegilin inte är lämplig eller inte kan ges.

Azilect ingår även fortsättningsvis i läkemedelsförmånerna för behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa.

## ANSÖKAN

H. Lundbeck AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna vid behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) i de fall selegilin inte är lämplig eller inte kan ges

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
AZILECT	Tablett	1 mg	28 tablett(er)	024002	972,00
AZILECT	Tablett	1 mg	112 tablett(er)	024068	3567,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Azilect innehåller monoaminoxidas-B-hämmaren rasagilin och har indikation för behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (end-of-dose-fluktuationer).

Azilect ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa.

Företaget har nu ansökt om att Azilect även ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa), i de fall där behandling med selegilin (en annan MAO-B-hämmare) inte är lämplig eller inte kan ges. Enligt Läkemedelsverkets/SWEMODIS behandlingsrekommendationer utgör både selegilin och Azilect alternativ vid start av behandling av unga eller medelålders patienter med föga funktionshämmande symtom. Enligt samma behandlingsrekommendationer är alternativ monoterapi när patienter har utvecklat funktionshämmande symtom dopaminagonisterna pramipexol eller ropinirol.

Det finns inga randomiserade kliniska studier där effekten av Azilect i monoterapi studerats på patienter som inte kan ta selegilin. Företaget hänvisar till en observationsstudie där behandling med Azilect studerades i klinisk praxis i Tyskland under fyra månader. I det materialet finns en subgrupp av 29 patienter som först behandlats med selegilin och sedan med Azilect och som efter byte till Azilect bedöms ha erhållit en bättre effekt.

Det finns inga direkt jämförande studier där effekten av Azilect har jämförts mot selegilin. I Läkemedelsverkets monografi över Azilect framkommer att jämförande studier mot selegilin saknas men effekten förefaller vara likvärdig. Behandlingskostnaden per dag är cirka 5 till 6 gånger högre med Azilect jämfört med selegilin.

Företaget har bifogat indirekta jämförelser mellan Azilect och selegilin i första linjens behandling. Utifrån dessa framstår det som att patienter som behandlats med Azilect kvarstår längre tid i monoterapi jämfört med selegilin, dvs. fördröjer tid till tillägg av levodopa. Mediantid till tillägg av levodopa uppskattas till 50 månader för Azilect utifrån en uppföljning

1241/2010

av den s.k. TEMPO-studien och 26 månader för selegilin utifrån den s.k. DATATOP-studien. Dock kan inte jämförelsen placebojusteras eftersom samtliga patienter i Azilect-studien som behandlats med placebo fick aktiv behandling efter sex månader. I selegilin-studien var tid till tillägg av levodopa primärt effektmått men sekundärt mått i Azilect-studien.

Företaget använder ovannämnda indirekta jämförelse i en hälsoekonomisk modell. I modellen antas patienter som står på antingen Azilect eller selegilin övergå till levodopabehandling när sjukdomen progredierar. Levodopabehandling antas vidare vara korrelerat med motorfluktuationer som i sin tur är förknippade med sämre livskvalitet och högre kostnader. Kostnader för patienter med motorfluktuationer har tagits från en fransk studie som är gjord i slutet av 1990-talet. I modellens base-case scenario blir den inkrementella kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 27 578 kronor.

Företaget hävdar vidare att följsamheten till behandling med Azilect jämfört med selegilin är bättre utifrån resultaten från en amerikansk registerstudie. Företaget har inte värderat nyttan med en eventuellt ökad följsamhet.

Företaget har även gjort en hälsoekonomisk jämförelse mot dopaminagonister, framförallt mot pramipexol. Effektdata baseras på en indirekt jämförelse mellan Azilect och pramipexol utifrån de s.k. ADAGIO- och PROUD-studierna. I studierna var patienterna olika sjuka. I ADAGIO var medelvärdet vid baslinje 20 UPDRS-poäng och i PROUD var samma värde 24 UPDRS-poäng. UPDRS är en symtomskala som mäter svårighetsgrad för Parkinsonpatienter. Enligt företagets hälsoekonomiska analys framstår behandling med Azilect som kostnadseffektiv i de flesta scenarier jämfört med pramipexol eftersom Azilect beräknas vara kostnadsbesparande samtidigt som livskvaliteten blir bättre. I en kompletterande analys, där företaget antagit prisnivåer på generisk pramipexol motsvarande 10 procent av vad originalet kostar, beräknas kostnaden till 598 679 kronor för ett vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV anfört att:

”Azilect omfattas av läkemedelsförmånerna som tillägg till levodopabehandling. En utvidgning av förmån att gälla även monoterapi kan vara motiverad men endast om Selegilin prövats och inte ger godtagbar effekt eller biverkningar. Endast i dessa fall kan den högre prisnivån vara motiverad.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Azilect ska omfattas av läkemedelsförmånerna som andrahandspreparat efter att Selegilin prövats och befunnits vara mindre lämpligt beroende på biverkningar.”

TLV 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 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.

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att det inte finns tillräckligt stöd i studier att unga eller medelålders patienter i tidig fas av Parkinson som avbryter behandling med selegilin på grund av biverkningar skulle ha effekt och bättre tolerabilitet genom behandling med Azilect.

Företaget har heller inte visat graden av biverkningsproblematik med selegilin vid behandling av unga eller medelålders patienter i tidig fas av Parkinson. Behandling med Azilect är betydligt dyrare än behandling med selegilin.

TLV bedömer att den kliniska dokumentationen mot annan relevant behandling i monoterapi är bristfällig. Denna brist och andra brister medför att de framräknade kostnadseffektivitetsresultaten inte är trovärdiga. TLV gör därför bedömningen att det inte går att dra slutsatsen att behandling med Azilect är kostnadseffektiv jämfört med relevanta alternativ utifrån det underlag som inkommit till TLV.

Exempelvis finns det flera brister i företagets hälsoekonomiska modell där Azilect jämförs mot selegilin. För det första baseras effektdata på en indirekt jämförelse där data för Azilect tas från den s.k. TEMPO-studien och data för selegilin tas från den s.k. DATATOP-studien. På grund av studiedesignen i Azilectstudien kan inte data placebojusteras efter tidpunkten sex månader vilket gör det svårt att jämföra skillnader i tid till att levodopa läggs till. Poängteras bör att ingen effektskillnad sågs i tid till att levodopa läggs till mellan Azilect och placebo i TEMPO-studien under de första sex månaderna där studien var placebokontrollerad. I selegilin-studien var dessutom tid till tillägg av levodopa primärt effektmått medan det endast var sekundärt effektmått i Azilect studien, d.v.s. selegilin-studien var utformad för att just studera tid till levodopa tillägg. För det andra är det inte helt självklart att levodopa bör sättas in direkt efter behandling med Azilect eller selegilin. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer föreslås även dopaminagonister. TLV ska jämföra nya läkemedel och dess plats i behandlingskedjor med det mest kostnadseffektiva alternativet. För det tredje är kostnadsdata i modellen inte är anpassade till svenska förhållanden utan tagna från en drygt tio år gammal fransk studie, vilket ytterligare ökar osäkerheten.

1241/2010

Vidare bedömer TLV att det också finns flera brister i företagets inskickade hälsoekonomiska modell där Azilect jämförs mot dopaminagonisten pramipexol. För det första påverkar sjukdomens svårighetsgrad sannolikt behandlingsresultat och sjukdomsprogression och i de studier som ligger till grund för den indirekta jämförelsen är studiedeltagarna olika svårt sjuka. Det försvårar jämförelsen. För det andra baseras inte de ingående studierna på den patientgrupp som ansökan avser, dvs. på de patienter där selegilinbehandling inte anses lämplig. Att effektdata är hämtade från studier som är gjorda på en annan än den relevanta patientpopulationen ökar osäkerheten.

Sammantaget bedömer TLV att företaget inte har visat att behandling med Azilect i monoterapi är kostnadseffektiv för den relevanta patientgruppen, dvs. unga och medelålders patienter med föga funktionsnedsättning i de fall selegilin inte är lämplig eller inte kan ges.

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: länsrådet Sofia Wallström (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson-Forsman, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektören Mats Bojestig, docenten Lars-Åke Levin, chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson och docenten Ellen Vinge. Föredragande har varit juristen Mikael Hedberg. I handläggningen har även deltagit farmacie doktor Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Harald Gyllensvärd.

Sofia Wallström

Mikael Hedberg