

Datum
2011-10-28

Vår beteckning
1139/2011

SÖKANDE

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2011-10-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg + 100 mg	Blister, 63 tabletter (21 x 50 mg + 42 x 100 mg)	558188	251,43	303,00
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 21 tabletter	582161	50,46	92,00
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 84 tabletter	142184	200,10	250,00
Trobalt	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 21 tableter	388822	100,05	147,00
Trobalt	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 84 tableter	389294	400,20	455,00
Trobalt	Filmdragerad tablett	200 mg	Blister, 84 tabletter	166814	801,27	864,50
Trobalt	Filmdragerad tablett	300 mg	Blister, 84 tabletter	588478	1 201,47	1 272,50
Trobalt	Filmdragerad tablett	400 mg	Blister, 84 tabletter	508568	1 602,54	1 681,50

Begränsningar

Subventionerad endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Villkor

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

1139/2011

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg + 100 mg	Blisters, 63 tabletter (21 x 50 mg + 42 x 100 mg)	558188	251,43
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 21 tabletter	582161	50,46
Trobalt	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 84 tabletter	142184	200,10
Trobalt	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 21 tabletter	388822	100,05
Trobalt	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 84 tabletter	389294	400,20
Trobalt	Filmdragerad tablett	200 mg	Blisters, 84 tabletter	166814	801,27
Trobalt	Filmdragerad tablett	300 mg	Blisters, 84 tabletter	588478	1 201,47
Trobalt	Filmdragerad tablett	400 mg	Blisters, 84 tabletter	508568	1 602,54

UTREDNING I ÄRENDET

Epilepsi är en grupp tillstånd som kännetecknas av minst två epileptiska anfall som uppträtt oprovocerat, utan någon uppenbar yttre orsak. Ungefär 60 000 personer har aktiv epilepsi, varav ca 50 000 är vuxna och 10 000 är barn. Epilepsin kan debutera i alla åldrar.

Epileptiska anfall kan vara generaliserade, fokala eller okänt. Fokala anfall¹ är begränsade till ena hjärnhalvan. Beroende på lokalisering och spridning i hjärnhalvan kan anfällen yttra sig på många sätt. Läkemedelsbehandling är central för att kontrollera anfällen orsakade av epilepsin.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation av epilepsi kom i februari 2011. För fokala anfall rekommenderas monoterapi vid nydebuterad epilepsi. Om behandlingen sviktar på först

¹ Fokala anfall har även kallats partiella anfall, med undergrupperingen enkla eller komplexa partiella anfall. Läkemedelsverket behandlingsrekommendation rekommenderar att terminologin partiella anfall överges och att begreppet fokala anfall används med specificering av vilka anfallssymtom som förekommer istället för att tala om enkla eller komplexa anfall. I Trobalt's indikation används termen partiella anfall. I beslutet kommer endast fokala anfall användas för tydlighetens skull.

1139/2011

valda monoterapi kan antingen en alternativ monoterapi eller en tilläggsbehandling väljas. Alternativ monoterapi har fördelar framför tilläggsbehandling.

När patienter får återfall av anfall men har provat ett visst antal läkemedel på ett riktigt sätt är epilepsin per definition svårbehandlad. Cirka en tredjedel av patienterna uppnår inte anfallsfrihet med tillgänglig behandling. International League Against Epilepsy (ILAE) som är professionens internationella förening i epilepsi, har lagt fram en ny definition för läkemedelsresistent epilepsi. Enligt expertgruppen föreligger läkemedelsresistens när patienten inte uppnår varaktig anfallsfrihet trots att **två** rätt valda, och väl tolererade, läkemedel mot epilepsi provats på ett adekvat sätt. Läkemedlen kan ha förskrivits antingen som monoterapi eller som kombinationsbehandling.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation används termen läkemedelsresistent epilepsipatienter med referens till ILAEs definition. Rekommendationen till patienter med läkemedelsresistent epilepsi är att de systematiskt ska pröva olika tilläggsbehandlingar med målsättning att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt. Det finns inget bra material för rangordning inbördes mellan olika tilläggspreparat, turordningen är därför individuell och beror på läkemedel och patient.

Trobalt är ett antiepileptika som verkar på de neurala kaliumkanalerna. Verkningsmekanismen har tidigare inte använts av någon annan antiepileptika. Trobalt innehåller den aktiva substansen retigabin och är indicerad endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall. Kliniska studier med läkemedelsresistent patienter visar att Trobalt har signifikant effekt gentemot placebo för att minska de fokala anfällen.

En ren prisjämförelse visar att Trobalt är dyrare än den grupp av tilläggsbehandling som även rekommenderas till monoterapi enligt tabell III och tabell V i Läkemedelsverket behandlingsrekommendation. Priset på Trobalt ligger däremot ungefär i samma nivå med antiepileptika som är registrerade som tilläggsbehandling men som inte är med i tabell III och tabell V i rekommendationen. Dessa finns omnämnda i avsnittet ”Tilläggsbehandling vid fokala anfall” i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation.

”Vid behov av tilläggsbehandling kan två av de läkemedel som listats i Tabellerna III och V kombineras. Därutöver är följande läkemedel registrerade för tilläggsbehandling vid fokala anfall: eslikarbazepinacetat, felbamat, lakosamid, pregabalin, vigabatrin och zonisamid.”

Tilläggsbehandling vid fokala anfall i klinisk praxis förefaller vara i två steg. Som förstahandsalternativ väljs två av preparaten som är listade enligt tabell III och tabell V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation. Om patienten inte svarar eller tolererar den tilläggsbehandlingen används de övriga tilläggspreparaten som finns registrerade som tilläggsbehandling men som inte är med i tabell III och tabell V i behandlingsrekommendationen som ett andrahandsalternativ.

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

1139/2011

”Landstingens läkemedelsförmånsgrupp yttrar sig härmed enligt fullmakt från landstingen angående behandling i Läkemedelsförmånsnämnden av Trobalt.

Trobalt utgör ett nytt behandlingsalternativ mot epilepsi. Enligt dokumentation är behandlingseffekten i nivå med övriga alternativa behandlingar och även priset är likvärdigt. Vid behandling av epilepsi kan det vara en fördel med flera olika alternativ varför preparat med ny verkningsmekanism är välkomna.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar Trobalt kan omfattas av läkemedelsförmånerna.”

TLV har haft överläggning med Landstingens läkemedelsförmånsgrupp och 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 ska 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:

Epilepsi är en svår sjukdom för de patienter som inte tolererar eller effekt av de antiepileptika som finns tillgänglig för att kontrollera sjukdomen. I februari 2011 utkom Läkemedelsverket med nya behandlingsrekommendationer. Jämfört med den gamla rekommendationen från 1997 har antalet preparat utökats och valmöjligheterna för både monoterapi och tilläggsbehandling är många fler.

För fokala anfall rekommenderas att starta med monoterapi vid nydebuterad epilepsi. Vid behandlingssvikt är det till fördel att byta till en alternativ monoterapi framför att börja med tilläggsbehandling, Tilläggsbehandling kommer i de flesta fall först som ett tredjehandsalternativ.

För läkemedelsresistenta epilepsipatienter som faller in under ILAEs definition rekommenderas en systematisk utprovning av olika tilläggspreparat. Dock saknas inbördes rangordning mellan olika tilläggspreparat, turordningen är således individuell för olika patienter. Behovet av ytterligare läkemedel för läkemedelsresistenta patienter med annorlunda verkningsmekanism, interaktions- och biverkningsprofil bedöms vara stort.

1139/2011

Trobalt är ett antiepileptika som är indicerat för tilläggsbehandling vid fokala anfall. Trobalt verkar på de neurala kaliumkanalerna. Denna verkningsmekanism har ingen annan antiepileptika på marknaden. Kliniska studier visar att läkemedelsresistenta patienter får signifikant effekt av Trobalt jämfört med placebo med avseende på responderfrekvens och den procentuella förändringen av den totala frekvensen fokala anfall. Det är en relativt hög andel biverkningar som är kopplat till Trobalt. Sammantaget bedöms effekten och andelen biverkningar vara i paritet med andra antiepileptika trots avsaknaden av jämförande studier.

Eftersom effekt och tolerans förefaller likvärdig mellan alla antiepileptika blir en prisjämförelse viktig för kostnadseffektiviteten.

Vid en ren prisjämförelse är Trobalt dyrare än den grupp av tilläggspreparat som även kan användas för monoterapi enligt tabell III och V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation.

TLV har i sin utredning undersökt vad som gäller i klinisk praxis när det gäller behandling för läkemedelsresistenta patienter. Det har därvid framkommit att förstahandsalternativ vid tilläggsbehandling är antiepileptika ur tabell III och V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation. Om inte patienten får effekt eller tolererar den tilläggsbehandlingen så provas andra antiepileptika som finns registrerade som tilläggsbehandling som ett andrahandsalternativ för tilläggsbehandling.

Företaget har åberopat expertutlåtanden som stöd för gällande klinisk praxis och att Trobalt troligen kommer användas som ett andrahandsalternativ för tilläggsbehandling, vilket också stöds av den överläggning TLV haft med Landstingens läkemedelsförmånsgrupp.

Vid jämförelse mellan Trobalt och tilläggspreparaten som är registrerade och ingår i läkemedelsförmåner, men som inte är med i tabell III och V i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation ligger Trobalts pris i nivå med dessa. Av dessa är det mest relevant att jämföra Trobalt med Vimpat, Zonegran och Lyrica. Priset på Trobalt ligger lägre än Vimpat och Zonegran, men högre än Lyrica.

TLV har tidigare bedömt att epilepsi är en svår sjukdom för patienter som är läkemedelsresistenta och att det finns behov av fler behandlingsalternativ och en utökad sortimentsbredd för dessa patienter. Det finns ett stort medicinsk behov av flera behandlingsalternativ med nya verkningsmekanismer för den här gruppen av patienter. Eftersom Trobalt har en ny verkningsmekanism tillför den en utökad sortimentsbredd. TLV bedömer därför att Trobalt är kostnadseffektivt jämfört med tilläggspreparat som används som ett andrahandsalternativ för tilläggsbehandling i klinisk praxis.

Företaget har inte visat att Trobalt är kostnadseffektivt vid användning som ett förstahandsalternativ vid tilläggsbehandling, varför ett beslut om subvention bör åtföljas av en begränsning till läkemedelsresistenta patienter som provat en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

1139/2011

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Trobalt ska ingå i läkemedelsförmånerna för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

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

Ansökan ska därför bifallas med ovan angiven begränsning och villkor.

TLV kommer att följa användningen av Trobalt och erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention i en genomgång av tilläggspreparat som används som andrahandalternativ vid fokala anfall eller om TLV så anser lämpligt.

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: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson-Forsman, f.d förbundsordföranden Christina Bergdahl, docenten Susanna Wallerstedt, professorn Per Carlsson, hälso- och sjukvårdsdirektören Pia Öijen och t.f. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Wing Cheng. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Anna Svensson och juristen Malin Blixt.

Stefan Lundgren

Wing Cheng