

FÖRETAG

Pfizer AB
Att: Pricing & Reimbursement
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna

SAKEN

Omrövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Lyrica från och med den 1 april 2012 ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
LYRICA	Kapsel, hård	25 mg	Blister, 14 kapslar	016304
LYRICA	Kapsel, hård	25 mg	Blister, 56 kapslar	016395
LYRICA	Kapsel, hård	50 mg	Blister, 14 kapslar	016351
LYRICA	Kapsel, hård	50 mg	Blister, 56 kapslar	016327
LYRICA	Kapsel, hård	75 mg	Blister, 56 kapslar	016294
LYRICA	Kapsel, hård	75 mg	Plastburk, 200 kapslar	025109
LYRICA	Kapsel, hård	75 mg	Blister, 14 kapslar	016318
LYRICA	Kapsel, hård	100 mg	Blister, 84 kapslar	019961
LYRICA	Kapsel, hård	150 mg	Blister, 56 kapslar	016315
LYRICA	Kapsel, hård	150 mg	Plastburk, 200 kapslar	025120
LYRICA	Kapsel, hård	150 mg	Blister, 14 kapslar	016285
LYRICA	Kapsel, hård	225 mg	Blister, 14 kapslar	050605
LYRICA	Kapsel, hård	225 mg	Blister, 56 kapslar	050614
LYRICA	Kapsel, hård	300 mg	Blister, 56 kapslar	016323
LYRICA	Kapsel, hård	300 mg	Plastburk, 200 kapslar	025112
LYRICA	Kapsel, hård	300 mg	Blister, 14 kapslar	016059
LYRICA	Kapsel, hård	200 mg	Blister, 84 kapslar	019994

Begränsningar

Lyrica subventioneras

-Vid epilepsi

-Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl

-Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl

Villkor

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

Företaget ska senast den 1 september 2013 visa hur begränsningarna följs. Företaget ska vidare medverka till att TLV får tillgång till de uppgifter som behövs för att följa upp att begränsningarna följs.

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.

Lyrica innehåller substansen pregabalin och har indikation vid neuropatisk smärta (central och perifer), vid generaliserat ångestsyndrom och som tilläggsbehandling hos vuxna med partiella epileptiska anfall med eller utan sekundär generalisering.

När TLV beviljade subvention av Lyrica år 2005 hade det indikation vid epilepsi samt perifer neuropatisk smärta. Vid tidpunkten för subventionsbeslutet var behandlingskosten med Lyrica jämförbar med generiskt gabapentin. Effekten vid epilepsi och perifer neuropatisk smärta bedömdes som likvärdig mellan pregabalin och gabapentin. Sedan 2005 har priset på generiskt gabapentin sjunkit och den godkända användningen har utökats till indikationerna central neuropatisk smärta samt generaliserat ångestsyndrom.

Neuropatisk smärta

Vad gäller behandling av neuropatisk smärta (både perifer och central) bedömer TLV att de mest relevanta behandlingsalternativen är gabapentin och tricykliskt antidepressiva läkemedel, TCA (amitriptylin/nortriptylin). TCA har inte indikation vid neuropatisk smärta, men anses vara relevanta behandlingsalternativ då de omfattas av nationella behandlingsrekommendationer. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer inom området från år 2007 är Lyrica ett alternativ efter att gabapentin och TCA prövats men inte gett tillräcklig effekt eller inte tolererats vid perifer neuropatisk smärta. Likaså är Lyrica,

3261/2011

tillsammans med gabapentin behandlingsalternativ efter amitriptylin vid central neuropatisk smärta. Behandlingskostnaden med generiskt gabapentin och TCA är betydligt lägre än med Lyrica. TLV bedömer att det saknas evidens för att Lyrica har en bättre effekt än behandlingsalternativen.

Företaget argumenterar utifrån en hälsoekonomisk analys att Lyrica är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ i de fall gabapentin och TCA prövats men inte gett tillräcklig effekt/inte tolererats. TLV konstaterar att analysen bygger på resultat från öppna, okontrollerade studier och att osäkerheten är stor.

TLV bedömer att det finns ett behov av sortimentsbredd vid behandling av neuropatisk smärta. TLV konstaterar att pregabalin har en annan verkningsmekanism än TCA. I jämförelse med gabapentin så skiljer sig pregabalin främst avseende farmakokinetiska egenskaper vilket kan innebära enklare dosering och titring.

Sammantaget bedömer TLV att Lyrica inte är ett kostnadseffektivt förstahandsalternativ vid behandling av neuropatisk smärta. Lyrica bedöms dock vara kostnadseffektivt för patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Subventionen bör därför begränsas till dessa patienter.

Då TLV bedömer att Lyrica endast är kostnadseffektivt vid denna begränsade användning är det viktigt att begränsningen följs. Om det visar sig att användningen av Lyrica inte sker på ett kostnadseffektivt sätt kommer TLV återigen ompröva subventionen av Lyrica. En stor del av de patienter som idag får Lyrica har inte tidigare prövat gabapentin eller TCA. Förskrivare bör för dessa patienter överväga att ställa över patienterna till ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin i de fall dessa inte prövats.

Generaliserat ångestsyndrom

Vad gäller behandling av generaliserat ångestsyndrom (GAD) bedömer TLV att de mest relevanta behandlingsalternativen är selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Gabapentin som är snarlik pregabalin har inte indikation vid GAD och tas inte upp i nationella behandlingsriktlinjer. TLV anser därför att gabapentin inte är ett relevant behandlingsalternativ vid indikationen GAD. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer inom området är Lyrica alternativ efter SSRI eller SNRI.

Behandlingskostnaden med SSRI och SNRI är betydligt lägre än med Lyrica. TLV bedömer att det saknas evidens för att Lyrica har en bättre effekt än behandlingsalternativen.

TLV bedömer att det finns ett behov av sortimentsbredd vid behandling av generaliserat ångestsyndrom. TLV konstaterar att pregabalin har en annan verkningsmekanism än SSRI och SNRI.

3261/2011

Sammantaget bedömer TLV att Lyrica inte är ett kostnadseffektivt förstahandsalternativ vid behandling av generaliserat ångestsyndrom. Lyrica bedöms dock vara kostnadseffektivt för patienter som inte nått behandlingsmålet med SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Subventionen bör därför begränsas till dessa patienter.

Då TLV bedömer att Lyrica endast är kostnadseffektivt vid denna begränsade användning är det viktigt att begränsningen följs. Om det visar sig att användningen av Lyrica inte sker på ett kostnadseffektivt sätt kommer TLV återigen ompröva subventionen av Lyrica. En stor del av de patienter som idag får Lyrica har inte tidigare prövat SSRI eller SNRI. Förskrivare bör för dessa patienter överväga att ställa över patienterna till ett SSRI eller SNRI i de fall dessa inte prövats.

Epilepsi

Vad gäller indikationen tilläggsbehandling till patienter med partiella (fokala) anfall med eller utan sekundär generalisering bedömer TLV att generiskt gabapentin är det mest relevanta jämförelsealternativet till Lyrica. De har båda indikation som tilläggsbehandling och har samma verkningsmekanism. I en publicerad indirekt metaanalys förefaller Lyrica ha en bättre effekt på anfallskontroll jämfört med gabapentin. I en av företaget inskickad hälsoekonomisk modell är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för Lyrica jämfört med gabapentin motsvarande ungefär 170 000 kronor. Modellen är inte anpassad till svenska förhållanden och prisskillnaden mellan Lyrica och gabapentin är mindre i modellen än i Sverige.

Sammantaget bedömer TLV att Lyrica har en relativt liten användning på indikationen epilepsi och bedömer därför i nuläget att Lyrica ska subventioneras vid denna indikation utan begränsning.

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 fann TLV att det finns anledning att ompröva subventionen av produkten Lyrica.

UTREDNING I ÄRENDET

Lyrica innehåller substansen pregabalin och har indikation vid neuropatisk smärta (central och perifer), vid generaliserat ångestsyndrom och som tilläggsbehandling hos vuxna med partiella epileptiska anfall med eller utan sekundär generalisering. Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

Företaget uppskattar utifrån en studie gjord med dåvarande Apoteket AB att indikationen generaliserat ångestsyndrom stod för 38 procent av förskrivningen 2009, neuropatisk smärta för 47 procent, epilepsi för 2 procent, kombination av GAD och neuropatisk smärta för 7 procent och annan anledning för 7 procent.

Pregabalin är en analog till neurotransmittorn GABA och liknar på flera sätt substansen gabapentin. Pregabalin och gabapentin utövar sin effekt genom att binda till centralt och perifert belägna spänning känsliga kalciumkanaler, och hämmar därigenom frisättningen av flera olika neurotransmittorer. Exempel på likheter mellan pregabalin och gabapentin är indikation, verkningsmekanism, medicinska effekter, biverkningar samt utsöndring i urinen utan föregående metabolism.

Pregabalin och gabapentin absorberas olika lätt via tarmslemhinnan. Absorptionen är mättnadsbar för gabapentin och icke linjär i förhållande till dosen. Detta leder till att det kan vara svårt att höja plasmakoncentrationen. Absorptionen av pregabalin är inte dosberoende. Dosering och titrering med gabapentin är därmed mer komplex jämfört med pregabalin. Pregabalin kan ges två istället för tre gånger per dag med gabapentin.

Neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta kan definieras som smärta som uppstår som en direkt konsekvens av en skada eller sjukdom som påverkar det somatosensoriska systemet. Anatomiskt skiljer man på central (hjärna och ryggmärg) och perifer neuropatisk smärta beroende på var i nervsystemet skadan är belägen. Centrala neuropatiska smärtor förekommer vid till exempel stroke, multipel skleros och ryggmärgsskador. Exempel på perifera neuropatiska smärttillstånd är polyneuropati t.ex. vid diabetes och bältrossmärtor och postherpetisk neuralgi.

Enligt Läke medelsverkets behandlingsrekommendationer från 2007 är gabapentin eller tricykliska antidepressiva läkemedel (amitriptylin/nortriptylin) förstahandsval vid perifer neuropatisk smärta. Vid behandlingssvikt skiftas om möjligt till det alternativa förstahandsvalet. Pregabalin (Lyrica) är ett alternativ efter dessa.

Vid central neuropatisk smärta är amitriptylin förstahandsval följt av gabapentin eller pregabalin och därefter möjligen opioider. Vid central neuropatisk smärta efter stroke rekommenderas i första hand amitriptylin och i andra hand lamotrigin. Vid central

neuropatisk smärta efter ryggmärgsskada rekommenderas pregabalin (Rekommendationsgrad A) eller gabapentin (Rekommendationsgrad B).

En kostnadsjämförelse ger att Lyrica är ett betydligt dyrare behandlingsalternativ än tricykliskt antidepressiva läkemedel och generiskt gabapentin. I en publicerad korttidsstudie förefaller Lyrica ha en bättre effekt än gabapentin och amitriptylin. Lyrica användes vid maximalt tillåten dos medan lägre doser än de maximalt tillåtna användes för gabapentin och amitriptylin.

Företaget argumenterar att Lyrica är ett behandlingsalternativ hos patienter som inte får tillräcklig effekt eller inte tolererar gabapentin eller tricykliskt antidepressiva läkemedel. Företaget har utifrån effektdata från ett antal observationsstudier gjort en hälsoekonomisk modell där Lyrica används som tillägg hos patienter som inte uppnår tillräcklig smärtlindring med/inte tolererar annan behandling som inkluderar gabapentin/TCA. I medeltal minskar smärtpoäng efter tillägg med Lyrica med ca 30 procent från baslinjen utifrån studierna. Svagheter med dessa studier är att det inte finns någon kontroll för placeborespons eller andra confounders, samt att befintlig smärtbehandling kunnat optimeras under studiens gång efter tillägg av pregabalin.

I grundscenariot är pregabalin som tillägg till "usual care" kostnadseffektivt jämfört med att fortsätta behandling med enbart usual care. Kostnaden per QALY ligger på cirka 50 000 kronor i ett samhällsperspektiv och 124 000 kronor utan indirekta kostnader. Över den femårsperiod som modellen spänner uppskattas QALY-vinsten till 0,22.

Generaliserat ångestsyndrom

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) karakteriseras av överdriven rädsla och oro samt svårigheter att kontrollera oron. En mer eller mindre ständig oro finns som patienten inte förmår koppla av. Beteendeförändringar, snabb växling mellan olika känslor, sömnsvårigheter, tremor, spänningshuvudvärk och klumpkänsla i halsen är vanliga symtom liksom andningssvårigheter och ökad hjärtrytm.

Enligt Socialstyrelsens riktlinjer från 2010 och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2006 inom området är Lyrica alternativ efter selektiva serotoninreceptoråterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Substanserna paroxetin och escitalopram är SSRI-preparat och venlafaxin och duloxetin är SNRI-preparat.

En kostnadsjämförelse ger att Lyrica är ett betydligt dyrare behandlingsalternativ än såväl SSRI som SNRI.

Pregabalin har jämförts med venlafaxin i två non-inferiority-studier. Effekten av pregabalin i dessa studier var inte sämre än den av venlafaxin.

3261/2011

Företaget argumenterar att Lyrica är ett behandlingsalternativ när SSRI eller SNRI inte ger fullgod effekt eller inte tolereras. Då pregabalin har en annan verkningsmekanism än SSRI och SNRI argumenterar företaget att pregabalin tillför en bredd.

Företaget hänvisar till en registerstudie där resursanvändningen hos patienter med GAD som innan behandling med pregabalin behandlats med bensodiazepiner sjunker signifikant. Antalet sjukhusbesök, antalet dagar på sjukhus och antalet primärvårdsbesök sjönk signifikant för de patienter som initialt stod på bensodiazepiner innan de behandlades med Lyrica. För gruppen som inte använt bensodiazepiner sågs inga signifikanta skillnader i resursanvändning.

Enligt studien sjönk de totala kostnaderna för bensodiazepinanvändare med 45 procent (från 80 000 SEK till 43 000 SEK) efter att behandling med Lyrica initierats och kostnadsänkningen var statistiskt signifikant ($p = 0,0001$). Kostnadsänkningen förklaras till stor del av minskade slutenvårdskostnader. De totala kostnaderna för patienterna som inte tagit bensodiazepiner de första sex månaderna sjönk med 14 procent efter att behandling med Lyrica initierades men förändringen var inte statistiskt signifikant.

Med indirekta kostnader samt läkemedelskostnader inkluderad beräknas den totala kostnadsbesparingen för en patient som i normala fall arbetar ca 116 000 SEK och för en patient som inte arbetar till ca 63 000 SEK.

Företaget framhåller att förutom de medicinska och socioekonomiska konsekvenserna för patienter som långtidsbehandlas med bensodiazepiner finns det mycket som talar för att Lyrica är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ när SSRI eller SNRI inte fungerar tillfredsställande eller inte tolereras, särskilt med tanke på att den högre läkemedelskostnaden för Lyrica är mycket låg i relation till övriga kostnader.

Epilepsi

Epilepsi beror på att vissa nervceller i hjärnan är överaktiva, vilket kan ge olika typer av anfall. Kraftiga anfall påverkar hela hjärnan, medan andra bara rör en mindre del av hjärnan.

Lyrica har indikation som tilläggsbehandling till vuxna patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Partiella anfall är begränsat till en hjärnhalva. Partiella anfall brukar numera benämnas för fokala anfall.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2011 är substansen karbamazepin ett förstahandsmedel som monoterapi vid fokala anfall. Gabapentin är ett alternativt läkemedel som monoterapi vid behandlingssvikt. Läkemedel i monoterapi kan även användas som tilläggsbehandling. Substansen pregabalin nämns enbart som ett alternativ som tilläggsbehandling vid fokala anfall.

Gabapentin bedöms som det mest relevanta jämförelsealternativet både utifrån indikation samt likhet i övrigt med pregabalin. Behandlingskostnaden med Lyrica är dyrare än med gabapentin.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Lyrica och gabapentin.

I en publicerad metaanalys jämförs effekten av pregabalin och gabapentin genom en indirekt jämförelse med placebo som gemensamt jämförelsealternativ. Effektmått var bl.a. minst 50 procent minskning i anfallsfrekvens. Analysen gav att pregabalin hade ungefär en dubbelt så stor anfallsreduktion jämfört med gabapentin.

Företaget har bifogat en kostnadseffektivitetsanalys där pregabalin som tilläggsbehandling inkluderats i den modell som låg till grund för NICE utvärdering år 2004. I modellen är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten att behandla med Lyrica jämfört med gabapentin motsvarande ungefär 170 000 kronor (över en femtonårsperiod en kostnadsskillnad på ungefär 15 000 kronor och en QALY-vinst på 0,09). Prisskillnaden mellan Lyrica och gabapentin är dock mindre i modellen än i Sverige (skillnaden i årskostnad i modellen är cirka 3 300 kronor medan kostnadsskillnaden i Sverige är cirka 5 400 kronor jämfört med billigast tillgängliga gabapentin).

Yttranden

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

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp

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

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket håller med om de bedömningar som görs.

SBU

Direkt jämförande studier mellan pregabalin och gabapentin saknas vid epilepsi vilket gör det svårt att uttala sig om skillnader i effekt och biverkningar mellan läkemedlen. En indirekt jämförelse gjordes mellan preparaten i en metaanalys med placebo som gemensamt jämförelsealternativ och man påvisade en något bättre effekt av pregabalin. Problem med sådana jämförelser kan bl.a. vara bias och om verkligen ekvipotenta doser jämförts.

Svenska Diabetesförbundet

Svenska Diabetesförbundet företräder personer med sjukdomen diabetes. Personer med diabetes kan på grund av komplikationer till sjukdomen drabbas av neuropatisk smärta som i många fall kan var mycket bevärande och svårbehandlad för den det drabbar.

TLV bedömer att Lyrica (pregabalin) inte är kostnadseffektivt förstahandsalternativ vid behandling av neuropatisk smärta. Subventionen av Lyrica (pregabalin) ska begränsas till de

3261/2011

patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin.

Svenska Diabetesförbundet har tagit del av promemorian och har inget att tillägga eller anmärka.

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