

Datum
2012-05-07Vår beteckning
187/2012**FÖRETAG**Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Cymbalta även i fortsättningen ska kvarstå inom läkemedelsförmånerna men att priserna från och med den 1 augusti 2012 ska sänkas samt att subventionen ska omfatta även behandling av smärtsam diabetesneuropati. De priser som träder ikraft den 1 augusti 2012 framgår av nedanstående tabell.

TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Produktnamn	Form	Styrka	Antal	Varunummer	AIP	AUP
CYMBALTA	Enterokapsel, hård	60 mg	98	21975	1 063,50	1 132,00
CYMBALTA	Enterokapsel, hård	60 mg	28	21967	303,80	357,00
CYMBALTA	Enterokapsel, hård	30 mg	28	21721	185,08	234,50

Begränsningar

Läkemedlet ingår i förmånerna för patienter med depression eller generaliserat ångestsyndrom som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det.

Läkemedlet ingår också i förmånerna för behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Villkor

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

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.

Cymbalta (duloxetin) är ett antidepressivt läkemedel vars subvention är begränsad till tredjehandsanvändning vid behandling av depression och ångestsyndrom. Anledningen till detta är att det finns ett flertal likvärdiga alternativ till en tiondel av kostnaden, men att det samtidigt finns ett behov av sortimentsbredd inom terapiområdet. Efter en omprövning under 2010 ingår således Cymbalta i läkemedelsförmånerna endast för behandling av patienter med depression eller generaliserat ångestsyndrom som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det.

TLV har analyserat hur denna tredjehandsbegränsning av Cymbalta följs av förskrivare och kan konstatera att läkemedlet relativt ofta förskrivs i situationer som inte borde omfattas av förmånerna enligt begränsningen. Endast drygt 60 procent av patienterna som sätts in på läkemedlet för första gången får läkemedlet inom begränsningen. Det innebär att Cymbalta ofta används på ett sätt som inte är kostnadseffektivt.

Begränsningen av subventionen av Cymbalta trädde ikraft för mindre än två år sedan och generisk konkurrens förväntas uppstå för läkemedlet inom ett fåtal år. Följsamheten till begränsningen är relativt låg men ökar gradvis. TLV har tidigare bedömt att det finns ett stort behov av sortimentsbredd inom det aktuella terapiområdet, vilket också framhålls i flera av de yttranden som inkommit i ärendet. Sammantaget framstår det därför som rimligt att läkemedlet får kvarstå i förmånerna om priset korrigeras för den felaktiga användningen,

samtidigt som TLV, landstingen och företaget gör ytterligare ansträngningar för att öka begränsningens genomslag i klinisk praxis.

För att Cymbalta även i fortsättningen ska uppfylla kriterierna för subvention bör korrigeringen av läkemedlets pris baseras på de förskrivningstillfällena då ett alternativ med lägre pris kunde använts istället. I det aktuella fallet är det inte uppenbart hur ofta det billigare alternativet i praktiken kunde ha använts istället för Cymbalta. En sådan bedömning är komplex och inkluderar bland annat resonemang om metodologiska problem i analysen, aktuell patientgrupp, landstingens och företagets informationsinsatser samt begränsningstextens utformning.

För att minska komplexiteten vid en beräkning av vilken priskorrektion som är rimlig kan istället känd variation i följsamhet användas. Den i dagsläget kända bästa följsamheten till begränsningen är på landstingsnivå 72 procent under år 2011, medan den genomsnittliga följsamheten nationellt är 63 procent. Det är därför sannolikt att ett billigare alternativ kunde använts i minst nio procent av fallen.

Det är troligen så att den bästa möjliga följsamheten till begränsningen är högre än 72 procent. Men det är ännu inte visat i något enskilt landsting, vilket kan åtgärdas genom ytterligare insatser på regional nivå.

Företaget har i samband med denna omprövning gått med på ett lägre pris för Cymbalta för att korrigera för den kända felanvändningen inom förmånerna.

Med hänsyn till detta och mot bakgrund av de ovan angivna förhållandena bedömer TLV att Cymbalta för närvarande uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att även i fortsättningen få ingå i läkemedelsförmånerna.

I samband med att TLV begränsade subventionen av Cymbalta till tredjehandsanvändning vid behandling av depression och generellt ångestsyndrom introducerade företaget läkemedlet Ariclaim (duloxetin) för användning enbart vid diabetesneuropati. Ariclaim och Cymbalta har därefter av Läkemedelsverket bedömts vara utbytbara på apotek. I samband med att priset på Cymbalta nu sänks kommer Ariclaim i regel att bytas ut till Cymbalta. Detta kan försvåra kommunikationen mellan förskrivare och patient. Därför bör Cymbalta i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna även för behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Från och med den 1 oktober 2011 gäller nya föreskrifter om takpriser för utbytbara läkemedel (Föreskrifter (TLVFS 2011:4) om ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.).

I dessa föreskrivs att det högsta tillåtna priset för ett läkemedel för ett tidigare patentskyddat originalläkemedel utgör 35 procent av det högsta pris som gällde den månad då generisk konkurrens uppstod. TLV kan emellertid enligt 3 b § i föreskriften besluta om annat takpris.

Då en omprövning leder till prissänkning för ett läkemedel sent i produktens livscykel är det TLV:s uppfattning att det pris som utgör grund för det föreskrivna takpriset bör kunna baseras på läkemedlets pris före omprövningen för att inte motverka prissänkningar innan tidpunkten för patentutgången är inne. TLV avser att beakta sådana synpunkter från företaget när det blir aktuellt att fastställa ett takpris enligt de angivna föreskrifterna.

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. Det är TLV som fattar beslut om subvention och pris för ett läkemedel.

I TLV:s uppdrag ingår att också ompröva tidigare fattade beslut om subvention och pris.

Cymbalta innehåller den aktiva substansen duloxetin och är godkänt för behandling av depression, generaliserat ångestsyndrom samt smärtsam diabetesneuropati. TLV beslutade i mitten av 2010 att begränsa läkemedlets subvention till ”patienter med depression eller generaliserat ångestsyndrom som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det”. I samband med att beslutet om begränsningen fattades introducerade företaget produkten Aricclaim (som även den innehåller substansen duloxetin) på den svenska marknaden. Aricclaim har som enda godkända indikation behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Företaget inkom i augusti 2011 med en uppföljningsrapport som beskriver hur förskrivningen av Cymbalta överensstämmer med den tidigare beslutade begränsningen av subventionen (dnr 2354/2011). Baserat på resultatet av uppföljningen beslutade TLV att ompröva subventionen av läkemedlet.

UTREDNING I ÄRENDET

Utredningen har framförallt inriktats på ytterligare analyser av hur väl begränsningen av Cymbaltas subvention följs vid nyinsättning samt hur en förändring av läkemedlets pris kan korrigera för en användning som strider mot begränsningen.

Metod

TLV har inhämtat uppgifter från Läkemedelsregistret hos Socialstyrelsen. Sammanfattningsvis efterfrågades information på gruppnivå om tidigare behandling hos patienter som förskrivits Cymbalta eller Aricclaim. TLV gjorde en framställning om information om tidigare behandling (antidepressiva läkemedel, läkemedel vid neuropatisk smärta och vissa humörstabiliserade läkemedel på sjuställig ATC-nivå), uppdelat på län och månad.

Följande val har gjorts vid analysen av hur Cymbalta förskrivs inom förmånen:

Tidsaspekter

Nyinsatta patienter definieras som patienter som inte fått Cymbalta eller Aricclaim expedierat tidigare (från och med 2005). Tidigare behandlingar för nyinsatta patienter analyserades tre år bakåt i tiden räknat från expeditionstillfället.

Tidigare behandling

Förutom antidepressiva läkemedel (N06) inkluderas även vissa humörstabiliserande läkemedel som antidepressiva i analysen då dessa även kan användas vid behandling av depression.

De tricykliska antidepressiva läkemedlen amitriptylin och nortriptylin antas, baserat på aktuella behandlingsriktlinjer, framförallt användas vid behandling av neuropatisk smärta. Pregabalin är godkänt både för behandling av neuropatisk smärta och vid behandling av generaliserat ångestsyndrom. Pregabalin räknas i grundanalysen inte som ett antidepressivt/ångestdämpande läkemedel. Detta grundar sig främst på en bedömning att behandlingar som inkluderar pregabalin och sedan Cymbalta sannolikt oftast rör behandling av smärta.

Användning vid neuropatisk smärta

En andel av Cymbaltas användning sker i dagsläget för behandling av olika former av neuropatisk smärta och läkemedlet är godkänt för användning vid diabetesneuropati. Cymbalta är dock inte subventionerat för denna användning. Läkemedlet Aricclaim, med samma aktiva substans, är däremot subventionerat för denna indikation. Aricclaim har av Läkemedelsverket bedömts som utbytbar mot Cymbalta på apotek, vilket försvårar uppdelningen av läkemedlens förskrivning. Analysen tar därför hänsyn till att Cymbalta i vissa fall förskrivs vid neuropatisk smärta.

Detta görs genom att nyinsättning av Cymbalta till patienter som inte uppfyller subventionsbegränsningen men som tidigare behandlats med läkemedel som oftast används vid neuropatisk smärta bedöms ha omfattats av subvention. Denna andel särredovisas.

Analys

All data som levererades från Socialstyrelsen var aggregerad på gruppnivå och således avidentifierad.

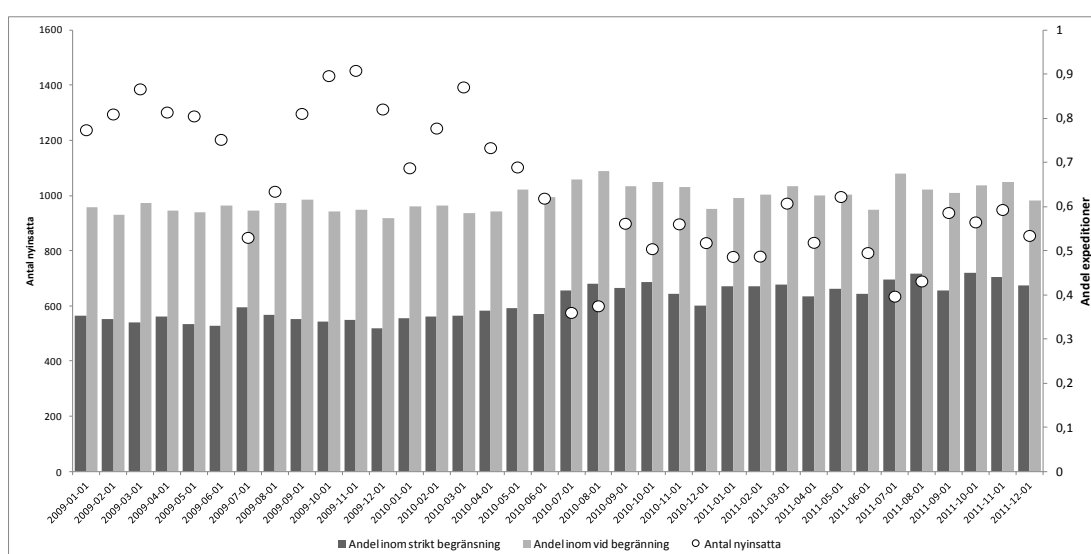
De data som erhållits från Socialstyrelsen täcker alla expeditioner av läkemedel på apotek i Sverige. Ingen powerberäkning har därför utförts och inga konfidensintervall redovisas. Vid redovisning av skillnader i kvalitet på förskrivningen mellan landsting är det viktigt att hålla i minnet att andelar inom ett begränsningskriterium också kan påverkas av skillnader i till exempel befolkningsunderlag. Vidare kan skillnaderna vid en viss tidpunkt delvis vara ett resultat av den underliggande naturliga variationen.

Resultat

Baserat på analyskriterierna beskrivna ovan blir följsamheten till subventionsbegränsningen cirka 42 procent under år 2011. Om patienter som tidigare behandlats med läkemedel vid neuropatisk smärta inkluderas blir andelen inom begränsningen 63 procent.

För att också ta hänsyn till att Cymbalta kan vara förstahandsval vid behandling av neuropatisk smärta kan information om Ariclaims användning användas för att modellera när förskrivning av Cymbalta skett med ordinationsorsak neuropatisk smärta. Utifrån en sådan modellering blir följsamheten till Cymbaltas begränsning, inklusive användning vid neuropatisk smärta, 62 procent.

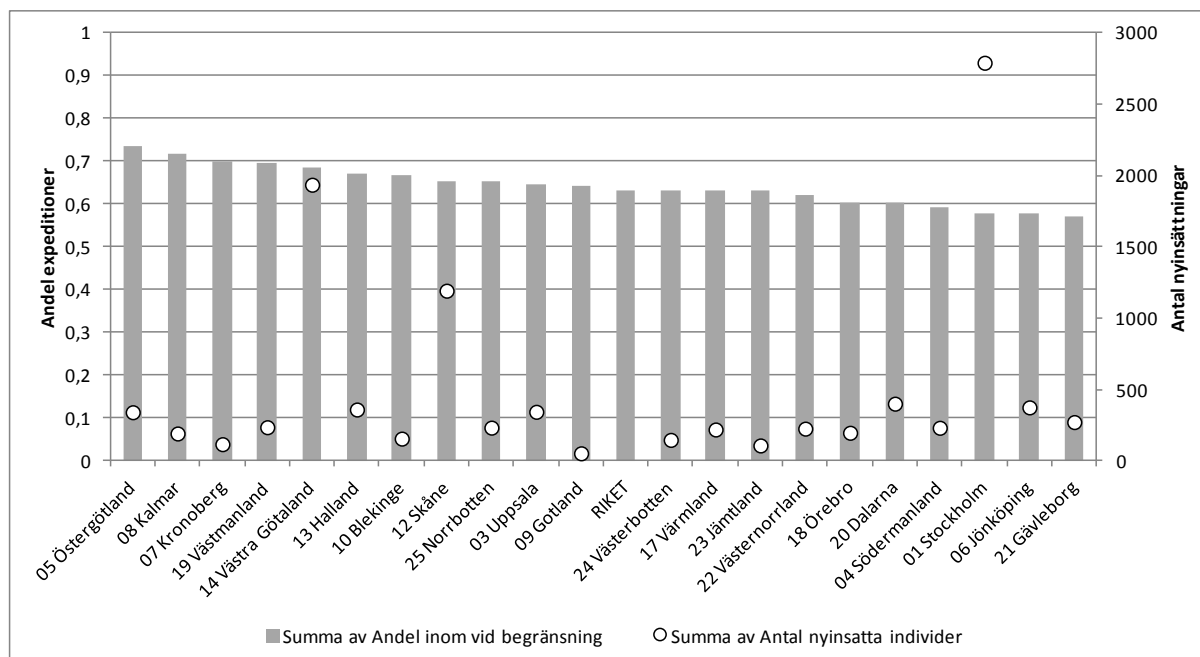
Då följsamheten till Cymbaltas subventionsbegränsning analyseras uppdelat per månad framstår det som att det finns en svag positiv utveckling över tid samt att nyinsättningen minskade något i samband med begränsningsbeslutet den 1 juli 2010 (se Figur 1).



Figur 1 Följsamheten till Cymbaltas begränsning över tid. Andel individer (svarta/grå staplar) som vid nyinsättning uppfyllde subventionskriterierna baserat på: grunddefinitionen (svart stapel) samt då även patienter som tidigare expedierats läkemedel vid neuropatisk smärta men som inte i övrigt uppfyller subventionskriterierna inkluderas (grå stapel). Antal nyinsatta patienter per månad (cirklar).

Då följsamheten till Cymbaltas subventionsbegränsning under 2011 analyseras uppdelat per landsting/region framgår det att det finns en spridning mellan länen (se Figur 2).

187/2012



Figur 2 Följsamheten till Cymbaltas begränsning uppdelat på landsting. Andel individer (grå staplar) som vid nyinsättning uppfyllde subventionskriterierna baserat på: grunddefinitionen samt då även patienter som tidigare expedierats läkemedel vid neuropatisk smärta men som inte i övrigt uppfyller subventionskriterierna inkluderas. Antal nyinsatta patienter per månad (cirklar).

I samband med utredningen i ärendet har möjliga felkällor i analysen analyserats. Det fel som kan uppkomma av att information om läkemedelsanvändning i slutenvården saknas framstår som begränsad. Det fel i analysen som kan uppkomma av att Cymbalta används i första hand vid neuropatisk smärta i varierande grad i olika landsting är svårbedömt men baserat på den information som finns tillgänglig tycks det inte finnas någon stor variation mellan de större landstingen/regionerna.

Diskussion

Vid en uppskattning av vad som är den högsta kända följsamheten till Cymbaltas begränsade subvention i dagsläget kan man utgå ifrån de landsting där andelen nyinsättningar av Cymbalta inom begränsningen är som högst. För att inte slumpvis variation i landsting med låg användning av läkemedlet ska få en stor påverkan på utfallet bör det kumulativa antalet nyinsättningar i dessa landsting motsvara minst fem procent av den totala mängden nyinsättningar i riket. Baserat på det kriteriet blir den högsta kända följsamheten till begränsningen 72 procent, medan andelen i hela riket är 63 procent.

I det fall priset för Cymbalta ska korrigeras för felaktig användning utanför subventionsbegränsningen bör det faktum att Cymbalta/Ariclaim i vissa fall används vid behandling av neuropatisk smärta inkluderas i beräkningen. Baserat på uppföljningsdata framstår det som att cirka 30 procent av alla nyinsättningar med duloxetin (Cymbalta/Ariclaim) kan relateras till behandling av neuropatisk smärta. Denna användning har inte omprövats i det aktuella ärendet och bör därför inte inkluderas vid värderingen av kostnaden för läkemedlet.

Baserat på angivna förutsättningar behöver priset på läkemedlet korrigeras med cirka 5,5 procents reducering av det ursprungliga priset räknat på AUP.

Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig i samband med omprövningen av Cymbalta: LäkeMedelsverket, Socialstyrelsen, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Landstingens läkeMedelsförmånsgrupp samt de brukarorganisationer som anmälde intresse av att delta i arbetet kring den omprövning av Cymbaltas subvention som skedde under 2010.

LäkeMedelsverket och Riksförbundet för social och mental hälsa (RSMH) har i yttranden lyft vikten av sortimentsbredd inom det aktuella sjukdomsområdet.

SBU har kommenterat att det saknas vetenskapligt stöd för användningen av duloxetin som ett tredjehandspreparat vid depression. SBU lyfter dock att man bör beakta hur de som idag behandlas med Cymbalta med god effekt ska kunna fortsätta behandlingen.

Socialstyrelsen har yttrat att de inte har några synpunkter på TLV:s förslag till beslut om Cymbalta.

Landstingens läkeMedelsförmånsgrupp ställer sig positiva till de bedömningar som görs. Gruppen är positiv till att data från läkeMedelsregistret använts som grund för bedömning av det pris för Cymbalta som kan anses acceptabelt.

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, läkeMedelschefen Karin Lendenius samt docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit Love Linnér. I handläggningen har även deltagit medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård, hälsoekonomen Karl Arnberg och avdelningschefen Anna Märta Stenberg.

Catarina Andersson Forsman

Love Linnér