

SÖKANDE

Ebb Medical AB
Box 114
371 22 Karlskrona

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-04-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Domperidon Ebb	Munsönderfallande tablett	10 mg	Blister, 30 tabletter	453094	120,00	167,50

Begränsningar

Subventioneras enbart till patienter med Parkinsons sjukdom.

Villkor

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

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Domperidon Ebb	Munsönderfallande tablett	10 mg	Blistertabletter, 30	453094	120,00

UTREDNING I ÄRENDET

Domperidon Ebb (domperidon) har indikationen symptomlindrande behandling vid besvär som fyllnadskänsla och obehag från övre delen av buken, illamående, kräkning samt sura uppstötningar. Företaget har i ansökan fokuserat på användningen av domperidon hos patienter med Parkinsons sjukdom (och relaterade sjukdomar) för att lindra/förhindra biverkningar som kan uppkomma vid behandling med dopaminagonister och levodopa. Vid Parkinsons sjukdom är behandling med dopaminagonister och/eller levodopa avgörande. Preparaten kan dock ge biverkningar i form av bland annat illamående, kräkningar och gastropares. Domperidon kan användas för att förhindra eller lindra dessa biverkningar så att patienterna kan fullfölja sin antiparkinsonbehandling.

Domperidon Ebb är det enda läkemedlet på marknaden som verkar genom perifer dopaminhämning. Att domperidon har en perifer verkan, och därmed inte passerar blod-hjärnbarriären nämnvärt, är avgörande för att preparatet inte ska interagera och motverka de önskvärda dopaminerga effekterna i centrala nervsystemet som antiparkinsonmedicineringen har i uppgift att åstadkomma.

Enligt ansökan finns det två patientgrupper där Domperidon Ebb kan komma i fråga.

1. Patienter med avancerad Parkinsons sjukdom som behöver apomorfin.
2. Patienter som behandlas per oralt med dopaminagonist och/eller levodopa och får besvärande biverkningar.

Parkinsons sjukdom drabbar framförallt personer över 55 år, men kan även drabba yngre. I Sverige har cirka 22 000 personer diagnosen och sjukdomen är något vanligare hos män än kvinnor. Parkinsons sjukdom är en progressiv neurologisk sjukdom som leder till en långsamt tilltagande funktionsnedsättning av varierande grad.

Hos patienter med Parkinsons sjukdom har de dopaminerga nervcellerna i hjärnan påverkats vilket resulterar i underskott på dopamin. Dopamin reglerar bland annat kroppens rörlighet. Detta ger upphov till förlångsammade rörelser, stelhet och skakningar och symtomen ökar efter hand. Patientens motoriska symtom står i relation till bristen på dopamin i centrala nervsystemet. Det finns i dag inga läkemedel som botar Parkinsons sjukdom men symtomen kan behandlas effektivt med dopaminerga medel hos de allra flesta under många år.

Grundstenen i medicineringen vid Parkinsons sjukdom är per oral behandling med levodopa. Levodopa omvandlas till dopamin i hjärnan. Det finns även andra typer av antiparkinsonläkemedel som kan tas oralt exempelvis dopaminagonister. Dopaminagonister har en direkt stimulerande effekt på dopaminreceptorerna.

Efter en tids behandling med per orala medel är det vanligt att patienten får problem med att verkan blir mer oregelbunden och det uppträder dosglapp. Ibland uppstår även perioder då medicineringen ger för stor effekt och patienten drabbas av överrörlighet, dyskinesier. Växlingarna mellan god effekt, otillräcklig effekt och dyskinesier kan med tiden bli snabba och oförutsägbara och man kallar detta ”on-off”-fenomen. Man kan kompensera detta genom förändringar i den per orala behandlingen men för en del patienter ger inte detta ett tillfredställande resultat på längre sikt. För dessa patienter, som befinner sig i en avancerad fas av sin sjukdom, kan bärbara medicinpumpar vara ett bra alternativ.

Läkemedlen Apomorfin (dopaminagonist) och Duodopa (levodopa/karbidopagel) är två behandlingar som kan ges via pump. När man ger dopaminläkemedel i ett jämt flöde kan man undvika eller kraftigt minska svängningarna mellan stelhet och överrörlighet. Att åstadkomma en sådan kontinuerlig effekt med tabletter är väldigt svårt.

Apomorfin är en dopaminagonist som kan tas via injektionspenna vid tillfälliga plötsliga stelhetsattacker eller via kontinuerlig subkutan infusion med pump. Apomorfin har emetiska (kräkframkallande) egenskaper framför allt i början av behandlingen. För att förebygga den emetiska effekten premedicerar patienten med domperidon. Detta står i respektive produktresumé för apomorfinläkemedlen. Duodopa har samma effekt som levodopa med då det administreras via pump får patienten en jämnare koncentration av dopamin i kroppen och därigenom en stabilare symtomlindring. Apomorfin (dopaminagonist) och Duodopa (levodopa/karbidopa) är två olika läkemedel men de riktar sig till samma patientgrupp: patienter med Parkinsons sjukdom (i komplikationsfas) som har motoriska svängningar (”on-off” fenomen) och där orala antiparkinsonläkemedel inte gett tillfredställande resultat.

Domperidon Ebb är det enda preparatet på den svenska marknaden som klassas som perifert verkande dopaminantagonist. Domperidon används idag i klinisk praxis vid insättning av apomorfin för att motverka illamående och kräkningar, och ibland även för att förhindra biverkningar orsakade av per orala dopaminagonister och/eller levodopa. Det senare styrks av bakgrundsdocumentationen till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för Parkinsons sjukdom som kom ut 2008. Dessa grundar sig på SWEMODIS (Swedish Movement Disorder Society) behandlingsrekommendationer¹ som publicerades 2007.

Domperidon är i de två patientgrupperna ovan (se sida 2) avsett att lindra/förhindra biverkningar som uppkommer på grund av behandling med dopaminagonister och/eller levodopa. Domperidon är därmed en stödjande behandling för att vissa patienter med Parkinsons sjukdom ska kunna fortsätta, alternativt börja med, adekvat dopaminerg medicinering. Då biverkningarna oftast är övergående är behovet av behandling med

¹ SweModis är en yrkesorganisation för kliniker och forskare i Sverige med intresse av Parkinsons sjukdom. **Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom**, av SWEMODIS, uppdatering 2011

domperidon oftast tidsbegränsad. Vanligen behöver patienten domperidonbehandling mellan några veckor upp till tre månader. Vid gastropares pågår dock behandlingen en längre tid (år/tills vidare). Eftersom domperidon är den enda perifert verkande dopaminantagonisten på marknaden finns det inget tydligt jämförelsealternativ. Alternativen blir antingen att stå ut med biverkningarna (sänker livskvaliteten ytterligare), byta parkinsonbehandling eller avsluta/reducera dosen av den dopaminerga behandlingen (med följden otillfredsställande sjukdomskontroll).

Företaget anför att det saknas underlag i form av kliniska studier som visar på domperidons effekt. Detta beror på att domperidon är en substans som funnits mycket länge (decennier). Företaget har därför fokuserat på att styrka användningen av domperidon i klinisk praxis.

Företaget har inkommit med följande underlag för att styrka effekten och användningen av domperidon vid behandling av patienter med Parkinsons sjukdom:

- Bakgrundsdocumentationen till Läkemedelsverkets behandlingsriktlinjer vid Parkinsons sjukdom från 2008 (författad av SWEMODIS).
- PM för apomorfinpump från Landstinget i Östergötland.
- Tre expertutlåtanden angående användningen av domperidon vid apomorfinbehandling, domperidonanvändning vid behandling med dopaminagonister, användningen av domperidon generellt samt kostnadsjämförelser av alternativa behandlingar med och utan domperidon vid Parkinsons sjukdom och parkinsonism.
- SPC Oroperidys (domperidon)².

Underlaget styrker att domperidon är etablerat i klinisk praxis hos följande två patientgrupper:

1. Patienter med avancerad Parkinsons sjukdom som behöver apomorfin.
2. Patienter som behandlas per oralt med dopaminagonist och/eller levodopa och får besvärande biverkningar.

PM för apomorfinpumpbehandling, produktresuméerna för apomorfin samt expertutlåtanden styrker behandlingspraxis med domperidon i patientgrupp 1.

Läkemedelsverkets/SWEMODIS rekommendationer tillsammans med expertutlåtanden styrker behandlingspraxis med domperidon i patientgrupp 2.

En av de experter som företaget åberopat har även gjort en bedömning av alternativa behandlingar för dessa grupper med eller utan domperidon tillgängligt. Av det underlaget framgår att utan domperidon tillgängligt är alternativet till apomorfinbehandling, eller vid besvärande biverkningar av per oral dopaminerg behandling, att gå över till behandling med Duodopa.

Domperidon Ebb godkändes av Läkemedelsverket i december 2011. Innan dess skrevs domperidon på licens. Enligt företaget var det då klinisk praxis att ansöka om licens till alla parkinsonpatienter som förskrivaren ansåg kunde ha nytta av domperidon. Enligt

² Domperidon Ebb är ett parallellimporterat läkemedel. Referensprodukten är Oroperidys. Oroperidys är avregistrerat sedan 2012.

3341/2012

Socialstyrelsens statistikdatabas använde 579 patienter domperidon år 2011. Företaget menar att förskrivningen av Domperidon Ebb därför inte borde öka vid subvention till ovan nämnda begränsning.

Det saknas hälsoekonomiska studier på Domperidon Ebb. Företaget har skickat in hälsoekonomiskt underlag i form av en kostnadsjämförelse som visar att kostnaderna med att behandla parkinsonpatienter med domperidon i samband med insättande av apomorfin eller vid biverkningar av per oral dopaminerg behandling (levodopa/dopaminagonister) genererar betydligt lägre kostnader än att behandla patienter med Duodopa.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande i ärendet.

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.

Domperidon i sig behandlar inte Parkinsons sjukdom utan används för att lindra/motverka de biverkningar som uppkommer på grund av dopaminagonist- och/eller levodopabehandling. Levodopa och dopaminagonister är grunden i antiparkinsonbehandlingen. Det är därför viktigt för dessa patienter att kunna fullfölja sin behandling med så lite besvär som möjligt.

Läkemedlet metoklopramid (Primperan) har en liknande indikation som domperidon men kan inte användas för patienter med Parkinsons sjukdom. För patienter med Parkinsons sjukdom bedömer TLV att det är styrkt att domperidon används i klinisk praxis. Företaget har anfört att det inte finns något bra vetenskapligt underlag för domperidons effekt vid dessa indikationer. Substansen har funnits länge och det var tidigare inte samma krav på studier för nya läkemedel. Det begränsade patientantalet och den förväntat låga försäljningsvolymen gör att företaget heller inte ämnar genomföra några sådana studier. Det är inte heller rimligt att begära att detta görs.

En expert som företaget åberopat anger att behandlingsalternativen till båda ovan nämnda patientgrupper utan domperidon tillgängligt är att de får Duodopa. TLV bedömer det vara ett rimligt antagande för de som inte kan använda apomorfin, såvida man inte låter patienterna få apomorfin med konsekvensen att patienten mår illa och kräks i början av behandlingen. I patientgruppen som får besvärande biverkningar av per oral dopaminerg behandling bedömer

3341/2012

TLV också att Duodopa är ett rimligt behandlingsalternativ, eller eventuellt per oral behandling i reducerad dos med otillfredsställande behandlingseffekt som följd.

TLV anser därför att Domperidon Ebb ger en nytta men företaget har inte kunna visa hur mycket eftersom dokumentationen är bristfällig. Domperidon Ebb tillsammans med apomorfin har emellertid en betydligt lägre kostnad än Duodopa. Det samma gäller för kombinationen Domperidon Ebb och Levodopa eller Pramipexol i förhållande till Duodopa. TLV anser därför att kostnaderna för Domperidon Ebb framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter för patienter med Parkinsons sjukdom.

Indikationen för Domperidon Ebb är relativt bred. Domperidon Ebb kan förutom vid Parkinson användas i de flesta fall där man idag använder metoklopramid (Primperan) eftersom läkemedlen har likande indikation och verkningsmekanism. Domperidon Ebb är drygt tre gånger dyrare än Primperan vilket gör att Domperidon Ebb inte kan anses vara kostnadseffektivt för de patienter som kan använda metoklopramid. Mot bakgrund av detta, med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m. m., ska subventionen av Domperidon Ebb begränsas till patienter med Parkinsons sjukdom.

Med stöd av nämnda bestämmelse finner TLV också att beslutet ska vara förenat med villkoret att företaget i all sin marknadsföring och övrig information tydligt informerar om begränsningen.

Med dessa begränsningar och villkor finner TLV att förutsättningarna enligt 15 § är uppfyllda.

TLV anser att en risk för överförskrivning kan föreligga. TLV ämnar därför följa förskrivningen i form av försäljningsvolym för Domperidon Ebb. Om försäljningsvolymen av Domperidon Ebb skiljer sig från den prognostiserade försäljningen företaget angivit i ansökan förbehåller TLV sig rätten att begära in data från företaget på om begränsningen följs. TLV erinrar i detta sammanhang om möjligheten att ompröva subventionen av Domperidon Ebb.

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, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt samt läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Laila Sjöström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Ingrid Tredal och juristen Mikael Hedberg.

Stefan Lundgren

Laila Sjöström