

Datum  
2016-04-21

Vår beteckning  
3574/2015

## SÖKANDE

Nigaard Pharma AS, Norge filial  
Medicon Village  
223 81 Lund

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-04-22 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xadago	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 100 tabletter	047943	2 683,78	2 783,71
Xadago	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 100 tabletter	545736	2 683,78	2 783,71
Xadago	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 30 tabletter	106219	811,27	873,75
Xadago	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 30 tabletter	542507	811,27	873,75

## Begränsningar

Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med ”On-off”-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

## Villkor

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

## ANSÖKAN

Nigaard Pharma AS (företaget) har ansökt om att läkemedlet Xadago, filmdragerad tablett ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Läkemedlet Xadago är indikerat för patienter med Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa hos patienter i mellan- till sent stadium med symtomfluktuationer. Parkinsons sjukdom beror på att dopaminproducerande nervceller förstörs, vilket leder till att hjärnan får svårt att kontrollera kroppens rörelser. Vid behandling av Parkinsons sjukdom ersätts vanligen dopaminet med substansen levodopa som omvandlas till dopamin i kroppen. Xadago innehåller substansen safinamid som hämmar enzymet monoaminoxidas B (MAO-B) som bryter ned dopamin.

Patienter som behandlats med levodopa under flera år drabbas ofta av symtomfluktuationer, vilket karaktäriseras av ett växlande mellan att vara stel och orörlig i ett så kallat "OFF" stadium och överrörlig med slängande och vridande rörelser, vilket benämns dyskinesi. Patienter med snabba fluktuationer i läkemedelseffekten under dagen har ett så kallat "ON-OFF" syndrom.

Xadago har studerats som tilläggsbehandling till levodopa i två fas III-studier (studie 016 och SETTLE) och en förlängningsstudie (studie 018) hos patienter med symtomfluktuationer i sent stadium av Parkinsons sjukdom. Xadago har visats öka tiden som patienterna befinner sig i ON stadiet med 0,5 till 1 timme per dag. De vanligaste biverkningarna var dyskinesi, huvudvärk och skakningar. Dyskinesi drabbade 21 till 31 procent av patienterna som behandlades med Xadago och 13 procent av de som fått placebo.

Företaget har angett att Xadago bör jämföras med läkemedlet Azilect som innehåller substansen rasagilin. Rasagilin hämmar liksom safinamid enzymet MAO-B och används för behandling av samma patientgrupp. I Sverige finns ytterligare en MAO-B hämmare, selegilin. Detta läkemedel rekommenderas dock inte av Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS) till patienter med snabba symtomfluktuationer på grund av risk för biverkningar.

Företaget har gjort en indirekt jämförelse mellan safinamid och rasagilin som inte visade på några statistiskt signifikanta skillnader mellan preparaten vad gäller effekt eller biverkningar. Företaget har sedan använt sig av dessa icke-signifikanta skillnader för att räkna fram skillnader i kostnader och livskvalitet mellan Xadago och Azilect i en hälsoekonomisk modell.

Rasagilin finns sedan 1 mars 2016 i generisk form. En prisjämförelse har gjorts av TLV mellan Xadago och priset för periodens vara (PV) i april för generiskt rasagilin. PV-priset vid beslutstillfället i april är priset på Rasagiline Sandoz. Företaget har ansökt om AUP-priser för Xadago som är identiska med PV-priserna för motsvarande förpackningar av Rasagiline

Sandoz. Xadago 30 st förpackning jämförs mot Rasagiline Sandoz 30 st förpackning och Xadago 100 st förpackning mot Rasagiline Sandoz 112 st förpackning.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

### TLV gör följande bedömning

Den ökning i ON tid som setts för safinamid vid tilläggsbehandling av Parkinsons patienter som står på behandling med levodopa bedöms vara kliniskt relevant. Biverkningsprofilen bedöms också vara godtagbar.

TLV anser i likhet med företaget att relevant jämförelsealternativ till Xadago är substansen rasagilin som har en liknande verkningsmekanism och används för behandling av samma patientgrupper. Xadago bör dock jämföras med det rasagilin som har lägst kostnad vid beslutstillfället och inte med originalprodukten Azilect.

Utifrån avsaknaden av statistiskt signifikanta skillnader mellan Xadago och rasagilin i den indirekta jämförelsen som företaget gjort och en granskning av de studier som ligger till grund för jämförelsen bedömer TLV att både effekt och biverkningar för safinamid och rasagilin är jämförbara.

Företaget hävdar utifrån produktresuméerna för Xadago och rasagilin att delvis andra patientgrupper kan behandlas med Xadago. Detta gäller bland annat patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har endast studerats i begränsad omfattning i de kliniska studierna för Xadago och det saknas direkta och indirekta jämförelser mellan Xadago och rasagilin för denna patientgrupp. TLV anser därför att det i dagsläget inte går att uttala sig om eventuella skillnader mellan Xadago och Azilect vad gäller behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Företaget anser också att produktresumén för Xadago till skillnad från rasagilin indikerar att patienter kan behandlas med Xadago samtidigt som de behandlas med antidepressiva läkemedel. TLV bedömer att det inte är någon tydlig skillnad mellan de båda skrivningarna i produktresuméerna gällande samtidig behandling med antidepressiva läkemedel, eftersom det inte går att säga att skrivningen *bör administreras med försiktighet* och skrivningen *bör användas i lägsta möjliga dos* skiljer sig åt. Eftersom rasagilin funnits länge på marknaden har biverkningar i samband med antidepressivbehandling setts i klinisk vardag, något som ännu inte går att uttala sig om för Xadago. Inget av läkemedlen uppvisade dock sådana biverkningar i de kliniska studierna som låg till grund för godkännandet. TLV anser därför att det inte är tillräckligt visat att risken för eventuella biverkningar vid samtidig användning av antidepressiva läkemedel skiljer sig åt för Xadago och rasagilin.

Därtill anser företaget att Xadago kan minska problemet med att dyskinesier ökar vid ökad ON tid eftersom safinamid även föreslagits ha icke-dopaminerga verkningsmekanismer. Företaget har dock inte visat på några skillnader i dyskinesier mellan safinamid och rasagilin. EMA slår i sin rapport fast att den enda verkningsmekanism som tillförlitligt visats ha relevans för behandlade patienter är hämningen av MAO-B enzymet<sup>1</sup>. Det finns därmed inget kliniskt relevant underlag för företagets påstående att safinamid och rasagilin skiljer sig åt vad gäller ON tid med problematiska dyskinesier.

TLV bedömer därför att det i dagsläget inte finns något som talar för att Xadago skulle kunna användas av andra patientgrupper än rasagilin eller att Xadago skulle ha en bättre effekt eller biverkningsprofil hos patienter som inte uppnått tillräcklig effekt eller inte tolererat rasagilin.

Företaget kom in med en hälsoekonomisk modell som jämförde kostnader och livskvalitet mellan Xadago och Azilect utifrån icke-signifikanta skillnader i effekt och biverkningsprofil. Eftersom skillnaden i effekt och biverkningsprofil mellan safinamid och rasagilin var icke-signifikanta anser TLV att företagets hälsoekonomiska modell inte är relevant att titta närmare på i denna ansökan. Istället har TLV gjort en enkel prisjämförelse mellan Xadago och rasagilin.

---

<sup>1</sup> EMA/CHMP, *Assessment report Xadago*. 2014

3574/2015

TLV anser att priset på Xadago ska jämföras med priset på periodens vara (PV) av generiskt rasagilin vid beslutstillfället i april, som är det pris som Rasagiline Sandoz har. TLV konstaterar att de ansökta priserna för Xadago är identiska med priserna för motsvarande förpackningar av Rasagiline Sandoz. Kostnaden för Xadago bedöms därför vara rimlig i förhållande till dess nytta.

Xadago ska därför ingå in läkemedelsförmånerna med en förmånsbegränsning till samma patientgrupper som för rasagilin. Begränsningen har förtydligats och lyder: *"Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa."*

TLV bedömer att kostnaden för Xadago endast är rimlig vid en jämförelse med det billigaste tillgängliga generiska rasagilinet på marknaden. Eftersom det nyligen uppstått generisk konkurrens för rasagilin kommer troligtvis priset på generiskt rasagilin att sjunka framöver. Det är därför troligt att kostnaden för Xadago kommer vara för hög redan månaden efter beslutstillfället.

För att TLV ska kunna säkerställa att Xadago även fortsättningsvis har en rimlig kostnad i förhållande till dess nytta planerar TLV att ompröva pris och subventionsstatus för Xadago i samband med att takpriset fastställs för generiskt rasagilin. TLV anser att detta är en rimlig tidpunkt att ompröva subventionsstatus för Xadago eftersom den generiska marknaden för utbytbarhetsgruppen anses vara väletablerad när takpriset fastställs.

Förskrivare uppmanas att följa begränsningen på Xadago och rasagilin och fortsätta förskriva de billigaste produkterna inom läkemedelsförmånerna.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, medicinska rådgivaren Stefan Back och professorn och överläkaren Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Susanne Johansson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Katarina Ericson och juristerna Anna Mård och Martin Söderstam deltagit.

Stefan Lundgren

Susanne Johansson

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.