

FÖRETAG

AstraZeneca AB/ AstraZeneca Sverige
151 85 Södertälje

SAKEN

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånen

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 15 januari 2011 inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Nexium®	Enterotablett	20 mg	14 st	002368
Nexium®	Enterotablett	20 mg	14 st	001376
Nexium®	Enterotablett	20 mg	28 st	001401
Nexium®	Enterotablett	20 mg	28 st	002401
Nexium®	Enterotablett	20 mg	50 st	002423
Nexium®	Enterotablett	20 mg	56 st	002434
Nexium®	Enterotablett	20 mg	100 st	001667
Nexium®	Enterotablett	20 mg	100 st	001432
Nexium®	Enterotablett	40 mg	7 st	002577
Nexium®	Enterotablett	40 mg	14 st	002599
Nexium®	Enterotablett	40 mg	14 st	001443
Nexium®	Enterotablett	40 mg	28 st	001454
Nexium®	Enterotablett	40 mg	28 st	002632
Nexium®	Enterotablett	40 mg	50 st	002654
Nexium®	Enterotablett	40 mg	56 st	001465
Nexium®	Enterotablett	20 mg	56 st	001410
Nexium®	Enterotablett	40 mg	56 st	002665
Nexium®	Enterotablett	20 mg	98 st	001421
Nexium®	Enterotablett	40 mg	100 st	001489
Nexium®	Enterotablett	40 mg	100 st	001756

Beslutet omfattar endast Nexium, *enterotabletter*. Nexium, *enterogranulat* och Nexium HP, *tablett*, ska även i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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 i 15 § samma lag inte är uppfyllda.

Enligt 15 § nyss nämnda 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. Som framgår av förarbetena till lagen ska denna rimlighetsbedömning göras ur ett brett helhetsperspektiv. Skälet för denna prövning är att alla läkemedel inte med automatik kan ingå i läkemedelsförmånerna. Grundtankarna i förmånssystemet är att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar (se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46).

Frågan om subvention ska även värderas utifrån behovs- och solidaritetsprincipen, som syftar till att mer av vårdens resurser ska ges till de mest behövande, de med de svåraste sjukdomarna och de med den sämsta livskvaliteten (se prop. 2001/02:63 s. 20 f.).

TLV gör följande bedömning.

Begränsningen av subventionen av Nexium har inte haft avsedd effekt, nämligen att användningen av Nexium inom läkemedelsförmånerna skulle förbehållas dem som bedömdes ha behov av en något högre syrareduktion vid behandling av erosiv GERD, det vill säga behandling med Nexium i dosen 40 mg. Merparten av dem som använder Nexium använder istället dosen 20 mg och har antingen inte provat (det närmast föregående året) någon annan PPI eller har provat annan PPI i allt för låg dos. Endast en liten andel av dem som använder

Nexium i dosen 40 mg har tidigare (sedan år 2005) använt någon annan PPI i doser över 20 mg.

Nexium, i dosen 20 mg, åstadkommer en sämre syrahämning än vad som kan uppnås med omeprazol, i dosen 40 mg. Patienter med otillräcklig effekt av omeprazol, 20 mg, riskerar därmed vid ett preparatbyte (till Nexium 20 mg) att få en sämre syrahämning än vad de kunnat få genom att istället gå upp i dos omeprazol. TLV finner därför vid den förnyade prövningen att det inte finns stöd i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. att subventionera Nexium, i styrkan 20 mg, när behandling med generisk PPI är lika effektiv och billigare.

TLV konstaterar vidare att det saknas studier som jämför Nexium, i dosen 40 mg, mot omeprazol, i dosen 40 mg, med avseende på det relevanta kliniska effektmåttet utläkningsfrekvens av erosiv GERD. Trots att sådana data saknas kan man utifrån ett rimlighetsresonemang baserat på de jämförelser som trots allt finns, dra slutsatsen att skillnaden mellan de båda preparaten i dosen 40 mg sett till utläkningsfrekvens av erosiv GERD (efter 8 veckor) är mindre än 3 procentenheter. Detta eftersom skillnaderna mellan olika PPI tenderar att minska då högre doser används (eftersom man närmar sig maximal syrahämning) och den påvisade skillnaden i utläkningsfrekvens mellan preparaten i halva dosen uppgår till 3 procent.

Ett av TLV:s uppdrag är att väga nytta mot kostnad. Det framstår som orimligt att Nexium, 40 mg, ska ingå i läkemedelsförmånerna till en kostnad som är minst sex gånger högre än kostnaden för omeprazol, 40 mg (2 gånger 20 mg), trots att effektdata saknas som kan motivera en sådan prisskillnad. Uppskattad kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) uppgår till över 1,5 miljon kronor enligt företagets egen hälsoekonomiska modell när det antas att Nexium, 40 mg, ger en 4 procents högre utläkningsfrekvens än omeprazol, 40 mg. (Som konstaterades ovan är skillnaden mellan preparaten när de jämförs i dosen 40 mg dessutom sannolikt mindre än 3 procent.)

TLV bedömer slutligen att den nya indikationen för Nexium, *enterotabletter*, fortsatt behandling efter inledande intravenös behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår, ryms inom den vidare sårläkningsindikation som sedan tidigare finns för övriga orala PPI, men som saknats för Nexium. Vare sig studien som ligger till grund för den nya indikationen eller indikationen i sig tillför något nytt i subventionshänseende för Nexium, *enterotabletter*.

TLV bedömer att det finns andra subventionerade PPI som kostar mindre och företaget har inte visat någon ytterligare klinisk nytta med Nexium i förhållande till dessa vid relevanta dosjämförelser. TLV finner därför att Nexium, *enterotabletter*, inte framstår som kostnadseffektivt.

Sammantaget finner TLV att Nexium, *enterotabletter*, inte uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna.

Nexium, *enterogranulat*, och Nexium HP, *tablett*, ska även i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna.

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 sju 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 till fullo framstår som kostnadseffektiv.

TLV har därför gjort en prioritering av hela läkemedelssortimentet för att identifiera vilka begränsade genomgångar som bör initieras. I samband med prioriteringen fann TLV att det finns anledning att ompröva subventionen av Nexium, *enterotabletter*.

UTREDNING I ÄRENDET

Nexium är en protonpumpshämmare (PPI) som innehåller substansen esomeprazol.

PPI är läkemedel som hämmar produktionen av magsyra och de har i allt väsentligt samma användningsområde. De används vid underhållsbehandling och vid behandling av magsår samt refluxbesvär, det vill säga då magsyra tränger upp i matstrupen. Refluxbesvär, som även kallas gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), kan i vissa fall leda till en erosiv inflammation i matstrupens slemhinna (esofagit).

Omeprazol är en molekyl som förekommer i två sinsemellan spegelvända konfigurationer, så kallade isomerer. Esomeprazol (Nexium) består uteslutande av den ena isomeren av molekylen (S-omeprazol). R-omeprazol bryts ner något snabbare till den aktiva substansen än S-omeprazol. Detta medför att esomeprazol totalt sett ger en något högre plasmakoncentration över tid än motsvarande dos omeprazol, vilket i sin tur medför att man uppnår en något högre syrahämning. Skillnaden i syrahämmande effekt tenderar emellertid att minska vid högre doser allt eftersom man uppnår en ökad mättnad av protonpumparna. En dos på 40 mg PPI innebär en behandling som ligger i toppen av dosresponskurvan. Detta innebär att endast en liten och i vissa fall ingen ytterligare klinisk effekt är att vänta då man ytterligare ökar dosen.

I en studie som jämförde det kliniska effektmåttet utläkningsfrekvens av erosiv GERD gav åtta veckors behandling med 20 mg esomeprazol en läkningsfrekvens på 89,9 procent att jämföra med 86,9 procent för omeprazol 20 mg, det vill säga en skillnad på 3 procent. Med esomeprazol i styrkan 40 mg var läkningsfrekvensen 94,1 procent, det vill säga en skillnad på cirka 4 procent jämfört med esomeprazol i halva styrkan. I studien ingick inte någon jämförelse med omeprazol i dosen 40 mg.

Redan i samband med TLV:s genomgång av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra (år 2006) konstaterade TLV att substansen esomeprazol var väsentligen likvärdig med övriga befintliga PPI, särskilt omeprazol.

SBU konstaterade året efter TLV:s genomgång (år 2007), i sin rapport Dyspepsi och reflux, att den medicinskt sett bästa behandlingen vid GERD med esofagit (det vill säga erosiv GERD) var normaldos PPI i upp till åtta veckor. SBU konstaterade också att det inte fanns några belägg för att det fanns några skillnader mellan olika PPI då de jämfördes i doser med samma syrahämmande förmåga, det vill säga *ekvipotenta doser*.

För närvarande tillhandahålls följande protonpumpshämmare i tablettform med subvention: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol och pantoprazol.

Substansen rabeprazol (Pariet) utslöts ur förmånen i samband med TLV:s genomgång av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra. Man konstaterade då att kliniska data visat att en absolut majoritet av patienterna svarade väl på alla PPI och att behovet av sortimentsbredd därför var litet i förhållande till andra terapiområden. Eftersom Pariet kostade mer än övriga PPI utslöts produkten. Nexium, som också kostade mer än övriga PPI, fick istället en begränsad subvention.

Endast då Nexium jämfördes mot omeprazol i låg dos (20 mg jämfört med 20 mg) eller användes i dosen 40 mg och jämfördes mot omeprazol i dosen 20 mg för patienter med erosiv GERD, var Nexium något mer effektivt än omeprazol. Man konstaterade att omeprazol eller någon annan generisk PPI också skulle kunna användas i dosen 40 mg men att den vanligaste dosen vid denna indikation var 20 mg för övriga PPI. Därför tillät man en jämförelse av 20 mg omeprazol mot 40 mg Nexium. Subventionen av Nexium begränsades till patienter som antingen hade verifierad erosiv GERD eller som inte uppnått tillräckliga behandlingsresultat med andra PPI.

Nexium svarar idag, drygt fyra år efter TLV:s genomgång, för knappt 13 procent av den totala försäljningen av PPI inom läkemedelsförmånerna, mätt som definierad dygnsdos (DDD). I försäljningsvärde motsvarar detta hälften av den totala försäljningen av PPI, 190 av 382 miljoner kronor inom förmånerna. Försäljningen av Nexium, i styrkan 20 mg, uppgick i fjol till 120 miljoner kronor inom förmånerna.

Uppskattad kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) uppgår till över 1,5 miljon kronor enligt företagets hälsoekonomiska modell när det antas att Nexium, 40 mg, ger en 4 procents högre utläkningsfrekvens än omeprazol, 40 mg. 4 procent är ett högt antagande eftersom skillnaden mellan preparaten då de jämförs i halva dosen endast är 3 procent. Skillnaden mellan olika PPI tenderar dessutom att minska när man använder högre doser eftersom man närmar sig maximal syrahämning

Enligt utdrag från Socialstyrelsens läkemedelsregister hade endast hälften av de patienter som nyinsattes på Nexium under en tremånadersperiod under det närmast föregående året använt annan PPI. Detta gällde både de patienter som nyinsattes på Nexium i dosen 20 mg och i

dosen 40 mg. Av de som nyinsattes på Nexium i dosen 40 mg och som tidigare hade provat någon annan PPI hade endast en tredjedel använt en annan PPI i doser över 20 mg. (Generisk PPI finns att tillgå receptfritt i låga doser. Den receptfria användningen inkluderas inte läkemedelsregistrets databas.)

Rekommendationerna från olika läkemedelskommittéer avseende PPI-användning vid GERD skiljer sig något. Samtliga kommittéer rekommenderar i första hand generiskt omeprazol, både vid akut behandling och som profylax. I första hand rekommenderas en dos om 20 mg och vid behov av ytterligare syrahämning rekommenderas en dos om 40 mg. Vid behov av 40 mg omeprazol rekommenderas att man använder två stycken 20 mg tabletter istället för en 40 mg tablett eftersom prisskillnaden är stor.

Några kommittéer rekommenderar även en dos om 60 mg (tre stycken 20 mg tabletter). Bland annat anger läkemedelskommittén i Stockholms läns landsting att en högre dos av omeprazol, upp till 60 mg, är att föredra framför byte till annat preparat. Man påpekar också att vid doser om 40 till 60 mg erhålls vanligen en så betydande syrahämning att ingen ytterligare klinisk effekt är att förvänta med högre dos eller preparatbyte. Dessutom betonas likheten mellan olika PPI avseende både effekter och bieffekter. Även läkemedelskommittéerna i Östergötland och Västerbottens län rekommenderar för vissa patienter omeprazol i dosen 60 mg.

Nexium, och då i dosen 40 mg, rekommenderas antingen inte alls, som ett alternativ till omeprazol i dosen 40 mg eller som ett alternativ till omeprazol i dosen 60 mg. Några läkemedelskommittéer anger att Nexium möjligen kan ha snabbare effekt vid refluxesofagit (Halland) eller möjligen vara ett alternativ vid svår gastroskopiverifierad esofagit (Västmanland).

Företaget anser att Nexiums indikation vid blödande magsår är unik samt att det finns vetenskapligt underlag som visar att esomeprazol har egenskaper med klinisk relevans som omeprazol saknar. Man anser också att det finns uppenbara risker att byta PPI då medicinska skäl saknas som bör beaktas. Utöver detta framför man kritik mot en av de artiklar som refereras i den promemoria som ligger till grund för detta beslut.

I ett senare yttrande har företaget anfört att de accepterar TLV:s beslut om att Nexium, *enterotabletter*, i styrkan 20 mg, inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget invänder fortsatt mot TLV:s bedömning av Nexium, 40 mg, som man anser är orättvis. Företaget går med på en 40 procentig prissänkning av Nexium, 40 mg, som man anser bör vara subventionerad enligt nuvarande begränsning samt med tillägget obegränsad subvention för patienter som behandlats med intravenös PPI, det vill säga behandling efter blödande magsår.

Läkemedelsverket (LV) har i yttrande till TLV meddelat att man inte har några invändningar mot TLV:s tolkning att den nya indikationen för Nexium, *enterotabletter*, skulle kunna rymmas inom de vidare sår- och blödningssjukdomsindikationer som finns för andra orala PPI.

2831/2009

Två brukarorganisationer har yttrat sig, RSMH (Riksförbundet för social och mental hälsa) och RMT (Riksförbundet för mag- och tarmsjuka). Båda motsätter sig att subventionen för Nexium tas bort.

RMT har yttrat följande;

”Vi har genom kontakt med våra medlemmar fått klart för oss att Nexium är ett jämfört med behandlingsalternativen överlägset läkemedel. Såväl styrkan 20 mg som 40 mg används och vår erfarenhet är att människor reagerar oerhört individuellt på läkemedel varvid Nexium och inte andra alternativ fungerar bra.”

RSMH:s invändningar är mer generellt hållna och berör inte i detalj Nexium. RSMH:s yttrande handlar istället om vilka konsekvenser TLV:s begränsade omprövningar kan få för utsatta patientgrupper som behandlas med många läkemedel samt för utvecklingen av preparat som skiljer sig relativt lite i förhållande till befintliga produkter.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har i yttrande till TLV anfört att givet framförda fakta om effekter och kostnader för jämförda läkemedel är Nexium i dosen 20 mg inte kostnadseffektivt och Nexium i dosen 40 mg sannolikt inte kostnadseffektivt.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i yttrande till TLV anfört följande;

”Landstingens läkemedelsförmånsgrupp instämmer helt i TLV:s ståndpunkter rörande Nexium 20 och 40 mg. Klinisk behandlingseffekt med Nexium i ekvivalenta doser jämfört med generiskt omeprazol är inte bättre men betingar ett väsentligt högre pris. Nexium bör inte ingå i läkemedelsförmånerna vare sig i tablett 20 eller 40 mg.”

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

Företaget har haft överläggning med TLV.

Följande experter har deltagit i utredningen i ärendet: Daniel Schmidt, docent och överläkare, ordförande i Expertrådet för Gastroenterologiska sjukdomar, Stockholms läns läkemedelskommitté samt Mats Elm, specialist i allmänmedicin, chef för Primärvården i Borås-Bollebygd.

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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet; generaldirektör Stefan Lundgren, medicinsk rådgivare Stefan Back, vice förbundsordförande David Magnusson, hälso- och sjukvårddirektör Mats Bojestig, docent Lars-Åke Levin, professor Rune Dahlqvist, chef för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit den medicinska utredaren Anja Wikström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Gustaf Befrits och juristen Catharina Strömbäck.

Stefan Lundgren

Anja Wikström