

**FÖRETAG**

NYCOMED AB

**SAKEN**

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedelssortimentet

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Hyalgan	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	2 ml	487629

Beslutet gäller från och med den 15 juni 2010.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 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 göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna 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.

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Vidare gäller människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

Läkemedelsgruppen hyaluronsyra ingår i TLV:s genomgång av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel.

TLV gör följande bedömning.

TLV anser sig ha ett tillräckligt underlag för att nu pröva läkemedelsgruppen hyaluronsyra utan att avvakta genomgången av hela terapiområdet.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till hyaluronsyra är placebo. Först om det är visat att en behandling är kostnadseffektiv i jämförelse med placebo är det relevant att jämföra med andra behandlingsalternativ.

TLV har i sin utvärdering av Hyalgan använt sig av en kunskapssammanställning som Socialstyrelsen gjort kring hyaluronsyra vid behandling av mild till måttlig knäledsartros. Sammanställningen identifierade en systematisk genomgång utförd av NICE 2008 som inkluderar en översikt från Cochrane 2006.

Cochrane identifierar fyra placebokontrollerade studier som utvärderat effekten av Hyalgan vid artros i knä med effektskalorna WOMAC och Lequesne-index. TLV bedömer utifrån analys av dessa studier att Hyalgan kan ha en något bättre effekt än placebo som symtomlindring vid mild till måttlig knäledsartros.

Bedömningen är dock osäker. En stor publicerad studie av Altman et al 1998 visar en stor placeboeffekt och statistiskt signifikanta effektskillnader mot placebo endast vid vissa

tidpunkter, medan ett antal relativt små studier har visat på statistiskt signifikanta skillnader mot placebo.

Företaget har inte gett in någon hälsoekonomisk utvärdering. NICE har gjort en kostnadskonsekvensanalys baserat på en artikel som studerat behandling med Hyalgan vid höftartros. Eftersom Hyalgan endast har indikation för behandling av knäledsartros bedöms inte den nyttovinst som NICE modellerar relevant.

TLV har inte identifierat några studier av Hyalgan som redovisar resultatet på ett sådant sätt att det går att beräkna antalet vunna QALY utifrån den modell NICE använt. TLV bedömer att det inte är visat av företaget att Hyalgan är kostnadseffektivt.

TLV finner således vid en samlad bedömning att Hyalgan inte uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Hyalgan ska därför inte längre ingå i läkemedelsförmånerna. Beslutet ska gälla från och med den 15 juni 2010.

## **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 om läkemedelsförmåner m.m.

TLV har i uppgift att gå igenom det befintliga läkemedelssortimentet. TLV ska pröva om de produkter som subventioneras efter beslut enligt tidigare gällande ordning även uppfyller förutsättningarna i den nya lagen.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om läkemedlet Hyalgan från företaget Nycomed AB uppfyller förutsättningarna för subvention har skett inom ramen för genomgången av gruppen smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel. Slutrapporten för den genomgången förväntas vara färdig i halvårsskiftet 2010. Det aktuella beslutet är baserat på en utredning som gäller Hyalgan vid behandling av mild till måttlig knäledsartros.

## **UTREDNING I ÄRENDET**

Hyaluronsyrapreparat har indikation vid behandling av mild till måttlig knäledsartros. Artros-sjukdomar orsakas av en förändrad balans i den naturliga broskomsättningen. I kroppens leder finns brosk som ger stadga och gör att skelettets ben kan glida mot varandra. Artros innebär att brosket tunnas ut och att benändarna nöts mot varandra. Oftast får man artros från 50-årsåldern och uppåt.

I bl.a. ledbrosk och ledvätska finns naturligt höga koncentrationer av hyaluronsyra. Den är viktig för ledbroskets struktur och ger ledvätskan en seg konsistens. Vid knäledsartros sjunker halten av hyaluronsyra i ledvätskan och dess förmodat skyddande effekt skulle kunna avta. Gradvis uppstår smärta, ledstelhet och funktionsnedsättning. Det har föreslagits att den

försämrade smörjande effekten som uppstår i artrosleden på grund av minskad förekomst av hyaluronsyra skulle kunna återställas genom injektioner av hyaluronsyra. Verkningsmekanismen är dock ofullständigt utredd.

På den svenska marknaden finns tre produkter som innehåller hyaluronsyra: Artzal, Hyalgan och Synvisc. Produkterna skiljer sig åt med avseende på ett flertal aspekter såsom molekylvikt av hyaluronsyra, viskositet (hur trögt en vätska rinner), tillverkningsprocess samt hur många injektioner som ska ges. Artzal och Hyalgan ges som 3 till 5 injektioner, och Synvisc som 3 injektioner, med en veckas mellanrum.

TLV:s genomgång av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel sker i samarbete med Socialstyrelsens arbete kring Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Till det arbetet har Socialstyrelsen gjort en litteratursammanställning över effekten av hyaluronsyra-preparat som lokalt verkande medel vid artros i knäleden (Socialstyrelsen 2009-11-18). I sammanställningen granskades en översikt från NICE publicerad 2008, med kompletterande resultat från en Cochrane-översikt från 2006 (Bellamy et al 2006). NICE sammanställning är huvudsakligen baserad på Cochrane-översikten.

TLV har i sin utvärdering använt sig av Socialstyrelsens sammanställning, d.v.s. utgått från NICE- och Cochraneöversikterna. För att kunna dra slutsatser om svenska förhållanden har TLV endast analyserat studier som utvärderat hyaluronsyrapreparat som finns i Sverige. Utvärderingen har fokuserat på effektmåten smärta och funktion mätt med för artros validerade skalor som Western Ontario and McMaster Universities index (WOMAC) och Lequesne index. Även biverkningar är redovisade.

I Cochranegenomgången presenteras en analys där Hyalgan jämförs med placebo med avseende på minskning av smärta mätt med WOMAC-skalan. Analysen baseras på en randomiserad klinisk studie av Tsai et al 2003 som omfattade 189 patienter med knäartros som antingen fick fem veckovisa injektioner med Hyalgan eller saltlösning. Hyalgan gav en statistiskt bättre effekt på smärta jämfört med placebo 14-26 veckor efter injektion. Ingen signifikant skillnad kunde ses 1-4 veckor efter injektion eller 5-13 veckor efter injektion. Inga skillnader i biverkningar kunde ses mellan Hyalgan och placebo. TLV kan konstatera att studien av Tsai et al endast är publicerad som ett abstrakt.

I Cochranegenomgången görs även en metaanalys av studier som jämfört effekten av Hyalgan mot placebo mätt som förändring i Lequesne index. Hyalgan gav en statistiskt signifikant bättre effekt 1 till 4 veckor efter injektion (Carrabba 1995; Dougados 1993; Huskisson 1999) och 5 till 13 veckor efter injektion (Carrabba 1995; Huskisson 1999). I publikationen av Dougados et al 1993 var effekten av Hyalgan signifikant bättre än placebo även efter 1 år, dock inte i den analys Cochrane presenterat. Inga skillnader i biverkningar kunde ses mellan Hyalgan och placebo. Antalet deltagare i dessa studier var dock relativt lågt. I Carrabba et al fick 80 patienter Hyalgan (20 patienter i 4 grupper med olika dosintervall) och 20 patienter fick placebo. I Dougados et al fick 55 patienter Hyalgan respektive placebo och i Huskisson et al var det 50 patienter i vardera gruppen.

Företaget hänvisar till en studie av Altman et al 1998 där effekten av Hyalgan (105 patienter fick 5 injektioner med en veckas mellanrum + placebotablett två gånger dagligen) jämfördes mot placebo (115 patienter fick 5 injektioner med en veckas mellanrum + placebotablett två gånger dagligen) samt naproxen (113 patienter fick 5 stick i huden på knä + 500 mg naproxen två gånger dagligen) hos patienter med knäartros. Paracetamol 4 gram per dag var tillåtet som tilläggsmedicinering vid smärta. Primärt effektmått var smärta mätt med VAS under en promenad på 50 fot för de patienter som slutfört studien. Utvärdering gjordes vid screening, baslinje, veckovis upp till vecka 5, och därefter vecka 9, 12, 16, 21 och 26.

Signifikanta men numeriskt små skillnader i medelvärde på VAS mot placebo sågs vid vissa tidpunkter (veckorna 4-5, 12, 21 och 24). Effekten av Hyalgan var jämförbar med den av naproxen. Andelen patienter som erhöll en förbättring om minst 20 mm på VAS var signifikant högre med Hyalgan än med placebo endast veckorna 12, 21 och 26. Poängterars bör att analysen är gjord på de patienter som slutfört studien ("per protocol"). I en analys på alla som randomiserades till behandling ("intention to treat") sågs ingen skillnad mellan Hyalgan och placebo i andelen patienter som visade minst 20 mm minskning från baslinje i VAS.

Som sekundära effektmått användes effekten på smärta och funktion mätt med WOMAC-skalan 26 veckor efter första dosering. Hyalgan visade en liten, men statistiskt signifikant bättre effekt än placebo på WOMAC-smärta ( $p=0,041$ ) och funktion ( $p=0,047$ ). I studien sågs ingen skillnad mot naproxen på WOMAC smärta och funktion.

Användningen av paracetamol var jämförbar i Hyalgan- och placebogrupperna och något lägre i naproxengruppen. Cirka 10 % av patienterna i Hyalgan- respektive placebogrupperna avslutade studien i förväg på grund av brist på effekt jämfört med 6 % av patienterna i naproxengruppen. Avbrott på grund av magbiverkningar var högst i naproxengruppen.

Sammantaget visar studien att placeboeffekten är stor vid dessa studier. TLV bedömer att det är svårt att värdera vilken klinisk betydelse små, men statistiskt signifikanta skillnader vid vissa tidpunkter har i jämförelse mot placebo.

Företaget har inte bifogat någon hälsoekonomisk utvärdering.

NICE har gjort en kostnadskonsekvensanalys baserat på en artikel som studerat Hyalganbehandling vid höftartros (Qvitsgaard 2006). Eftersom Hyalgan endast har indikation för behandling av knäledsartros är inte den nyttovinst som NICE modellerar relevant.

TLV har inte hittat några studier av Hyalgan som redovisar resultatet på ett sådant sätt att det går att beräkna antalet vunna QALY.

### Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig angående innehållet i PM: Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, brukarrådet hos TLV samt de brukarorganisationer som anmält intresse av att delta i arbetet kring

genomgången av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel. Följande yttranden har kommit in:

#### *Läkemedelsverket*

”Angående hyaluronsyra-preparat vid behandling av artros.

LV instämmer i TLV:s slutsatser vilka i huvudsak baseras på utlåtande från Faktagrupp Artros inom Socialstyrelsens Riktlinjearbete för Rörelseorganens sjukdomar. LV har inte gjort någon egen granskning av primärdata i de studier som refereras. Studierna är av mycket växlande kvalitet som sammanfattningsvis tyder på en begränsad positiv effekt. Avsaknaden av känd verkningsmekanism för ett visst läkemedel anser vi inte generellt är ett argument för att det inte ska användas. En patientgrupp som skulle kunna vara aktuell för Hya-injektion är äldre, NSAID-intoleranta patienter med artros. Den frågeställningen kan ev. återföras till SoS faktagrupp. LV har inga synpunkter på de hälsoekonomiska slutsatserna.”

#### *Socialstyrelsen*

Socialstyrelsen bedömer underlag som korrekt och inga förändringar föreslås.

#### *Landstingens läkemedelsförmånsgrupp*

”Landstingens läkemedelsförmånsgrupp välkomnar TLVs utredning om hyaluronsyra som på ett tydligt sätt redogör för läkemedelsgruppens brist på kostnadseffektivitet och instämmer helt i de bedömningar som görs. Förslagen att hyaluronsyra inte längre omfattas av läkemedelsförmånerna har varit ett önskemål från landstingen då effekt och kostnadseffektivitet inte motsvarar de krav som normalt ställs. De viktiga kliniska frågeställningarna runt läkemedelsgruppen berörs och samskrivningen med socialstyrelsens riktlinjer och slutsatser gällande behandling vid artros bidrar till en hög trovärdighet gentemot vårdens aktörer

Ur sjukvårdssynpunkt har detta tätt sig uppenbart under flera år och en omlokalisering av skattemedel till mer angelägna områden med kostnadseffektiva läkemedel blir nu möjlig.”

#### *Brukarrådet*

”Medlem av TLV:s brukarråd nominerad av Handikappförbundens samarbetsorgan får härmed avge följande synpunkter. Det står helt klart att betydande grupper av personer med kronisk sjukdom använder de medel som nu föreslås utgå ur läkemedelsförmånen.

Ärendena är s k initiativärenden, d v s. TLV går på eget initiativ in och omprövar subventionen för de aktuella läkemedlen. De bedömningar som nedan görs grundas på en noggrann läsning av promemorian rörande läkemedlet Artzal. Vid en genomläsning av promemoriorna för de övriga läkemedlen framgår att de i långa stycken är i stort sett identiska materiellt, varför våra bedömningar har mycket hög relevans även för dessa.

Det står i den hälsoekonomiska delen av promemorian rörande Artzal, att läkemedlet utifrån den gjorda hälsoekonomiska analysen inte är samhällsekonomiskt lönsamt. Stora frågetecken kan enligt vår mening riktas mot det använda beräkningssystemet. Enligt min mening är vad som anförs en del faktorer som talar för föredragandens förslag, medan andra som talar emot indragningen, verkar ha utlämnats. Det gäller t ex att man, förutom kostnaden för medicinen även tar med kostnaderna för läkarbesök och en rad andra sjukvårdskostnader. Däremot sägs

överhuvudtaget inget om konsekvenserna av att patienterna inte längre får tillgång till det subventionerade läkemedlet. Detta trots att det av rapporten framgår att läkemedlet har måttlig men signifikant större förbättring av WOMAC smärta än placebo.

Borttagen subventionering av läkemedlet innebär enligt vår mening i realiteten att patienten lämnas utan den adekvata vård som läkemedlet innebär. Kostnaderna för patientbesök hos ortopedier och andra kategorier av specialister kan därför rimligen komma att öka, vilket medför ökade kostnader för landstingen och sannolikt även ökade samhällskostnader för sjukskrivning, pensionering etc av de drabbade. I utredningen talas också om att betalningsviljan är låg för den effekt som behandling med Artzal medför. Vi vänder oss mot de använda uttrycken. Vems betalningsvilja avses? statsmakternas vilja att ekonomiskt säkerställa hälso- och sjukvårdssystemet inkl. fungerande mediciner, eller landstingens vilja? För det kan väl knappast vara den enskilde sjuke som avses? Om svaret är ja för någon av de nämnda kategorierna, varför ställs då inte dessa krav konsekvent vid bedömning av all hälso- och sjukvård inkl. mediciner?

Sammanfattningsvis anser vi inte att den hälsoekonomiska analysen är av sådan kvalitet att promemorian bör ligga till grund för beslut av TLV.”

#### *Reumatikerförbundet*

”Reumatikerförbundet tackar för att vi fått tillfälla att yttra oss över nämnda promemoria. Vi har ingen annan uppfattning än den som föreslås i promemorian angående läkemedlen Synvisc, Artzal och Hyalgan”

#### *Riksförbundet för Mag-och tarmsjuka*

”Vårt förbund har ingen annan mening än de som kommer till uttryck i TLV:s förslag till beslut”

#### *Sveriges pensionärsförbund*

”Angående Artzal, Hyalgan och Synvisc.

Utredningarna som presenteras i de tre dokumenten är gedigna och klara. Sveriges pensionärsförbund har inga invändningar mot de förslag till beslut som presenteras. Det uppstår dock ett dilemma då dessa beslut genomförs. De enda läkemedel inom förmånen som patienter med artros därefter kan erbjudas är smärtstillande och inflammationsdämpande preparat. I diskussioner med företagen borde därför TLV ange vid vilken prisnivå man kan anse att något eller några av de tre preparaten kan anses vara kostnadseffektiva och därmed komma tillbaka inom förmånen.”

Företaget har avstått från överläggning med TLV.

## **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

1261/2009

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: f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, docent Sigurd Vitols, docent Ellen Vinge, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit farmacie doktor Magnus Köping-Höggård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och ställföreträdande chefsjuristen Leif Lundquist.

Axel Edling

Magnus Köping-Höggård