

**FÖRETAG**

ASTRAZENECA

**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.
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta, 2,5 ml	153817
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Ampull, 5 x 2,5 ml (endos)	484196
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Ampull, 3 x 2,5 ml (endos)	140061
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta, 5 x 2,5 ml	059725
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta, 3 x 2,5 ml	058644
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta plast, 5 x 2,5 ml	081315
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta plast, 3 x 2,5 ml	081018
Artzal	Injektionsvätska, lösning	10 mg/ml	Endosspruta plast, 2,5 ml	080267

Beslutet gäller från och med den 15 juni 2010.

## SKÅLEN 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 Artzal 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 Artzal vid artros i knä, och som använt WOMAC och/eller Lequesne index som primär eller sekundär parameter (Puhl et al 1993, Lohmander et al 1996, Karlsson et al 2002 och Day et al 2004).

TLV bedömer utifrån analys av dessa studier att Artzal kan ha en något bättre effekt än placebo som symtomlindring vid mild till måttlig knäledsartros. Bedömningen är dock osäker då ingen skillnad i effekt mellan Artzal och placebo sågs i studierna av Karlsson et al och

Lohmander et al. I studierna av Puhl et al och Day et al rapporteras statistiskt signifikant skillnad mot placebo. Dock var även placebosvaret högt i dessa studier vilket försvårar bedömning av den kliniska relevansen av rapporterad effekt.

Vad det gäller företagens argument att total knäledsplastik används i mindre utsträckning i exempelvis Japan jämfört med Sverige bedömer TLV att det inte är visat att det är Artzal som leder till detta.

Resultatet av anpassningen av NICE modell till svenska förhållanden leder till en kostnad per vunnen QALY som är för hög för att Artzal ska bedömas vara kostnadseffektivt. Sammanfattningsvis anser TLV att företaget inte visat att behandling med Artzal är kostnadseffektiv.

TLV finner således vid en samlad bedömning att Artzal inte uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Artzal 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 Artzal från företaget AstraZeneca 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 Artzal 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 tunnare 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.

Cochrane identifierar fyra placebokontrollerade studier som utvärderat effekten av Artzal vid artros i knä, och som använt WOMAC och/eller Lequesne index som primär eller sekundär parameter (Puhl et al 1993, Lohmander et al 1996, Karlsson et al 2002 och Day et al 2004).

I studien av Puhl et al 1993 jämfördes effekten av Artzal med placebo givet som fem veckovisa injektioner. Primära effektparametrar var förändring i Lequesne index upp till 14 veckor efter första injektion samt användning av paracetamol som tilläts vid behov. Artzal gav en statistiskt signifikant större förändring än placebo i Lequesne index från den tredje injektionen upp till vecka 14. Medelförändring från baslinjen vid vecka 14 var 4,4 poäng för Artzal och 2,8 poäng för placebo (baslinjevärden låg på cirka 10 på en skala med maximalt 24 poäng). Ingen statistisk skillnad kunde ses i förbrukning av paracetamol mellan grupperna. Ingen skillnad i biverkningar kunde ses mellan behandlingarna.

I studien av Lohmander et al 1996 jämfördes effekten av Artzal med placebo givet som fem veckovisa injektioner. Som effektparametrar användes bl.a. utvärdering av smärta och funktion med mätskalan VAS samt Lequesne index. Utvärdering gjordes upp till 20 veckor efter första injektion. En analys av samtliga patienter inkluderade i studien visade inte att Artzal gav bättre effekt än placebo i någon effektparameter upp till 20 veckor. Ingen skillnad i biverkningar kunde ses mellan behandlingarna.

Karlsson et al 2002 jämförde effekten av Artzal, Synvisc och placebo administrerat som tre veckovisa injektioner. Patienterna följdes upp till ett år. Primär effektparameter var viktbarande smärta (utvärderad med VAS) från studiestart till vecka 26 samt effektduration upp till ett år. Ingen skillnad i effekt mellan de tre behandlingarna kunde ses under de första 26 veckorna. Som sekundära effektmått användes Lequesne index (upp till vecka 52) och WOMAC smärta och funktion (upp till vecka 26). Ingen statistisk skillnad i förbättring i Lequesne index kunde ses mellan behandlingarna vid vecka 26 och 52. Ingen statistisk skillnad i förbättring i WOMAC smärta och funktion kunde ses mellan behandlingarna. Ingen skillnad i biverkningar kunde ses mellan de tre behandlingsarmarna.

I studien av Day et al 2004 jämfördes effekten av Artzal med placebo administrerat som fem veckovisa injektioner. Som primärt effektmått användes förändring i WOMAC-skolor upp till 18 veckor efter första injektion. Artzal gav en måttlig, men statistiskt signifikant förbättring av effektmåttet WOMAC-smärta jämfört med placebo mellan veckorna 6-18 (d.v.s. efter att samtliga injektioner givits). Ingen statistisk skillnad kunde ses mellan behandlingarna i WOMAC funktion. Inga skillnader i biverkningar kunde ses mellan behandlingarna.

Företaget har skickat in statistik som visar att länder med hög användning av hyaluronsyra, till exempel Japan, har lägre förekomst av knäledsplastikkirurgi.

Vidare har NICE gjort en kostnadskonsekvensanalys av Artzal baserat på studien av Day et al. I analysen leder Artzal till en QALY-vinst på 0,0031 efter 18 veckors behandling eller 0,0054 efter 26 veckor. Med anpassning till svenska kostnader blir kostnaden per vunnen QALY mellan 1,3 och 2,2 miljoner kronor, beroende på hur länge effekten antas sitta i.

### Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig angående innehållet i PM: Läkemiddelsverket, 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:

#### *Läkemiddelsverket*

”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 TLV:s 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 läkemedelsförmånen 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 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