

Datum
2010-10-26Vår beteckning
1265/2009**FÖRETAG**SANOFI AVENTIS
Box 14142
167 14 Bromma**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. |
|--------|------|--------|-------|---------|
| Orudis | Gel | 2,5 % | 120 g | 459404 |
| Orudis | Gel | 2,5 % | 120 g | 045469 |

Beslutet gäller från och med den 1 februari 2011.

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 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.

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 cyklooxygenas-hämmare (även kallade COX-hämmare eller NSAID) ingår i TLV:s genomgång av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel.

TLV gör följande bedömning.

Utvärtes COX-hämmare har indikation för symtomatisk behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador (t ex sportskador).

Studier har visat att dessa läkemedel har en smärtstillande effekt vid korttidsanvändning. I en metaanalys som utvärderat den smärtstillande effekten av utvärtes COX-hämmare vid en veckas behandling av akuta smärttillstånd som stukningar och sträckningar visades bättre effekt av utvärtes COX-hämmare än placebo. I analysen var effekten jämförbar med den av perorala COX-hämmare.

I en annan metaanalys som undersökte den smärtstillande effekten av utvärtes COX-hämmare mot placebo under fyra veckors behandling hos patienter med artros framkom att utvärtes COX-hämmare gav en bättre effekt än placebo endast under de första två veckorna av behandlingen. I analysen gav utvärtes COX-hämmare mindre smärtlindring än orala beredningar numeriskt vid varje vecka och statistiskt signifikant mindre under första veckan. Enligt godkända produktresuméer är behandlingstidens längd med dessa läkemedel begränsad till 1-2 veckor.

1265/2009

TLV konstaterar att utvärtes COX-hämmare endast har indikation för tillfällig behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet. Ett av de kriterier som TLV ska väga in vid beslut om subvention av läkemedel är behovs- och solidaritetsprincipen. Principen innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Sammantaget bedömer TLV att tillfälliga lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet är sjukdomstillstånd av låg svårighetsgrad. Detta gäller även för de patienter där perorala COX-hämmare är kontraindicerade.

Dessutom ska TLV även väga in kostnadseffektivitetsprincipen, som innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder. TLV konstaterar att läkemedelskostnaden för behandling med utvärtes COX-hämmare är högre än med perorala COX-hämmare. Det finns visst stöd för att utvärtes behandling kan vara förknippat med färre biverkningar av mindre allvarlig art. Det är inte visat att denna minskade risk för biverkningar uppväger det högre priset. I en prospektiv studie från Storbritannien (TOIB-studien) framstod inte utvärtes behandling med ibuprofen som kostnadseffektiv i en jämförelse med peroralt ibuprofen. TLV anser inte att det är visat att nyttan av dessa läkemedel uppväger kostnaden, d.v.s. behandling med läkemedlen är inte heller kostnadseffektiv.

TLV finner således vid en samlad bedömning att produkten Orudis gel, inte uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Läkemedlet ska därför inte omfattas av läkemedelsförmånerna.

Beslutet ska gälla från och med den 1 februari 2011.

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 Orudis gel från företaget Sanofi Aventis uppfyller förutsättningarna för subvention har skett inom ramen för genomgången av gruppen smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel.

Det aktuella beslutet är baserat på en utredning som gäller utvärtes COX-hämmare för symtomatisk behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador (t ex sportskador).

UTREDNING I ÄRENDET

Utvärtes COX-hämmare har indikation för symtomatisk behandling av lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledsador, t ex sportskador som stukningar och sträckningar. Enligt läkemedlens produktresuméer är maximal behandlingstid en vecka för Zon gel, Ketoflex gel, Orudis gel, Siduro gel och Ibumetin gel. Maximal behandlingstid med Eeze kutan spray är två veckor om effekt har uppnåtts inom en vecka.

I två metaanalyser har effekten av utvärtes COX-hämmare (substanserna ketoprofen och ibuprofen) utvärderats (båda Mason et al 2004). I den ena analysen gav utvärtes COX-hämmare bättre smärtlindrande effekt än placebo, och likvärdig effekt som orala COX-hämmare vid en veckas behandling av akuta smärttillstånd som stukningar och sträckningar. Utvärtes COX-hämmare gav i den andra analysen bättre smärtlindrande effekt än placebo, och likvärdig effekt som orala COX-hämmare, vid två veckors behandling av artros.

I en prospektiv studie från Storbritannien (TOIB-studien) jämfördes effekten av utvärtes ibuprofen med oral ibuprofen hos patienter med kroniskt knävärk under en period på två år (Underwood et al 2008). Poängteras bör dock att ibuprofen gel, liksom andra utvärtes COX-hämmare, inte är godkända för långtidsbehandling.

I studien sågs endast små skillnader i förändring av mätskalan Western Ontario and McMaster Universities index (WOMAC) jämfört med baslinjevärden. Efter justering av baslinjevärden sågs en knapp, men statistiskt signifikant fördel, för oral behandling jämfört med utvärtes behandling efter 2 år.

Det var ingen skillnad i andelen allvarliga biverkningar men utvärtes behandling gav färre mindre allvarliga biverkningar. I den hälsoekonomiska analysen av TOIB-studien användes QALY som utfall. Totalkostnaden vid behandling med peroralt ibuprofen kostade visserligen lite mer (mellan 72 och 191 pund) på grund av biverkningar, men samtidigt gav det en bättre effekt mätt i vunna QALY. Kostnaden per vunnen QALY vid peroralt ibuprofen jämfört med utvärtes applicering var mellan 9 000 och 12 000 pund, motsvarande ungefär 110 000 till 150 000 kronor. Detta får betecknas vara kostnadseffektivt och skulle därför inte motivera att beredningsformen för utvärtes applicering ska subventioneras. Studien är dock inte anpassad till svenska förhållanden och resultatet är därför inte direkt överförbart.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (Läkemedelsverket 2004) framkommer att utvärtes COX-hämmare används i viss utsträckning vid behandling av artros men effekten är modest (evidensgrad 2b). Dock är systemisk påverkan minimal.

I SBU:s rapport "Metoder för behandling av långvarig smärta" från 2006 kommer man till slutsatsen att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att utvärtes beredningar av COX-hämmare är effektiva vid långvarig muskuloskeletal smärta (evidensstyrka 3).

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien publicerade under 2008 riktlinjer för behandling av artros (NICE 2008). Det bör poängteras att dessa preparat inte har godkänd indikation vid artros.

NICE identifierade två systematiska översikter kring utvärtes COX-hämmare (Lin et al 2004 och Towheed 2006) samt två randomiserade kliniska studier (Niethard et al 2005 och Trnavsky et al 2004). I översikten av Towheed görs en analys av fyra studier som utvärderat effekten av en produkt som inte finns i Sverige, Pennsaid (diklofenaklösning i en vehikel av lösningsmedlet DMSO). Då produkten inte finns i Sverige har TLV inte analyserat resultaten från översikten av Towheed.

I översikten av Lin et al gjordes en genomgång av 13 randomiserade kliniska prövningar med totalt 1 983 patienter där effekten av utvärtes COX-hämmare (salicylat, diklofenak och ibuprofen) jämförts med placebo eller orala COX-hämmare vid behandling av artros upp till fyra veckor.

I analysen gav utvärtes COX-hämmare bättre smärtlindring än placebo endast under de två första veckorna. Utvärtes COX-hämmare gav mindre smärtlindring än orala COX-hämmare numeriskt vid varje vecka och statistiskt signifikant mindre under första veckan. Utvärtes COX-hämmare var bättre än placebo under de två första veckorna för funktion men endast första veckan för stelhet. Jämfört med orala COX-hämmare hade patienter med utvärtes COX-hämmare generellt färre biverkningar och GI-biverkningar men mer lokala hudbesvär som irritation och rodnad. Slutsatsen i analysen var att inga data stödjer långtidsanvändning av utvärtes COX-hämmare vid artros.

I en treveckorsstudie av Niethard et al 2005 jämfördes effekten av diklofenak gel (1,16 %) mot placebo. I studien var diklofenak gel mer effektiv än placebo för smärtlindring vid artros i knä under tre veckors användning. I en sjudagarsstudie av Trnavsky et al 2004 jämfördes effekten av ibuprofen kräm (5 %) mot placebo. Studien gav att ibuprofen gel var mer effektiv än placebo för smärtlindring vid artros i knä under en veckas dosering.

Slutsatsen i NICE guideline från 2008 är att även om den smärtstillande effekten av utvärtes COX-hämmare är lägre än med orala så är de ett alternativ vid behandling av artros då de troligen ger färre biverkningar. Poängteras bör dock att dessa läkemedel inte har indikation för artros samt inte ska användas för långtidsbehandling enligt godkänd SPC.

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

Läkemedelsverket har inga invändningar eller kommentarer.

1265/2009

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp

”Landstingens läkemedelsförmånsgrupp välkomnar TLVs utredning om utvärtes COX-hämmare som på redogör för läkemedelsgruppens brist på kostnadseffektivitet och instämmer helt i de bedömningar som görs.”

Brukarorganisationer

”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 Zon gel, Ketoflex gel, Orudis gel, Siduro gel, Ibumetin gel, Eeze kutan spray.”

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: Generaldirektör Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, professor Rune Dahlqvist och enhetschef Gunnar Persson. Föredragande har varit farmacie doktor Magnus Köping-Höggård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och ställföreträdande chefsjuristen Leif Lundquist.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård