

FÖRETAG

Merck Sharp & Dohme Sweden AB
Box 7125
192 07, Sollentuna

SAKEN

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedelssortimentet

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Arcoxia från och med den 1 februari 2011 ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Arcoxia	Filmdragerad tablett	30 mg	28 st	114440
Arcoxia	Filmdragerad tablett	30 mg	98 st	161753
Arcoxia	Filmdragerad tablett	60 mg	7 st	011194
Arcoxia	Filmdragerad tablett	60 mg	28 st	011207
Arcoxia	Filmdragerad tablett	60 mg	30 st	011238
Arcoxia	Filmdragerad tablett	60 mg	90 st	011311
Arcoxia	Filmdragerad tablett	60 mg	98 st	011216
Arcoxia	Filmdragerad tablett	90 mg	7 st	011260
Arcoxia	Filmdragerad tablett	90 mg	28 st	011271
Arcoxia	Filmdragerad tablett	90 mg	30 st	011306
Arcoxia	Filmdragerad tablett	90 mg	90 st	011307
Arcoxia	Filmdragerad tablett	90 mg	98 st	011282
Arcoxia	Filmdragerad tablett	120 mg	7 st	011326
Arcoxia	Filmdragerad tablett	120 mg	14 st	011348

Begränsningar

Arcoxia ingår i läkemedelsförmånerna endast för patienter som har hög risk för blödningar och för patienter med hög risk för gastrointestinala biverkningar, till exempel på grund av hög ålder eller tidigare magsår.

Villkor

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

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.

TLV bedömer att mest klinisk dokumentation för COX-hämmare finns vid behandling av smärta vid artros och reumatoid artrit. Sammanfattningsvis bedömer TLV utifrån resultat av meta-analyser att de olika COX-hämmarna inklusive COX-2-hämmare är effektmässigt likvärdiga vid artrossmärta och smärta vid reumatoid artrit. Hela preparatgruppen kan vid långtidsbruk öka risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Det finns visst stöd för att COX-2-selektiva hämmare ger mindre uppkomst av magtarmbiverkningar än oselektiva COX-hämmare, framförallt i patientgrupper med hög risk för magtarmbiverkningar.

Arcoxia innehåller substansen etoricoxib som är en COX-2-selektiv hämmare. Arcoxia har indikation för symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit samt smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktartrit.

TLV bedömer att Arcoxia har en likvärdig symtomlindrande effekt som traditionella COX-hämmare, men har ett mervärde, främst i kombination med en protonpumpshämmare, framför allt till patienter med en förhöjd risk för magtarmbiverkningar. TLV kan också konstatera att COX-2-selektiva hämmare, till skillnad från oselektiva COX-hämmare, saknar trombocyttaggregationshämmande egenskaper och är därför inte kontraindicerade för patienter med tillstånd med ökad blödningsbenägenhet, t.ex. inför operation.

760/2010

TLV konstaterar att behandlingens kostnaden med Arcoxia är betydligt högre än med de flesta andra COX-hämmarna, även om de senare skulle användas i kombination med en generisk protonpumpshämmare, exempelvis omeprazol.

Den hälsoekonomiska modellen innehåller stora osäkerheter. Kostnaden per QALY varierar mycket med olika antaganden om relativ risk för bland annat magtarmbiverkningar.

TLV bedömer dock att osäkerheten vad det gäller frågan om Arcoxia är ett kostnadseffektivt alternativ till diklofenak är mindre för patienter med förhöjd risk för magtarmbiverkningar. För dessa patienter bedömer TLV att Arcoxia är kostnadseffektivt jämfört med diklofenak. Detsamma gäller för jämförelsen mellan Arcoxia + protonpumpshämmare (PPI) och diklofenak + PPI.

TLV bedömer vidare att Arcoxia ensamt inte är kostnadseffektivt jämfört med diklofenak med tillägg av PPI. I de fall det är möjligt bör såväl Arcoxia som traditionella COX-hämmare ges med tillägg av PPI.

TLV bedömer att Arcoxia ska vara fortsatt subventionerat men med en begränsning till patienter som har hög risk för blödningar och för patienter med hög risk för gastrointestinala biverkningar, till exempel på grund av hög ålder eller tidigare magsår.

Vid en sådan begränsning lyfts inte indikationerna pelvospondylit och akut gikt upp.

Företaget har skickat in argumentation för att så ska ske. Vad det gäller pelvospondylit har de refererat till två brittiska hälsoekonomiska studier av indikationen (Jansen 2007 och Jansen 2010). Av TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar framgår att ingående uppgifter ska beskriva svenska förhållanden. TLV konstaterar att analysen inte är anpassad till svenska förhållanden, samt att analysen inte redovisar samtliga relevanta jämförelser.

Vidare är läkemedelsförmånerna ett i huvudsak produktinriktat system och indikationen pelvospondylit bedöms vara liten i förhållande till artros och reumatoid artrit. Detsamma gäller för indikationen gikt. Då läkemedelsförmånerna är ett i huvudsak produktinriktat system bedömer TLV att Arcoxia bör omfattas av den föreslagna begränsade subventionen utan undantag för indikationerna pelvospondylit och smärta och tecken på inflammation i samband med akut giktartrit.

Det får som konsekvens att patienter med pelvospondylit eller gikt kan få Arcoxia subventionerat endast om de samtidigt har ökad risk för blödning eller för gastrointestinala biverkningar.

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.

760/2010

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 Arcoxia från företaget Merck Sharp & Dohme Sweden AB 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 framför allt användning av COX-hämmare vid artros, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit samt akut smärta.

UTREDNING I ÄRENDET

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), även kallade cyklooxygenas-hämmare, har indikation för behandling av olika typer av nociceptiv smärta. Nociceptiv smärta omfattar olika typer av smärttillstånd som uppkommer genom skada, inflammation eller annan sjukdom i kroppens vävnader exklusive nervvävnad. Exempel är smärta vid artros, reumatoid artrit, menstruation och efter operation.

COX-hämmare utövar sin effekt via hämning av enzymet cyklooxygenas (COX) som behövs för att bilda prostaglandiner. Prostaglandiner ökar det inflammatoriska svaret ute i vävnaden, minskar smärtröskeln och ökar det receptoriska fältet. Dessutom potentierar prostaglandiner smärtsignaleringen på ryggmärgsnivå. COX-hämmare minskar inflammatorisk smärta, men har även en god effekt vid akuta smärttillstånd utan synlig inflammation.

COX finns som två isoenzym, COX-1 och COX-2. Äldre COX-hämmare (även benämnda traditionella COX-hämmare) påverkar generellt både COX-1 och COX-2 i varierande grad. COX-1-hämning medför en trombocythämning med ökad risk för blödning. Vidare ökar COX-1-hämning risken för magsår (ulcus). COX-2-hämning resulterar i ett minskat inflammatoriskt svar och bidrar till den smärtlindrande effekten.

I avsikt att minska risken för gastrointestinala biverkningar har man utvecklat preparat som relativt sett har mindre verkan på COX-1 och relativt mer effekt på COX-2, så kallade selektiva COX-2-hämmare eller coxiber. COX-2 svarar även för tillverkningen av den kroppsegna antitrombotiska substansen prostacyclin. En hämning av COX-2 utan samtidig hämning av COX-1 i trombocyter ökar risken för hjärtinfarkt genom att förändra balansen av pro- och anti-trombotiska mediatorer. COX-2-selektiva hämmare, till skillnad från oselektiva COX-hämmare, saknar trombocyt aggregationshämmande egenskaper och är därför inte kontraindicerade för patienter med tillstånd med ökad blödningsbenägenhet, t.ex. inför operation.

Liksom för många andra läkemedel är såväl effekten av som frekvensen av biverkningar dosberoende. Risken för biverkningar ökar påtagligt i det övre dosintervallet, varför lägsta effektiva dos eftersträvas. Biverkningsrisken är också beroende av behandlingsduration.

Därför bör läkemedlen också användas under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen.

Mest klinisk dokumentation för COX-hämmare finns vid behandling av smärta vid artros och reumatoid artrit. Utifrån resultat av meta-analyser från bl.a. SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) 2006 och OHSU (Oregon Health & Science University) 2006 bedömer TLV att de olika COX-hämmarna inklusive COX-2-hämmare är effektmässigt likvärdiga vid artrossmärta och smärta vid reumatoid artrit. Hela preparatgruppen kan vid långtidsbruk öka risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Det finns dock visst stöd för att COX-2-selektiva hämmare ger mindre uppkomst av magtarmbiverkningar än oselektiva COX-hämmare, framförallt i patientgrupper med hög risk för magtarmbiverkningar. Exempel på sådana patientgrupper är patienter med hög ålder och/eller patienter med en historia av sår i magtarmkanalen.

Arcoxia innehåller etoricoxib, en selektiv COX-2-hämmare inom det kliniska dosintervallet. Rekommenderad dos vid artros är 30 mg. Hos vissa patienter med otillräcklig symtomlindring, kan en ökad dos om 60 mg öka effekten. Vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit är den rekommenderade dosen 90 mg. Vid akut giktartrit är den rekommenderade dosen 120 mg. Vid samtliga indikationer är dosering en gång dagligen.

Företaget som marknadsför Arcoxia har inkommit med en kostnadsnyttoanalys som undersöker kostnadseffektiviteten vid behandling med Arcoxia för patienter med artros eller reumatoid artrit. I modellen jämförs Arcoxia med diklofenak samt med diklofenak i kombination med en protonpumpshämmare. Företaget har anpassat en publicerad hälsoekonomisk modell till svenska förhållanden (Moore et al 2004). Data till modellen kommer från studien MEDAL (Cannon 2006) och från poolade data från tio av Merck finansierade studier (Ramey 2005).

I modellen antas Arcoxia och diklofenak ha samma effekt på smärta. Det som driver modellen är risken att utveckla magtarm- respektive kardiovaskulära biverkningar. Behandling antas pågå under ett år.

I en känslighetsanalys undersöks hur kostnaden per QALY förändras vid behandling av patienter med annan baslinjerisk för biverkningar.

Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig angående innehållet i PM för COX-hämmare: Läke medelsverket, Socialstyrelsen, Landstingens läke medelsförmånsgrupp, brukarrådet hos TLV samt de brukarorganisationer som anmält intresse av att delta i arbetet kring genomgången av smärtstillande och inflammationsdämpande läke medel. Av dessa har följande inkommit med yttranden: Läke medelsverket, Socialstyrelsen, Reumatikerförbundet och Sveriges pensionärsförbund. Alla yttranden ligger i linje med de beslut som fattats för gruppen COX-hämmare.

TLV har haft överläggning med företaget.

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