

FÖRETAG

Pfizer AB
191 90, Sollentuna

SAKEN

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedelssortimentet

BESLUT

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

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. |
|---------|--------------|--------|--------|---------|
| Celebra | Kapsel, hård | 100 mg | 20 st | 390336 |
| Celebra | Kapsel, hård | 100 mg | 30 st | 001120 |
| Celebra | Kapsel, hård | 100 mg | 100 st | 390971 |
| Celebra | Kapsel, hård | 200 mg | 10 st | 001194 |
| Celebra | Kapsel, hård | 200 mg | 20 st | 390997 |
| Celebra | Kapsel, hård | 200 mg | 30 st | 001205 |
| Celebra | Kapsel, hård | 200 mg | 100 st | 391268 |
| Celebra | Kapsel, hård | 200 mg | 500 st | 006546 |

Begränsningar

Celebra 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

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 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.

Celebra innehåller substansen celecoxib som är en COX-2-selektiv hämmare. Celebra har indikation för symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit och pelvospondylit. TLV konstaterar att behandlingskosten med Celebra är betydligt högre än med de flesta andra COX-hämmarna, även om de senare skulle användas i kombination med en generisk protonpumpshämmare, exempelvis omeprazol.

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

761/2010

Pfizer AB, som marknadsför Celebra, har skickat in material som tyder på att Celebra har en likvärdig smärtlindrande effekt som övriga COX-hämmare för patienter med bland annat artros. Det inskickade materialet tyder också på att Celebra i en sådan jämförelse har en mer gynnsam biverkningsprofil när det gäller magtarmbiverkningar, vilket kan vara värdefullt i synnerhet för patienter med ökad risk för sådana biverkningar.

Företaget har anpassat en av den brittiska myndigheten NICE (the National Institute for Health and Clinical Excellence) utvecklade hälsoekonomiska modellen till svenska förhållanden.

I jämförelsen mellan Celebra och traditionella COX-hämmare samt i jämförelsen mellan Celebra + protonpumpshämmare (PPI) och traditionella COX-hämmare + PPI framstår visserligen Celebra som kostnadseffektivt. Den hälsoekonomiska modellen innehåller dock stora osäkerheter. Små förändringar i relativa risker för bland annat magtarmbiverkningar får stort genomslag i kostnaden per QALY.

Osäkerheterna är mindre för patienter med förhöjd risk för magtarmbiverkningar, såsom tidigare magsår.

TLV bedömer att Celebra är kostnadseffektivt jämfört med traditionella COX-hämmare för patienter med förhöjd risk för magtarmbiverkningar. Detsamma gäller i jämförelsen mellan Celebra + PPI mot traditionella COX-hämmare + PPI.

Däremot visar modellen att Celebra ensamt inte är kostnadseffektivt jämfört med traditionella COX-hämmare + PPI. I de fall det är möjligt bör såväl Celebra som traditionella COX-hämmare ges med tillägg av PPI.

TLV bedömer att Celebra 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 trombocytagerationshämmande egenskaper och är därför inte kontraindicerade för patienter med tillstånd med ökad blödningsbenägenhet, t.ex. inför operation.

TLV bedömer att Celebra 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.

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.

761/2010

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Celebra från företaget Pfizer 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 trombocytagerationshämmande 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.

Celebra innehåller celecoxib, en selektiv COX-2-hämmare inom det kliniska dosintervallet (200-400 mg dagligen). Celebra används för symptomlindring vid behandling av artros, reumatoid artrit och pelvospondylit. Vid artros är vanlig rekommenderad dygnsdos 200 mg en gång dagligen. Denna dos kan också delas upp på två doseringstillfällen. Vid reumatoid artrit är rekommenderad initial dygnsdos 200 mg uppdelat på två doseringstillfällen. Vid pelvospondylit är den rekommenderade dygnsdosen 200 mg en gång dagligen eller uppdelat på två doseringstillfällen. För samtliga indikationer är maximal rekommenderad dygnsdos 400 mg.

Företaget som marknadsför Celebra, har anpassat en publicerad hälsoekonomisk modell (Latimer et al, 2009) till svenska förhållanden. Modellen är initialt utvecklad för den brittiska myndigheten NICE. Risken för biverkningar är hämtad från de tre studierna CLASS, MEDAL och TARGET, motiverat med att de vid analysens genomförande var de senaste stora randomiserade kontrollerade studierna som utförts på de viktigaste substanserna.

Samtliga COX-hämmare antas i modellen ha likvärdig effekt. Det som driver modellen är risken för att utveckla magtarm- respektive hjärtkärlbiverkningar. Modellen undersöker behandlingsperioder på tre månader och två år. Jämförelsen görs mellan Celebra (med eller utan tillägg av PPI) och bland annat traditionella COX-hämmare (diklofenak, naproxen och ibuprofen) med eller utan tillägg av PPI.

I modellen går det att variera relativrisker för olika biverkningar, samt baslinjerisken för dessa.

Yttranden

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig angående innehållet i PM för COX-hämmare: 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. Av dessa har följande inkommit med yttranden: LäkeMedelsverket, Socialstyrelsen, Reumatikerförbundet och Sveriges pensionärsförbund. Alla yttranden ligger i linje med de beslut som fattats för gruppen COX-hämmare.

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