

Slutrappport

*Genomgången av
läkemedel mot
sjukdomar orsakade
av magsyra*

- Författare: dr med. sci. Anders Wessling
och fil. dr Douglas Lundin
- Externa experter: docent Greger Lindberg
specialist i allmän- och internmedicin
Ingrid Brinkmanis
- Projektgrupp: Anders Wessling, projektledare
Douglas Lundin
Catharina Strömbäck
Thord Redman
- Beslutande: f.d. generaldirektör Axel Edling
professor Per Carlsson
överläkare Eva Andersén-Karlsson
docent Lars-Åke Levin
överläkare Rurik Löfmark
specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund
överläkare Gunilla Melltorp
professor Rune Dahlqvist
f.d. riksdagsledamoten Ingrid Andersson
f.d. förbundsordförande Christina Wahrolin

ALLMÄNT OM LÄKEMEDELSGRUPPEN

- ATC-kod: A02
- Godkända indikationer: Behandling av sjukdomar orsakade av magsyra, såsom magsår och gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

Därför gör LFN en genomgång

När Sverige fick nya regler för subvention i oktober 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. LFN gör nu en genomgång av cirka 2 000 läkemedel för att se om de ska vara subventionerade även i framtiden. Vart och ett av läkemedlen kommer att prövas enligt de nya reglerna och kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention.

Mer hälsa för pengarna

Syftet är att få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel. Vi sorterar ut de läkemedel som inte ger tillräcklig nytta ställd i relation till vad de kostar. Men det innebär inte att vi bara ska ha billiga läkemedel i förmånssystemet. Har läkemedlet tillräckligt positiva effekter på människors hälsa och livskvalitet och på samhällsekonomin i stort, då får de också kosta.

Tre principer för beslut

Vi ska vid beslut om subvention av ett läkemedel bland annat bedöma om det är kostnadseffektivt, vilket alltså innebär att vi väger nyttan av läkemedlet mot kostnaden. I bedömningen ska kostnadseffektiviteten vägas samman med två andra principer: behovs- och solidaritetsprincipen som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, liksom människovärdesprincipen som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

49 grupper ska granskas

I genomgången prövar vi läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde. Totalt omfattar genomgången 49 läkemedelsgrupper och turordningen bestäms av hur stort försäljningsvärdet var i respektive grupp under 2003. De läkemedel som sålde för mest kommer först. De två första grupperna, läkemedel mot migrän och läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra, är dock pilotgrupper som valts utifrån andra kriterier. Genomgången av migränläkemedlen presenterades i februari 2005.

Omfattande utredningsarbete

Innan beslut fattas genomför vi en omfattande utredning och analys av data om medicinsk effekt och kostnadseffektivitet som vi ber företagen skicka in om sina läkemedel. Vi går också igenom den vetenskapliga medicinska och häl-

soekonomiska litteratur som finns för den grupp av läkemedel som granskas. Vidare behöver vi ibland konstruera egna hälsoekonomiska modeller. Varje genomgång avslutas med att vi publicerar en slutrapport. Rapporten innehåller bland annat en redovisning av kunskapsläget om den aktuella gruppen. Till rapporten gör vi en sammanfattning som trycks separat.

Granskas av utomstående

Den kunskapssammanställning av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation som vi presenterar i slutrapporten har granskats av utomstående medicinska experter. Rapporten har också skickats för synpunkter till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Berörda företag, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp och Riksförbundet för Mag- och Tarmsjuka har också fått lämna synpunkter.

Sammanfattning

Genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra

Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) har gått igenom läkemedel som används mot sjukdomar orsakade av magsyra. Vi har granskat protonpumpshämmarna som lanserades i slutet av 1980-talet och som idag helt dominerar behandlingen. Den första som utvecklades i världen var Losec, som innehåller substansen omeprazol. Vi har också granskat den äldre generationen av läkemedel som minskar produktionen av syra i magen, så kallade H₂-blockerare. I granskningen ingår även läkemedlen från generationen dessförinnan, de som neutraliserar magsyran och skyddar slemhinnor.

Den här granskningen är en del av LFN:s genomgång av hela läkemedelssortimentet. I den prövar vi om läkemedel som skrivs ut på recept ska subventioneras även i framtiden. Varje läkemedel prövas var för sig och kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention. Syftet med arbetet är att få ut så mycket hälsa som möjligt för varje skattekrona som går till läkemedel. Det här är den andra läkemedelsgruppen i genomgången som presenteras. Den första gruppen presenterades i februari 2005 och då handlade det om migränläkemedel.

Detta är en sammanfattning av slutrapporten om genomgången av läkemedel som används mot sjukdomar orsakade av magsyra och de beslut som fattats.

LFN:s beslut

LFN har i genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra beslutat att följande läkemedel ska vara subventionerade:

- Losec-kopior (omeprazol).
- Pantoloc (pantoprazol).
- Nexium (esomeprazol) får begränsad subvention.
Det subventioneras bara vid konstaterat sår i matstrupen eller då kopior av Losec eller andra protonpumpshämmare inte gett ett tillfredsställande behandlingsresultat.
- Nexium HP, ett kombinationspreparat av Nexium och antibiotika, får behålla sin subvention som tidigare.
- Cytotec (misoprostol) får begränsad subvention vid förebyggande av sår orsakade av inflammationsdämpande läkemedel (NSAID).

Läkemedel som förlorar sin subvention är Lanzo (lansoprazol), Pariet (rabeprazol), Losec Mups, samtliga H2-blockerare, Andapsin (sukralfat), Gaviscon (alginsyra) och Novaluzid (magnesiumhydroxid).

Läkemedel som förlorar sin subvention är Lanzo (lansoprazol), Pariet (rabeprazol), Losec, Losec Mups, samtliga H2-blockerare, Andapsin (sukralfat), Gaviscon (alginsyra) och Novaluzid (aluminium, magnesium).

Beslut frigör 175 miljoner kronor

Att kopior av Losec subventioneras även i framtiden, medan flera likvärdiga men dyrare läkemedel inte gör det, innebär att patienterna får en lika god behandlingseffekt till en kostnad som kan bli drygt 175 miljoner kronor lägre. Pengarna som frigörs skulle kunna användas till nya innovativa behandlingsmetoder eller till andra angelägna områden inom sjukvården.

Besluten börjar, om de inte överklagas, att gälla från den 1 maj 2006. Det innebär att patienterna får drygt tre månader på sig att kontakta sin läkare och ändra sina recept. Därefter subventioneras inte de läkemedel som lyfts ur läkemedelsförmånerna. Om besluten angående ett eller flera läkemedel överklagas av berörda företag kommer de aktuella läkemedlen att vara fortsatt subventionerade fram till dess att ärendet avgjorts i domstol.

Säljer för nästan 900 miljoner kronor

Läkemedlen i gruppen sålde 2005 inom läkemedelsförmånerna för närmare 900 miljoner kronor. Det motsvarar nästan fyra procent av den totala försäljningen inom förmånerna. Försäljningen både i kronor och volym har ökat stadigt de senaste trettio åren. Det beror framför allt på introduktionen av nya läkemedel. Försäljningen i gruppen uppgick 1978 till 86 miljoner kronor. Merparten av försäljningen bestod då av läkemedel som neutraliserar saltsyran. Sedan dess har både H2-blockerare och protonpumpshämmare introducerats. Försäljningen räknat i kronor har ökat stadigt ända till för något år sedan när Losec (omeprazol) förlorade sitt patent och Losec-kopior till ett betydligt lägre pris kom ut på marknaden. Försäljningen i kronor föll då tillbaka något, medan försäljningsvolymen fortsatt att öka.

Protonpumpshämmare dominerar

Protonpumpshämmarna dominerar idag helt behandlingen och har en marknadsandel på 93 procent av försäljningsvärdet. Efter Losec (omeprazol) har ytterligare fyra snarlika produkter lanserats på den svenska marknaden. H2-blockerarna har en marknadsandel på cirka fem procent. Resten av marknaden består av läkemedel som neutraliserar syran i magen och skyddar slemhinnorna.

Tabell. Protonpumpshämmarna dominerar stort.
Försäljning av magsyraläkemedel inom läkemedelsförmånen under 2005.

Typ av läkemedel	Läkemedel (substans)	Försäljning i miljoner kronor
Protonpumpshämmare	Losec och Losec-kopior (omeprazol)	331
	Lanzo (lansoprazol)	236
	Nexium (esomeprazol)	192
	Pantoloc (pantoprazol)	50
	Pariet (rabeprazol)	15
	Totalt	824
H2-blockerare	Zantac, Ranitidin, Inside Brus och Artonil (ranitidin)	33
	Pepcidin och Famotidin (famotidin)	8
	Acinil och Tagamet (cimetidin)	5
	Totalt	46
Övriga	Gaviscon (alginsyra)	10
	Andapsin (sukralfat)	5
	Novaluzid (magnesium, aluminium)	3
	Cytotec (misoprostol)	2
	Totalt	20
Totalt		891

Läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra

I genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra har vi delat in läkemedlen i tre grupper: protonpumpshämmare, H2-blockerare och övriga.

H2-blockerare och protonpumpshämmare är läkemedel som hämmar produktionen av syra i magen. Protonpumpshämmarna har större syrahämmande effekt än H2-blockerarna och ger också bättre behandlingsresultat. Läkemedlen i gruppen övriga har idag en liten användning. De används fortfarande delvis vid samma tillstånd som protonpumpshämmarna och H2-blockerarna. Tillgängliga studier visar att dessa äldre läkemedel inte är ett bra alternativ till protonpumpshämmare och H2-blockerare, vare sig om vi ser till behandlingseffekt eller till kostnader.

Läkemedlen i denna grupp används vid flera olika sjukdomar och symtom orsakade av magsyra:

Magsår

- Sår i tolvfingertarmen (Ulcus duodeni)
- Sår i magsäcken (Ulcus ventriculi)
- Sår framkallade av inflammationsdämpande läkemedel (NSAID)
- Förebyggande av sår vid behandling med inflammationsdämpande läkemedel (NSAID)

Magsyra tränger upp i matstrupen

(Gastroesofageal refluxsjukdom, GERD)

- Halsbränna, sura uppstötningar utan sår i matstrupen (symtomatisk GERD)
- Halsbränna, sura uppstötningar med sår i matstrupen (erosiv GERD)

Tidigare användes en stor del av de magsyraläkemedel som skrevs ut på recept för att behandla magsår. Magsår svarar idag för en liten del. En mycket stor del används för att behandla sjukdomar som orsakas av att magsyra läcker upp i matstrupen och ger symtom som halsbränna och sura uppstötningar och som ibland kan orsaka sår i matstrupen.

Läkemedlen används inte bara för behandling av magsår och för sjukdomar som uppstår när syra tränger upp i matstrupen. De används sannolikt också på ett felaktigt sätt utanför godkänt användningsområde för så kallad funktionell dyspepsi. Det är besvär som inte är orsakade av magsyra men där symtomen är svåra att skilja från de som magsyra ger.

De olika sjukdomar som är orsakade av magsyra ger symtom och i vissa fall skador med varierande svårighetsgrad. Ett obehandlat magsår kan utvecklas till ett mycket allvarligt – i extremfallet livshotande – tillstånd, medan mildare former av sjukdom med huvudsaklig halsbränna och sura uppstötningar kan vara av tämligen okomplicerad karaktär som patienten själv kan ta hand om. Skälen för att magsår alltid ska behandlas är övertygande och att protonpumpshämmare ger bäst medicinsk effekt mot magsår är knappast ifrågasatt. Vid närvaro av magsårsbakterier, *Helicobacter pylori*, ska protonpumpshämmaren kombineras med lämplig antibiotika för att patienten ska bli av med bakterien, vilket minskar risken för återfall.

Svårare former av halsbränna och sura uppstötningar, framförallt när det

bildas sår i matstrupen, kräver en kraftfull syrahämning och ska behandlas med protonpumpshämmare. För patienter med mildare former av halsbränna och sura uppstötningar kan man nå ett tillfredsställande behandlingsresultat även med läkemedel som har en mindre kraftfull syrahämning. Det betyder att H₂-blockerare kan vara ett alternativ i behandlingen av lindriga besvär.

Överdriven behandling av okomplicerade besvär

Vi bedömer att en av orsakerna till den kraftigt ökade användningen av protonpumpshämmare är att läkare skriver ut läkemedlen för tämligen okomplicerade besvär. Denna användning kostar stora skattepengar, som bättre kan användas för behandling av sjukdomar där patientens besvär är större. Med andra ord, lindriga former av halsbränna och sura uppstötningar ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen som regel inte ska subventioneras.

Det är emellertid svårt att se hur en begränsning av subventionen till endast svårare besvär ska kunna utformas för att fungera i praktiken. En möjlighet är att patienten får genomgå gastroskopi. Det innebär att man för in ett böjligt instrument i matstrupen så att slemhinnorna kan undersökas. På så sätt skulle man kunna bekräfta om läckaget av magsyra till matstrupen lett till ett sår och att behandlingen därför ska vara subventionerad.

Problemet är dock att symtomens svårighetsgrad inte tycks bero på om det finns sår eller inte. Halsbränna och sura uppstötningar utan sår kan för en patient ge upphov till lika stora besvär som om det finns ett sår i matstrupen. Träffsäkerheten i en sådan begränsning blir därför låg. Ett annat problem är att en allmän gastroskopering skulle bli kostsam. Och det är därför osäkert om några skattepengar sparas.

Protonpumpshämmare kostnadseffektiva för det mesta

I genomgången har vi först jämfört kostnadseffektiviteten för de olika grupperna av läkemedel med varandra. Det innebär att effekten av behandlingen har jämförts med behandlingens kostnad. Protonpumpshämmarna är de mest effektiva vid så gott som alla tillstånd. H₂-blockerarna kostar visserligen mindre, men en lägre behandlingkostnad kan i de flesta fall inte kompensera för skillnaden i behandlingseffekt. Protonpumpshämmarna är därför det kostnadseffektiva alternativet vid de flesta diagnoserna.

Protonpumpshämmare kostnadseffektivt vid magsår

Den hälsoekonomiska litteraturen är mycket samstämmig i slutsatsen att protonpumpshämmare är det kostnadseffektiva alternativet i behandlingen av magsår. Det gäller oavsett om såret finns i magsäcken eller i tolvfingertarmen.

Att använda protonpumpshämmare ger en bättre medicinsk effekt och motiverar det högre priset.

Det är osäkert om det är kostnadseffektivt att behandla patienter med syrahämmande läkemedel för att förebygga sår som kan uppstå vid behandling med inflammationsdämpande läkemedel. För patienter med hög risk att få sår kan det vara kostnadseffektivt. I så fall måste man kunna identifiera patienter som har mycket stor risk att drabbas av sår vid användning av inflammationsdämpande läkemedel. Det är inte helt lätt i praktiken. Det är inte heller klarlagt vilken typ av läkemedel som då är mest kostnadseffektiv behandling: protonpumpshämmare, H2-blockerare eller Cytotec (misoprostol). Cytotec är dock det läkemedel som visat förbyggande effekt på allvarliga sår.

Protonpumpshämmare vid akuta och svåra besvär i matstrupe

Protonpumpshämmare är kostnadseffektiva i den akuta behandlingen av sjukdomar som uppstår av att syra tränger upp i matstrupen. De är också kostnadseffektiva i underhållsbehandling om besvären är svåra.

H2-blockerare kostnadseffektiva för lindriga besvär i matstrupe

För lindriga besvär, där patienten upplever att hon får tillräcklig symtomlindring av H2-blockerare, är dessa kostnadseffektiva på grund av att de är billigare än protonpumpshämmare. Vi anser dock att lindriga former av halsbränna och sura uppstötningar ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen med H2-blockerare inte ska subventioneras.

Ingen kostnadseffektivitet vid funktionell dyspepsi

För diagnosen funktionell dyspepsi är inget av läkemedlen kostnadseffektivt, eftersom syrahämmande läkemedel inte har någon effekt. Trots detta skrivs det sannolikt ut en betydande mängd av syrahämmande läkemedel med subvention vid denna diagnos.

Losec-kopior mest kostnadseffektiva

Hittills har vi diskuterat kostnadseffektiviteten för var och en av de tre läkemedelsgrupperna som vi har granskat. Eftersom det finns flera olika läkemedel inom varje grupp räcker det inte att veta vilken typ av läkemedel som är mest kostnadseffektivt vid de olika diagnoserna. För att kunna fatta beslut om subvention är det också viktigt att veta om de olika läkemedlen inom en grupp skiljer sig åt vad gäller kostnadseffektiviteten.

Vår granskning visar att Lanzo (lansoprazol), Pantoloc (pantoprazol) och Pariet (rabeprazol) inte är kostnadseffektiva i förhållande till de olika Losec-kopiorna (omeprazol). Nexium (esomeprazol) är kostnadseffektivt i förhållande till Losec-kopiorna för patienter med svårare former av sår i matstrupen, framför allt i den akuta fasen av behandlingen.

Vi har inte funnit något vetenskapligt stöd för att de fem läkemedlen skulle vara olika effektiva. Ett undantag är Nexium som det finns visst stöd för att den är något effektivare i vissa situationer. Anledningen är att Nexium doseras högre än övriga läkemedel i gruppen. Samtidigt som de olika läkemedlen är snarlika när det gäller effekten av behandling är prisskillnaderna mycket stora på den svenska marknaden. Behandlingskostnaden kan vara alltifrån 20 till 200 procent högre om en patient använder någon annan protonpumpshämmare än en Losec-kopia.

Pristolerans på motsvarade 25 procent

Bland protonpumpshämmarna finns alltså fyra läkemedel som har lika god medicinsk effekt för genomsnittspatienten. Det är Losec (omeprazol), Pariet (rabeprazol), Pantoloc (pantoprazol) och Lanzo (lansoprazol).

Samtidigt är prisskillnaden mellan den billigaste varianten av Losec-kopiorna och något av de andra tre läkemedlen mycket stor.

Om vi gör en snäv tolkning av principen om att ett läkemedel måste vara kostnadseffektivt för att få subvention skulle det innebära att Lanzo, Pantoloc och Pariet skulle förlora sin subvention, eftersom de har ett högre pris men inte tillför någon medicinsk effekt.

Måste då läkemedel med samma medicinska effekt kosta exakt lika mycket? Vi menar att det finns goda skäl till att priserna får variera om det finns ett behov av en sortimentsbredd, det vill säga att ha tillgång till mer än ett läkemedel. Människor kan reagera olika på ett läkemedel både vad gäller effekt och biverkningar. Däremot är det inte rimligt att samhället ska betala hur mycket som helst för en sortimentsbredd. Därför använder vi en pristolerans som ska uppmuntra och ge utrymme för även smärre kvalitetsskillnader mellan läkemedlen på ett område. Storleken på pristoleransen avspeglar det värde vi anser att sortimentsbredd har inom ett visst område. Behovet av en sortimentsbredd inom området sjukdomar orsakade av magsyra bedömer vi som litet i förhållande till andra områden. Vi använder en pristolerans på en krona vilket motsvarar drygt 25 procent. Lanzo, Pariet och Pantoloc kan alla vara cirka 25 procent dyrare än Losec-kopiorna och ändå få behålla sin subvention.

Vilka läkemedel kommer att vara kvar i förmånen?

Kopior av Losec (omeprazol) samt Pantoloc (pantoprazol) kommer att vara kvar i förmånen. Pantoloc efter att läkemedelsföretaget Nycomed sänkt sitt pris för att klara den pristolerans på drygt 25 procent som vi kommit fram till.

Vidare kommer Nexium (esomeprazol) att få en begränsad subvention och det gäller även Cytotec (misoprostol).

Däremot kommer protonpumpshämmarna Lanzo (lansoprazol), Pariet (rabeprazol), Losec och Losec Mups att förlora sin subvention då dessa läkemedel inte ryms inom den pristolerans som vi använder. Här har företagen inte använt möjligheten att sänka sina priser för att deras läkemedel ska få behålla sin subvention. Därutöver förlorar samtliga H2-blockerare sin subvention, likaså Andapsin (sukralfat), Gaviscon (algin syra) och Novaluzid (aluminium, magnesium).

I följande avsnitt redogörs översiktligt för de beslut som nämnden fattat i genomgången av gruppen läkemedel mot sjukdomar som är orsakade av magsyra. Den som vill läsa besluten i sin helhet hittar dem på vår hemsida www.lfn.se.

Beslut om protonpumpshämmare**Fortsatt subvention av kopior av Losec**

Det finns idag flera olika företag som säljer kopior av Losec (omeprazol) under olika varumärken. Samtliga kopior kommer att vara subventionerade även i fortsättningen. Därmed klarar inte Losec och Losec Mups den pristolerans som vi använder och får därför inte fortsatt subvention. Företaget har inte använt sig av möjligheten att sänka sina priser för att klara pristoleransen och få fortsatt subvention.

En av de grundläggande principerna för subventionssystemet är att det ska vara produktbaserat, det vill säga subventionen kopplas till läkemedlet. I de fall vi beviljat fortsatt subvention av protonpumpshämmare har vi gjort detta utan begränsningar, trots att vi anser att lindrigare former av halsbränna och sura uppstötningar inte ska subventioneras. Skälen har varit att vi inte kunnat se former för hur en sådan avgränsning i praktiken ska kunna upprätthållas.

Fortsatt subvention för Pantoloc efter prissänkning

Företaget har sänkt sitt pris på Pantoloc (pantoprazol) med upp till fem procent på olika förpackningar för att kunna rymmas inom pristoleransen. Pantoloc kommer därmed att få fortsatt subvention.

För samtliga protonpumpshämmare anser vi, enligt resonemanget ovan, att lindrigare former av halsbränna och sura uppstötningar inte ska subventioneras.

Ingen subvention av Lanzo och Pariet

Lanzo (lansoprazol) och Pariet (rabeprazol) når i allt väsentligt likvärdiga behandlingsresultat som Losec och kopior av Losec (omeprazol). Priserna för Lanzo och Pariet är för höga för att klara den pristolerans på drygt 25 procent som ska gälla gentemot Losec-kopiorna. Företagen har inte heller använt sig av möjligheten att sänka sina priser för att klara pristoleransen och därmed få behålla sin subvention.

Begränsad subvention av Nexium

Nexiums (esomeprazol) subvention begränsas till patienter där man konstaterat sår i matstrupen eller då Losec-kopiorna (omeprazol) eller andra protonpumpshämmare inte gett ett tillfredsställande behandlingsresultat.

Nexium når i behandlingen av sjukdomar som orsakas av magsyra i allt väsentligt likvärdiga resultat som Losec eller någon av Losec-kopiorna. Ett undantag från detta är behandlingen av halsbränna och sura uppstötningar med sår i matstrupen där Nexium i den högre dosering som använts gav ett bättre behandlingsresultat.

De behandlingskostnader som kan räknas fram är högre för Nexium än för Losec-kopiorna. Bara i behandlingen av halsbränna och sura uppstötningar med sår i matstrupen vägs den högre kostnaden upp av ett bättre behandlingsresultat. I övriga fall ger behandlingen samma effekt men är dyrare.

Det skulle kunna motivera en begränsning av subventionen till patienter där läkaren fastställt ett sår i matstrupen. Mot en sådan begränsning finns invändningar: I läkarnas vardag är tillgången till gastroskopi och pH-mätning begränsad. Dessa metoder för att ställa diagnos är en förutsättning för att kunna skilja på om en patient drabbats av sår i matstrupen eller inte.

Det innebär att i praktiken är behandlingen i stor utsträckning baserad på de symtom patienten redovisar för läkaren. Upptäcker läkaren att det sannolikt är magsyra som tränger upp i matstrupen på patienten, så behandlas besvären med syrahämmande läkemedel. Om hon svarar på behandlingen anses detta bekräfta diagnosen.

Därför kommer det att finnas en möjlighet att skriva ut Nexium med subvention till patienter som inte svarar tillfredsställande på behandling med Losec-kopior eller annan protonpumpshämmare och där orsaken till en otillfredsställande behandling kan vara otillräcklig syrahämning.

Subvention för Nexium HP

Nexium finns också i en kombinationsförpackning, Nexium HP. Det är Nexium i kombination med antibiotika, vilken används vid behandling av magsår med sam-

tidig eliminering av *Helicobacter pylori*-bakterien. Priset på Nexium HP motsvarar priset för en kopia av Losec och antibiotika i form av enskilda produkter.

Ingen subvention av H2-blockerare

H2-blockerarna har en sämre behandlingseffekt än protonpumpshämmarna. Behandlingskostnaderna för H2-blockerare är visserligen lägre, men skillnaden i behandlingskostnad kan i de flesta fall inte kompensera för skillnaden i behandlingseffekt.

För sjukdomar orsakade av magsyra gäller att svårare sjukdom kräver läkemedel med kraftfullare hämning av produktionen av magsyra för att behandlingsresultatet ska bli tillfredsställande. Omvänt gäller att man kan nå ett tillfredsställande behandlingsresultat vid lindrigare sjukdom även med läkemedel som har en mindre kraftfull hämning.

Skillnaderna i behandlingseffekt och kostnadseffektivitet kan därmed variera mellan olika sjukdomar och graden av symtom. H2-blockerarna skulle därför kunna vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till Losec-kopior (omeprazol) i behandlingen av lindrigare tillstånd av halsbränna och sura uppstötningar. Vi anser emellertid att de sjukdomar där behandlingen med H2-blockerare kan komma ifråga, ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen inte ska subventioneras.

Övriga läkemedel

Begränsad subvention av Cytotec

Vi finner att Cytotec (misoprostol) fortsatt ska omfattas av förmånerna i förebyggande behandling med inflammationsdämpande läkemedel. Cytotec är det läkemedel som visat förebyggande effekt på allvarliga sår. Hälsoekonomiska studier saknas visserligen, men vår bedömning är att behandlingskostnaden är rimlig i relation till behandlingsresultatet.

Ingen subvention av Andapsin

Läkemedlet har i studier visat likvärdiga resultat i behandlingen av magsår och förebyggande av sår som H2-blockerare. Behandlingskostnaderna för Andapsin (sukralfat) är emellertid inte bara väsentligt högre än för H2-blockerare, utan den är även högre än för Losec-kopiorna (omeprazol). Därför är det inte motiverat att Andapsin ska behålla sin subvention.

Ingen subvention av Gaviscon

Gaviscon (alginsyra) kommer inte att subventioneras i fortsättningen. Vid behandling av halsbränna och sura uppstötningar med sår i matstrupen är protonpumpshämmare det främsta behandlingsalternativet både vad avser effekt och kostnad. Lindrigare former av halsbränna och sura uppstötningar ger upphov till så små livskvalitetsförluster att vi inte anser att behandlingen ska subventioneras.

Ingen subvention för Novaluzid

Novaluzid (aluminium, magnesium) används i regel för lindrigare former av halsbränna och sura uppstötningar. Vi anser emellertid att de sjukdomar där behandlingen med Novaluzid kan komma ifråga, ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen inte ska subventioneras.

Vad är ett kostnadseffektivt läkemedel?

När LFN beslutar om ett läkemedel ska subventioneras ska vi bland annat bedöma om läkemedlet är kostnadseffektivt. Eller enklare uttryckt om läkemedlet är prisvärt – det vill säga om behandling med läkemedlet kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som läkemedlet ger. Hur stor läkemedelsnotan blir, är alltså inget bra mått på om vi använder tillräckligt mycket och rätt läkemedel. Det viktiga är i stället att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, inte bara för sjukvården, utan för samhället i stort. Att ta reda på hur kostnadseffektivt ett läkemedel är ger oss ett underlag för att kunna prioritera och därmed använda resurserna på bästa sätt.

Nyttan vägs mot kostnaden

Vad betyder det då att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektivt?

För det första betyder det inte att alla billiga läkemedel är kostnadseffektiva, medan dyra inte är det. När vi räknar ut om ett läkemedel är kostnadseffektivt, lägger vi först ihop alla kostnader som är förknippade med att använda läkemedlet. Det är först och främst priset på produkten. Men kostnader kan också uppstå om patienten måste besöka läkare för att få läkemedlet, eventuella ytterligare sjukvårdsinsatser som krävs, de biverkningar som läkemedlet eventuellt medför med mera.

Sen väger vi denna totala kostnad mot den nytta läkemedlet för med sig, främst i form av bot, lindring och ökad livskvalitet för patienten. Men vi räknar också in att användningen av läkemedlet kanske innebär besparingar på andra ställen inom sjukvården genom att patienten inte behöver besöka läkare så ofta, slipper läggas in på sjukhus, opereras med mera. Det räcker dock inte för att få ett samhällsperspektiv. Vi väger också in om läkemedlet gör att patienten kan arbeta och försörja sig och bidra till vårt gemensamma välstånd istället för att vara sjukskriven och kanske förtidspensioneras. Här hamnar vinsterna både hos den enskilde, i produktionen och hos staten som slipper utgifter för sjukskrivning och förtidspensioneringar. Om patienten är äldre kanske användningen leder till att hon eller han klarar sig bättre själv utan så mycket hjälp från kommunens äldreomsorg eller av anhöriga. Det är också en samhällsekonomisk vinst som sätts på plussidan i en kostnadseffektivitetsanalys.

Behöver inte leda till besparingar

Ibland händer det att de goda effekterna av ett läkemedel är så stora att de helt väger upp alla kostnader. Då säger man att behandlingen är kostnads-

besparande. Men så höga krav ställer vi inte för att anse att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, det vill säga har en rimlig kostnad ställd i relation till effekten och därför bör subventioneras. Att människor blir friska, slipper ha ont och kan leva ett mer normalt liv genom att ta ett läkemedel har ett stort värde som samhället är berett att betala för.

Innehållsförteckning

1. Läkemedlen och sjukdomarna de behandlar	22
1.1 Genomgång av läkemedel mot magsyra - slutrapport	22
1.2 Vilka sjukdomar behandlas med läkemedlen?	22
1.3 Tre grupper av läkemedel	24
2. Klinisk och hälsoekonomisk dokumentation till grund för genomgången	27
2.1 Dokumentation vi använder oss av	27
2.1.1 Medicinsk effekt	27
2.1.2 Hälsoekonomi	28
2.1.3 Faktagranskning	28
2.2 Medicinskt faktaunderlag	28
2.2.1 Systematiska översikter	28
2.2.2 Företagsrapporterade data	29
2.3 Hälsoekonomiskt faktaunderlag	30
3. Försäljningen av de tre typerna av läkemedel	31
4. Effekten av läkemedlen vid de olika sjukdomarna	37
4.1 Magsår	37
4.1.1 Behandlingsresultat vid sår i tolvfingertarm	37
4.1.2 Behandlingsresultat vid sår i magsäcken	38
4.1.3 Behandlingsresultat vid sår framkallade av NSAID-läkemedel	38
4.1.4 Resultat vid förebyggande av sår när patienten använder NSAID-läkemedel	39
4.2 GERD	39
4.2.1 Resultat av att behandla erosiv GERD (GERD med slemhinneskador)	39
4.2.2 Behandlingsresultat vid symtomatisk GERD (GERD utan slemhinneskador)	40
4.2.3 Överdriven behandling av okomplicerade besvär	41
4.3 Funktionell dyspepsi	43
4.4 Från andra länder	43
5. Läkemedlens kostnadseffektivitet vid de olika sjukdomarna	44
5.1 Magsår	45
5.2 GERD	46
5.2.1 Hur stora livskvalitetsförluster leder GERD till?	47
5.2.2 Erosiv och symtomatisk GERD	48

5.2.3	Symtomatisk behandling av GERD	49
5.3	Funktionell dyspepsi och odiagnostiserad dyspepsi	50
6.	<i>Vilka skillnader finns det mellan de olika protonpumpshämmarna?</i>	53
6.1	Stora skillnader i behandlingskostnader	53
6.2	Finns det skillnader i medicinsk effekt?	57
6.2.1	Översiktsartiklar	57
6.2.2	Lansoprazol (Lanzo) – resultat från enskilda kliniska prövningar	59
6.2.3	Pantoprazol (Pantoloc) – resultat från enskilda kliniska prövningar	60
6.2.4	Rabeprazol (Pariet) – resultat från enskilda kliniska prövningar	62
6.2.5	Esomeprazol (Nexium) – resultat från enskilda kliniska prövningar	63
6.2.6	Slutsatser: finns det effektskillnader mellan protonpumpshämmarna när de används i godkända doser?	68
6.3	Finns det skillnader i kostnadseffektivitet?	69
6.3.1	Finns kostnadseffektivitetsskäl som talar för lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol?	70
6.3.2	Finns det kostnadseffektivitetsskäl som talar för esomeprazol?	73
7.	<i>Kostnadseffektivitet och sortimentsbredd</i>	79
7.1	Pristolerans	79
7.2	Hur kommer pristoleransen att tillämpas?	80
7.3	En pristolerans för terapiområdet läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra	82
8.	<i>H2-blockerare och övriga läkemedel – klinisk effekt</i>	83
8.1	H2-blockerare	83
8.2	Misoprostol (Cytotec)	83
8.3	Alginsyra (Gaviscon)	85
8.4	Sukralfat (Andapsin)	85
8.5	Novaluzid	85
	<i>Bilaga 1 – behandlingskostnader PPI</i>	87

1. *Läkemedlen och sjukdomarna de behandlar*

1.1 Genomgång av läkemedel mot magsyra - slutrapport

Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) gör en genomgång av de cirka 2 000 läkemedel som beviljats subvention enligt tidigare lagstiftning, för att se om de ska vara subventionerade även enligt nu gällande regler. Det var inte praktiskt möjligt att pröva alla läkemedel på en gång när de nya reglerna började gälla i oktober 2002. Vart och ett av läkemedlen kommer att prövas enligt de nya reglerna och kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention. Syftet är att Sveriges befolkning ska få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrone som går till läkemedel.

I genomgången prövar vi läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde. Totalt omfattar genomgången 49 läkemedelsgrupper och turordningen bestäms av hur stort försäljningsvärdet var i respektive grupp under 2003. Vi börjar med de läkemedelsgrupper som har störst försäljningsvärde. De två första grupperna, läkemedel mot migrän respektive mot sjukdomar orsakade av magsyra, är dock pilotgrupper som vi valt utifrån andra kriterier.

Den genomgång som redovisas här avser läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra, det vill säga läkemedel som ingår i ATC-grupp A02. Den dominerande typen av läkemedel här är så kallade protonpumpshämmare, en typ av läkemedel som hämmar produktionen av magsyra och där Losec är det mest kända varumärket. Mest arbete har därför lagts ner på att granska de fem olika protonpumpshämmare som finns på den svenska marknaden. Hur bra fungerar de mot de olika sjukdomar magsyra orsakar? Hur står de sig som grupp gentemot den andra typen av syrahämmande läkemedel, de så kallade H2-blockerarna? Har olika protonpumpshämmare olika god effekt? Hur förhåller sig priserna till den upplevda patientnyttan för de olika läkemedlen, det vill säga hur kostnadseffektiva är de?

Slutrapporten redovisar underlaget för den värdering vi gjort av de olika produkterna inom terapiområdet. I och med att vi publicerar slutrapporten avslutar vi genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra.

1.2 Vilka sjukdomar behandlas med läkemedlen?

Läkemedlen som utvärderas här används i behandlingen av sjukdomar orsakade av magsyra.

Det är främst två olika sjukdomar där magsyra är orsaken till den organpåverkan och de symtom som patienten åsamkas: magsår och så kallad gastroesofageal refluxsjukdom (GERD). Magsår, eller ulcus, innebär att patienten får ett sår i antingen magsäcken eller tolvfingertarmen. Uppkomsten av magsår uppfattades länge som orsakad av en störd balans mellan aggressiva (enzymet pepsin och saltsyra) och skyddande faktorer. Behandlingen av magsår var därför huvudsakligen inriktad på att motverka bildningen av saltsyra eller att neutralisera denna.

Men för ungefär 15 år sedan upptäcktes att majoriteten av magsårspatienterna har inflammatoriska förändringar i magsäcken orsakade av en bakterie kallad *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Vid dagens behandling avlägsnas därför bakterierna genom behandling med antibiotika.

Förekomsten av *H. pylori* hos befolkningen är emellertid flerfaldigt större än förekomsten av magsår. Därmed måste också andra orsaker bidra till uppkomsten av magsår. Användning av så kallade NSAID-läkemedel (antiinflammatoriska läkemedel som används av bland annat reumatiker) och acetylsalicylsyra kan orsaka magsår. Även rökning ökar risken för magsår.

De typiska symtomen vid GERD är halsbränna och sura uppstötningar. Dessa orsakas av uppstötning av saltsyra och annat maginnehåll från magen till matstrupen på grund av en bristande funktion hos övre magmunnen, som normalt hindrar att maginnehåll stöts upp från magsäcken till matstrupen. Ibland orsakar detta sår eller inflammation i matstrupen, så kallad erosiv GERD. Cirka 40 till 60 procent av patienterna drabbas av detta. Hos övriga patienter med symtom på GERD kan man emellertid inte se några tecken på sår eller inflammation, och patienten sägs då lida av symtomatisk GERD. För att konstatera om patienten lider av erosiv eller symtomatisk GERD måste patienten genomgå gastroskopi.ⁱ

Till skillnad från magsår utvecklas erosiv GERD ofta till ett kroniskt tillstånd hos patienten, som därför tvingas använda syrahämmande läkemedel under lång tid.

De besvär i form av halsbränna och sura uppstötningar som patienter med magsyrarelaterade sjukdomar drabbas av utgör en del av de symtom som går under benämningen dyspepsi, ett samlingsbegrepp för besvär från övre delen av buken. Alla dyspeptiska besvär är emellertid inte orsakade av magsyra. Och det kan i klinisk praxis ibland vara svårt att skilja de besvär som är syra-relaterade från dem som inte är det, eftersom symtomen kan vara desamma. Funktionell dyspepsi är en uteslutningsdiagnos som används när patienten

ⁱ Gastroskopi innebär att läkaren med ett fiberoptiskt instrument kan inspektera matstrupen.

lider av dyspepsisymtom som inte är orsakade av någon iakttagbar förändring som magsår, GERD eller cancer. Funktionell dyspepsi anses inte vara orsakad av magsyra.

Det är svårt att skilja patienter med symtomatisk GERD från patienter med funktionell dyspepsi, eftersom ingen påverkan på slemhinnan kan hittas i någondera fallet. Ett sätt att indirekt försöka skilja det ena från det andra är att läkaren förskriver syrahämmande läkemedel. Om symtomen minskar eller försvinner skulle detta tala för att symtomen var orsakade av magsyra, det vill säga att patienten led av symtomatisk GERD snarare än funktionell dyspepsi. Problemet med detta är att placeboeffekten vid dessa besvär är stor, vilket innebär att patienten kan uppleva sig bli bättre trots att läkemedlen inte har någon egentlig effekt. Ett alternativt sätt att ställa diagnos är då att utföra en 24-timmars pH-mätning, något som emellertid är komplicerat.

På grund av problemen med att ställa en säker diagnos är användningen av läkemedlen i praktiken inte begränsad till magsår och GERD, utan används också för tillstånd där de inte har någon medicinsk effekt.

Vi har valt att göra följande indelning av sjukdomarna/symtomen:

Magsår

- Sår i tolvfingertarmen (Ulcus duodeni)
- Sår i magsäcken (Ulcus ventriculi)
- Sår framkallade av NSAID-läkemedel
- Förebyggande av sår vid behandling med NSAID-läkemedel

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- Erosiv GERD (GERD med slemhinneskador)
- Symtomatisk GERD (GERD utan slemhinneskador)

Funktionell dyspepsi

1.3 Tre grupper av läkemedel

Vi har valt att göra följande indelning av läkemedlen som omfattas av genomgången:

- protonpumpshämmare
- H₂-blockerare
- övriga (syraneutraliserande och slemhinneskyddande).

Protonpumpshämmarna är den helt dominerande gruppen, oavsett om man väljer att mäta försäljning i kronor eller definierade dygnsdoser, DDD.ⁱⁱ Sedan början av 1970-talet var syraneutraliserande medel den vanligaste läkemedelsbehandlingen mot sjukdomar orsakade av magsyra, men även antikolinergiska och slemhinneskyddande medel användes. Under slutet av 1970-talet kom det första läkemedlet som istället hämmade produktionen av magsyra, en så kallad histamin-2-receptorantagonist (H2-blockerare). Detta var ett stort framsteg. Nästa stora framsteg var när den första protonpumpshämmaren introducerades på marknaden mot slutet av 1980-talet. Protonpumpshämmare hämmar också produktionen av magsyra, men mer effektivt än H2-blockerare.

Sättet att behandla sjukdomar orsakade av magsyra har naturligtvis påverkats av tillkomsten av de nya läkemedlen. Men ny kunskap har också tillkommit. Upptäckten av den roll bakterien *H. pylori* spelar för uppkomsten av sår i tolvfingertarm och magsäck är sannolikt den kunskap som mest påverkat behandlingen av magsår under senare år. Genom att kombinera protonpumpshämmare med antibiotika åstadkommer man inte bara en snabb sårläkning, utan man minskar även radikalt risken för att på nytt drabbas av ett sår. Det har lett till ett kraftigt minskat behov av underhållsbehandling och förnyad behandling av patienter med magsår.

En annan stor förändring är att syrahämmande läkemedel idag används i stor omfattning vid GERD.

Hur god behandlingseffekt som uppnås varierar både med vilken sjukdom som behandlas och vilken typ av läkemedel som används. Starkt förenklat kan sägas att resultatet varierar från synnerligen gott, då sår i tolvfingertarmen behandlas med protonpumpshämmare i kombination med antibiotika, till synnerligen tveksamt om ens något när det gäller funktionell dyspepsi och detta oavsett vilket läkemedel som används.

Hur man mäter behandlingseffekt har förändrats över tiden. Förändringen har säkerligen varit kopplad till vilka resultat man uppnått med de olika typerna av behandling. Syraneutraliserande läkemedel ger framför allt symtomlindring och det är då naturligt att mäta detta. Kombinationsbehandlingen protonpumpshämmare och antibiotika ger sårläkning och frihet från återfall och då mäter man istället detta. Vad man mäter har sannolikt även varit beroende av vilken metodik som funnits tillgänglig. Möjligheterna att verifiera sårläkning har blivit mycket förbättrade genom utvecklingen av och tillgången till gastroskopi,

ⁱⁱ Definierade dygnsdoser är en mättenhet som används för att spegla hur mycket behandling en viss försäld volym läkemedel representerar. En förenklad förklaring av begreppet är att det anger hur många dygns behandling som försäljningen motsvarar.

som ersatt den tidigare röntgendiagnostiken. Olika metoder har utvecklats för att fastställa förekomsten av *H. pylori*. Både diagnostik och fastställandet av behandlingsresultat har därmed förenklats.

2. *Klinisk och hälsoekonomisk dokumentation till grund för genomgången*

- SBU-rapporten Ont i magen – Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi har utgjort grunden när den medicinska effekten av de olika klasserna av läkemedel ska jämföras.
- Protonpumpshämmarna har huvudsakligen jämförts utifrån direkt jämförande kliniska studier.
- Den hälsoekonomiska dokumentationen för vilken klass av läkemedel som ska användas vid olika diagnoser har i huvudsak utgjorts av publicerade översiktsartiklar.
- Jämförelse av de olika protonpumpshämmarnas kostnadseffektivitet baseras på slutsatserna kring de kliniska skillnaderna, samt material inskickat av företagen.

LFN:s genomgång av läkemedelssortimentet utgår från tre förutsättningar: Den första är att arbetet ska baseras på vetenskaplig metod. Den andra är att det finns en begränsad tid till förfogande för genomgången av varje läkemedelsgrupp. Och den tredje är att LFN måste fatta beslut oavsett vilken kvalitet underlaget håller.

2.1 Dokumentation vi använder oss av

2.1.1 Medicinsk effekt

Våra bedömningar av den medicinska effekten av olika läkemedel bygger så långt som det är möjligt på befintliga, systematiska kunskapsöversikter från etablerade, erkända organisationer. Detta är till exempel de organisationer som är medlemmar i INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Bland kunskapsöversikter beaktas i först hand sådana från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

Om det inte finns någon systematisk kunskapsöversikt leder kravet på att vi ändå måste fatta beslut till att annan dokumentation måste åberopas. I första hand används då så kallade metaanalyser. I andra hand används sammanställningar av företagens åberopade referenser, tillsammans med publicerade dokument från till exempel Läkemedelsverket. I de flesta fall,

och alltid om systematisk översikt saknas, görs även en egen begränsad litteratursökning. Dessa sökningar inriktas främst på att hitta enskilda studier som innehåller dokumentation om specifika substanser.

2.1.2 Hälsoekonomi

Kunskapssammanställningar inom hälsoekonomi görs delvis på andra grunder än sammanställningar av kunskap om medicinsk effekt, främst beroende på att det hälsoekonomiska utfallet är starkt beroende av lokala förhållanden såsom patientpopulationens sammansättning, pris, klinisk praxis med mera.

För den hälsoekonomiska dokumentationen görs en litteraturgenomgång som ibland behöver kompletteras med någon form av egen hälsoekonomisk analys för att slutsatser ska kunna dras om ett läkemedels kostnadseffektivitet i svensk klinisk praxis.

2.1.3 Faktagranskning

Den kunskapssammanställning av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation som vi presenterar i denna rapport har granskats av utomstående medicinska experter som vi kontrakterat. Rapporten har också skickats för synpunkter till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Berörda företag, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp och Riksförbundet för Mag- och Tarmsjuka har också fått lämna synpunkter.

2.2 Medicinskt faktaunderlag

2.2.1 Systematiska översikter

SBU:s rapport Ont i magen, publicerad 2000, har varit den främsta källan vid vår undersökning av den kliniska effekten av de olika typerna av läkemedel vid de olika diagnoserna [1]. I rapporten redovisas jämförelser framför allt mellan preparatgrupper, mer sällan mellan enskilda preparat.

SBU utgår i rapporten från en mycket omfattande systematisk genomgång av publicerade studier. Endast resultat från studier som svarar mot de kvalitetskriterier SBU satt upp redovisas. Kriterierna var inriktade på hur man i publicerade studier hanterat och redovisat följande:

- Definition av symtom
- Randomiseringsförfarande
- Blindningsförfarande
- Resultatmått
- Bortfallsförfarande
- Extern validitet
- Statistiska metoder

De flesta studierna som man fann i databaserna motsvarade inte kriterierna.

The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) har skrivit rapporter om behandling av magsår, GERD och prevention av magsår orsakade av användningen av NSAID-läkemedel [2, 3, 4].

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien har tagit fram rekommendationer för användningen av protonpumpshämmare i behandlingen av dyspepsi [5]. Rekommendationerna omfattar behandlingen av sår i magsäck och tolvfingertarm, sår orsakade av NSAID-läkemedel, svår refluxsjukdom och vad som benämns "non-ulcer dyspepsia".

Inte heller i dessa dokument diskuteras skillnader mellan olika läkemedel av samma typ, till exempel skillnader mellan olika protonpumpshämmare. Jämförelser mellan protonpumpshämmare redovisas dels i en artikel av Hellström och Vitols, [6] dels i en artikel av Vakil m.fl. [7].

2.2.2 Företagsrapporterade data

När berörda företag informerades om att genomgången skulle sättas igång, blev de ombudda att skicka in såväl kliniska som hälsoekonomiska studier. Sedan nämnden beslutat att genomgången skulle fortsätta efter den inledande kartläggningen av kunskapsläget, fick de företag som tillhandahåller protonpumpshämmare besvara kompletterande frågor. I svaren kompletterade företagen i vissa fall det ursprungliga underlaget med ytterligare kliniska studier, framför allt jämförande studier. Den dokumentation som företagen lämnat in består av såväl publicerade, vetenskapliga artiklar som sammanfattningar (abstracts) och opublicerade resultat (data on file). De kliniska studier som ingått i underlagen för beslut om de enskilda produkterna har således varit de som ingick i SBU:s genomgång tillsammans med de som företagen lämnat in.

När SBU sammanställt sin rapport fannsesomeprazol ännu inte på marknaden. Underlaget föresomeprazol utgörs därför till övervägande del av underlag som AstraZeneca lämnat in, men det finns även underlag från andra företag, som för sina produkter gjort jämförande studier motesomeprazol.

2.3 Hälsoekonomiskt faktaunderlag

Den hälsoekonomiska dokumentation som använts för att bedöma kostnadseffektiviteten av de olika preparaten har inhämtats från följande källor:

- Publicerade studier funna vid sökning i databaserna PubMed och The Cochrane Library. (Olika kombinationer av sökorden economics, cost-effectiveness, ulcer, GERD, dyspepsia, protone pump inhibitor, H2-blocker, m.fl.).
- Studier som berörda företag skickat in eller refererat till.
- Hälsoekonomiska modeller och argumentation som företagen bifogat sina inlagor.

3. Försäljningen av de tre typerna av läkemedel

- Försäljningen inom läkemedelsförmånen domineras helt av protonpumpshämmarna.
- Försäljningen av protonpumpshämmarna ökar medan försäljningen av övriga läkemedel minskar.
- Försäljningen för terapigruppen i sin helhet ökar. Sedan 1978 har försäljningsvolymen nästan fyrdubblats.

I gruppen läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra ingår 35 preparat som omfattas av läkemedelsförmånen (tabell 1).

Tabell 1. Preparat inom terapigruppen läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra möjliga att förskriva inom förmånen november 2005

Typ av läkemedel	ATC-kod	Substans	Preparat	Företag
Protonpumps-Hämmare	A02BC01	Omeprazol	Losec	AstraZeneca
			Losec	Medartuum
			Losec Mups	Astra Zeneca
			Omepr. Arrow	Arrow
			Omepr. BMM	BMM
			Omepr. Ratiopharm	Ratiopharm
			Omepr. Sandoz	Sandoz
			Omepr. Merck NM	Merck NM
	A02BC02	Pantoprazol	Pantoloc	Nycomed
	A02BC03	Lansoprazol	Lanzo	Wyeth Lederle
	A02BC04	Rabeprazol	Pariet	Janssen-Cilag
	A02BC05	Esomeprazol	Nexium	AstraZeneca
			Nexium	CrossPharma
			Nexium	EuroPharma
			Nexium	Medartuum
Nexium			Orifarm	
H2-blockerare	A02BA01	Cimetidin	Acinil	Hexal
			Tagamet	GlaxoSmithKLine
	A02BA02	Ranitidin	Artonil	Hexal
			Inside Brus	Antula
			Ranitidin NM PHarma	Merck NM
			Ranitidin Pliva	Pliva
			Ranitidin Recip	Recip
			Ranitidin Sandoz	Sandoz
			Ranitidin Stada	Stada
			Ranitidin Ranbaxy	Meda
			Zantac	GlaxoSmithKLine
			Zantac Brus	GlaxoSmithKLine
	Zantac Brus	Orifarm		
A02BA03	Famotidin	Famotodin Hexal	Hexal	
		Pepcidin	MSD	
Övriga	A02BB01	Misoprostol	Cytotec	Orifarm
			Cytotec	Paranova
			Cytotec	Pfizer
	A02BX02	Sukralfat	Andapsin	Orion Pharma
	A02BX13	Alginsyra	Gaviscon	Nordic Drugs

Försäljningen inom förmånenⁱⁱⁱ

Värdemässigt uppgick försäljningen under perioden fjärde kvartalet 2004 – tredje kvartalet 2005 till i det närmaste 900 miljoner kronor AUP (Apotekets utförsäljningspris) för gruppen i sin helhet. För protonpumpshämmarna var försäljningsvärdet 825 miljoner kronor AUP. Dessa svarade således för 93 procent av försäljningsvärdet och för 88 procent av försäljningsvolymen (tabell 2).

Tabell 2. Protonpumpshämmarna dominerar stort.
Försäljning av läkemedel i gruppen under perioden 1 okt 2004 – 30 sep 2005

Typ av läkemedel	Substans	Försäljning i milj. kronor (AUP*)	Försäljning i DDD (milj)
Protonpumps-Hämmare	Omeprazol	331	60,1
	Lansoprazol	236	23,4
	Esomeprazol	192	13,9
	Pantoprazol	50	4,7
	Rabeprazol	15	1,4
	Totalt	824	103,5
H2-blockerare	Ranitidin	33	9,5
	Famotidin	8	0,8
	Cimetidin	5	0,7
	Totalt	46	11,0
Övriga	Alginsyra	10	1,3
	Sukralfat	5	0,6
	Syraneutraliserande	3	0,4
	Misoprostol	2	0,1
	Totalt	20	2,5
Totalt		891	117,0

*AUP – Apotekets utförsäljningspris

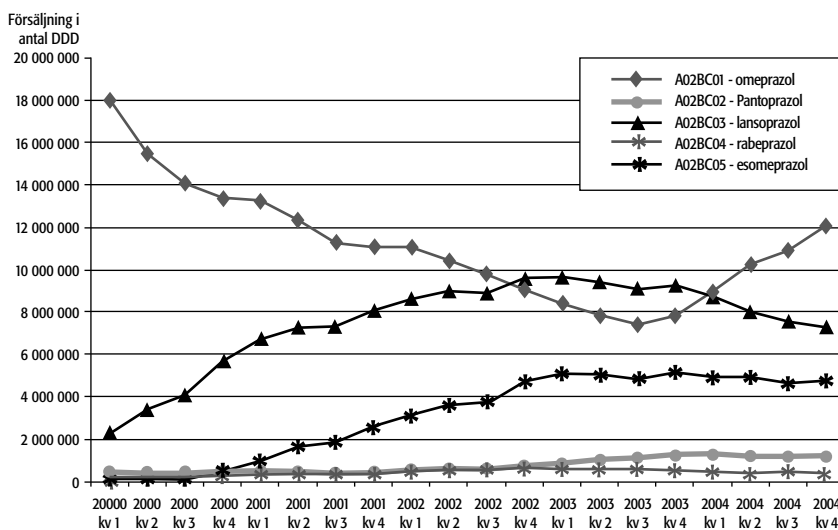
Inom gruppen protonpumpshämmare ser man påtagliga förskjutningar av försäljningen mellan omeprazol och lansoprazol, se figur 1.

Försäljningsutvecklingen kan något förenklat sägas spegla hur lansoprazol först genom prissättningen tagit marknadsandelar från omeprazol – i form av Losec Mups – för att sedan förlora marknadsandelar igen när omeprazol blir tillgängligt som generika efter att patenttiden löpt ut.

ⁱⁱⁱ Uppgifterna som används i detta avsnitt kommer från Apotekets försäljningsstatistik om inget annat anges.

Försäljningen av esomeprazol har sedan introduktionen 2000 nått en volym (mätt i DDD) som är väsentligt större än den för pantoprazol och rabeprazol.

Fig. 1. Försäljningen av protonpumpshämmare inom läkemedelsförmånen per kvartal för åren 2000-2004



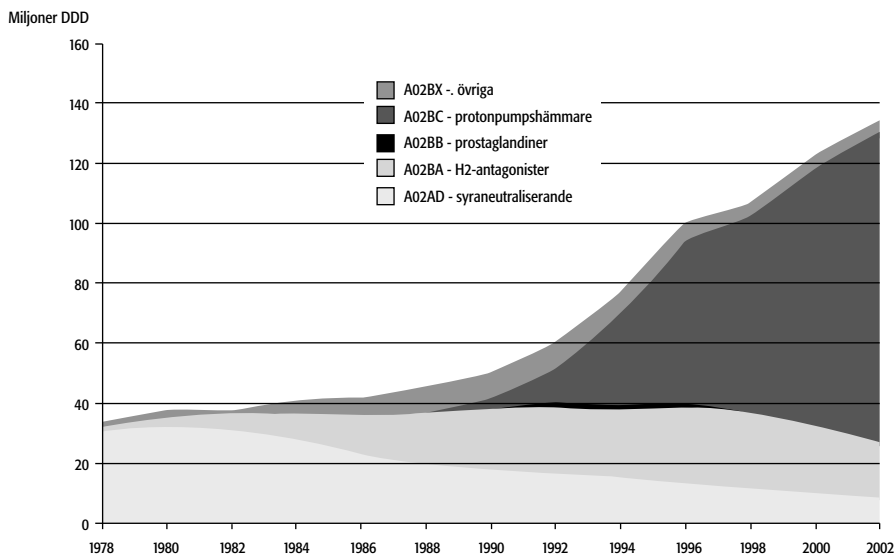
Försäljningsutvecklingen 1978-2002

Under större delen av 1970-talet var traditionella syraneutraliserande medel (så kallade antacida, till exempel Novalucol) tillsammans med antikolinergika de viktigaste läkemedlen i behandlingen av sjukdomar orsakade av magsyra. I de fall den medicinska behandlingen inte var framgångsrik var kirurgi ett alternativ.

När H2-blockerarna kom i slutet på 70-talet innebar det ett betydande terapeutisk framsteg. Man kunde med H2-blockerarna uppnå väsentligt bättre behandlingsresultat än tidigare och de kom därför att gradvis ersätta de syraneutraliserande medlen (figur 2).

Försäljningsmönstret förändrades sedan igen radikalt genom tillkomsten av protonpumpshämmarna i slutet på 80-talet. Försäljningen av dessa ökade snabbt och samtidigt minskade användningen av övriga medel i terapigruppen. Men varje ny klass av läkemedel har inte bara ersatt de tidigare. För varje ny klass har det dessutom skett en expansion av marknaden i form av nya användare. Sammantaget har utvecklingen inneburit en nästan fyrdubblad försäljningsvolym, där protonpumpshämmarna idag står för den helt övervägande delen av försäljningen.

Fig. 2. Försäljningen totalt av medel vid syrelaterade sjukdomar och symptom 1978-2002 i DDD



Hur stor del av försäljningen sker för de olika sjukdomarna?

Apoteket AB har till och med 2000 publicerat uppgifter ur den så kallade Diagnos-Receptundersökningen. Uppgifterna är baserade på information om förskrivning av läkemedel som hämtats in från ett representativt urval läkare. Från de uppgifter som finns publicerade för gruppen Medel vid magsår, i huvudsak H2-blockerare och protonpumpshämmare, för åren 1995 och 2000 kan vi notera att andelen förskrivningar som avser sår i magsäck eller tolvfingertarm har minskat medan andelen vid dyspepsi och gastrit har ökat (se tabell 3). Resultaten visar att en allt större del av förskrivningarna sker för tillstånd där diagnosen är svårare att ställa och nyttan av behandlingen osäkrare. Noteras ska att sjukdomsindelningen och användningen av begreppen i undersökningen är en annan än den vi använder.

Tabell 3. Diagnosprofil för medel vid magsår, ATC-grupp A02B

	Förskrivningar %	
	1995	2000
Gastrit	25	28
Dyspepsi	6	11
Esofagit	23	4
Esofagal reflux	-	22
Ulcus ventriculi	2	1
Ulcus duodeni	6	1
Ulcus, ospecificerat	21	9
Övriga sjukdomar i matsmältningsorganen	11	15
Totala matsmältningsorganens sjukdomar	94	91
Övriga diagnoser	6	9
Totalt	100	100

Antal observationer i sample 892 918

Källa: Diagnos-Receptundersökningen 2000

Försäljning av läkemedel för egenvård 2000 och 2004

Tidigare var syranutraliserande läkemedel de enda receptfria läkemedlen i gruppen. H2-blockerarna var de syrahämmande läkemedel som först blev tillgängliga receptfritt och har som sådana fått en omfattande användning (se tabell 4). Senare har även protonpumpshämmare blivit tillgängliga utan recept. Som framgår av tabell 4 har försäljningsökningen varit snabb. Men medan en stor del av den totala försäljningen av H2-blockerarna är receptfri, en knapp tredjedel, så är endast en bråkdel av den totala försäljningen av protonpumpshämmare receptfri, en knapp tjugondel. Det innebär att fortfarande behandlas sjukdomar orsakade av magsyra till helt övervägande del av läkemedel skrivna på recept.

Tabell 4. Försäljningen mot recept dominerar stort
Försäljning i egenvård och mot recept av läkemedel i grupp A02 för år 2000 och 2004, miljoner DDD

	2000		2004	
	Egenvård	Mot recept	Egenvård	Mot recept
Protonpumpshämmare	0,8	80,2	4,2	94,6
H2-blockerare	5,1	16,9	4,8	12,0
Övriga	10,4	4,1	8,5	3,6
	16,3	101,2	17,5	110,2

4. Effekten av läkemedlen vid de olika sjukdomarna

- Protonpumpshämmarna visar genomgående en bättre klinisk effekt än övriga läkemedel i gruppen.
- H2-blockerarna har inte lika god effekt som protonpumpshämmarna men kan i vissa fall ha en tillräcklig effekt.
- Misoprostol har en likvärdig effekt som H2-blockerarna i behandling och förebyggande behandling av NSAID-relaterade sår.

I detta avsnitt redovisar vi den kliniska effekten för de läkemedel som ingår i terapigruppen. Underlaget utgörs av SBU:s rapport Ont i magen. Redovisningen sker översiktligt med läkemedlen indelade i de tre ovan definierade grupperna: protonpumpshämmare, H2-blockerare och övriga. Eftersom protonpumpshämmarna dominerar användningen/försäljningen koncentrerar vi oss på att ta reda på om de är bättre – mer effektiva – än övriga läkemedel i gruppen.

4.1 Magsår

- Protonpumpshämmare är förstahandsmedel vid behandling av sår i tolvfingertarm och magsäck.

4.1.1 Behandlingsresultat vid sår i tolvfingertarm

Behandling med enbart syrahämmande läkemedel

Innan det fanns läkemedel som effektivt påverkar utsöndringen av saltsyra, behandlades sår i tolvfingertarmen med slemhinneskyddande eller syraneutraliserande medel. Effekten var huvudsakligen lindring av symtomen.

H2-blockerarna var de första medlen som hämmade utsöndringen av syra. Fyra veckors behandling med dessa läker såren hos cirka 80 procent av patienterna. Protonpumpshämmare, som kom senare, har en effektivare och mer ihållande syrahämmande effekt än H2-blockerarna. Fyra veckors behandling läker 90-100 procent av såren.

Behandling med H2-blockerare och protonpumpshämmare ger en hög grad av sårhäkning. Såren återkommer emellertid ofta. Inom ett år har 75-80 procent av patienterna på nytt ett sår. Långtidsbehandling med H2-blockerare eller protonpumpshämmare i doser som är lägre än de som används i

sårbehandlingen minskar andelen patienter med återfall till 25-40 procent. Eftersom både andelen sår som läker och läkningshastigheten är direkt relaterad till läkemedlets syrahämmande förmåga, finns det en kliniskt betydelsefull skillnad i effekt mellan H2-blockerare och protonpumpshämmare. Valet av protonpumpshämmare som förstahandsmedel är idag inte ifrågasatt från kliniska utgångspunkter vid behandling av sår i tolvfingertarmen.

Behandling med syrahämmare i kombination med antibiotika

Visserligen är det inte klarlagt vilken roll bakterien *H. pylori* har för att sår ska uppkomma, men klart är att eliminering av *H. pylori* minskar andelen återfall. I dag rekommenderas därför behandling med protonpumpshämmare i kombination med två antibiotika under en veckas tid. Vid denna behandling läker såren hos mer än 90 procent av patienterna och andelen patienter med lyckad eliminering av *H. pylori* är cirka 90 procent. För patienter där elimineringen av *H. pylori* lyckats är återfallsfrekvensen 6-7 procent att jämföras med 60-75 procent hos patienter som inte behandlats med antibiotika.

4.1.2 Behandlingsresultat vid sår i magsäcken

Behandling med enbart syrahämmare

Jämfört med sår i tolvfingertarmen kräver sår i magsäcken behandling under längre tid och resultaten är inte fullt så goda. Efter åtta veckors behandling med ett syrasekretionshämmande läkemedel är andelen patienter med läkta sår 75-90 procent. Andelen patienter som inom ett år får ett nytt sår är 50-75 procent, vilket är lägre än vid sår i tolvfingertarmen.

Behandling med syrasekretionshämmare i kombination med antibiotika

Patienter med sår i magsäcken har i 75-80 procent av fallen en *H. pylori*infektion, alltså en något lägre andel än för patienter med sår i tolvfingertarmen. Den behandling som rekommenderas är protonpumpshämmare i kombination med två antibiotika under en vecka, men behandlingen ska följas upp med syrahämmande behandling till dess såret är läkt. Enligt SBU ger behandlingen sårsläkning hos 80 procent av patienterna. Vid en framgångsrik behandling av *H. pylori* är andelen patienter som får ett nytt sår under det första året fyra procent, om behandlingen inte lyckas är den 59 procent.

4.1.3 Behandlingsresultat vid sår framkallade av NSAID-läkemedel

Syrahämmande och slemhinneskyddande läkemedel läker även sår framkallade av NSAID-läkemedel. Men det spelar stor roll för sårsläkningen om patienten avbryter sin NSAID-behandling eller inte. SBU konstaterar att efter

åtta veckors behandling med syrahämmande läkemedel hade en betydande andel patienter kvar sår (magsäck 13-20 procent, tolvfingertarm 7-12 procent) i de fall patienterna fortsatte behandlingen med NSAID. Avbröts NSAID-behandlingen var så gott som samtliga sår läkta inom åtta veckor.

SBU finner att omeprazol är effektivare än både misoprostol och ranitidin för läkning av sår i tolvfingertarm och magsäck. Fyra veckors behandling med misoprostol läkte 69 procent av såren i magsäcken och 81 procent av såren i tolvfingertarmen, motsvarande andelar för placebo var 31 respektive 47 procent. Behandling med ranitidin gav motsvarande resultat medan omeprazol ledde till en högre andel läkta sår. En jämförelse av effekten på ytliga sår, erosioner, visade däremot att misoprostol gav en högre frekvens läkta sår.

4.1.4 Resultat vid förebyggande av sår när patienten använder NSAID-läkemedel

Förebyggande behandling kan sättas in antingen då behandlingen med NSAID påbörjas hos patienter med ökad risk för sår (primärprofylax), eller hos patienter som redan fått sår under behandling med NSAID (sekundärprofylax). De studier som är gjorda har antingen gällt syrahämmare (H₂-blockerare eller protonpumpshämmare) eller misoprostol – som har både en slemhinnestyddande och syrahämmande effekt. SBU finner att omeprazol har en bättre skyddande effekt än misoprostol mot sår i tolvfingertarmen och en bättre skyddande effekt än ranitidin mot sår i magsäcken. Misoprostol har en bättre skyddande effekt mot sår i magsäcken än ranitidin.

4.2 GERD

- SBU finner i sin genomgång att symtomlindringen är direkt relaterad till graden och varaktigheten av syrahämning. Protonpumpshämmare är därför mer effektiva än H₂-blockerare.

4.2.1 Resultat av att behandla erosiv GERD (GERD med slemhinneskador)

Erosiv GERD kan enligt SBU betraktas som en kronisk sjukdom eftersom återfallsfrekvensen är hög. Läkemedelsbehandlingen av sjukdomen syftar till att läka slemhinneskadorna och att förhindra återfall genom förebyggande behandling.

Akut fas

Hur snabbt sjukdomen läker beror på hur svårt skadade slemhinnorna är. Vid mildare former läker 70-95 procent av sårerna efter fyra till åtta veckors behandling med flera typer av läkemedel: protonpumpshämmare, H₂-blockerare, prokinetika^{iv} och lokalt slemhinneskyddande medel (sukralfat). Vid svårare former av sjukdomen är läkningen av slemhinneskadorna direkt relaterad till graden och varaktigheten av syrahämning, i likhet med vad som gäller för sår i magsäck och tolvfingertarm. Andelen framgångsrikt behandlade patienter är 84 procent för protonpumpshämmare, 52 procent för H₂-blockerare, 39 procent för sukralfat och ungefär samma andel gäller för prokinetika. Andelen för placebo är 28 procent inom tolv veckor. Protonpumpshämmarna ger i jämförelse med andra medel inte bara en större andel framgångsrikt behandlade patienter, utan ger också snabbare resultat.

Underhållsfas

Inom sex till tolv månader efter att en framgångsrik behandling av slemhinneskador är avslutad, har en majoritet av patienterna drabbats av återfall, såvida man inte ger patienterna underhållsbehandling. Efter ett års behandling med protonpumpshämmare är 70-80 procent fortfarande utan återfall. Behandlar man med H₂-blockerare är andelen 50-60 procent.

4.2.2 Behandlingsresultat vid symtomatisk GERD (GERD utan slemhinneskador)

Akut fas

Hos mer än hälften av patienterna med halsbränna och sura uppstötningar kan man inte påvisa några skador på slemhinnan. För att klargöra om patienterna trots detta har GERD, närmare bestämt symtomatisk GERD, krävs en fullständig utredning omfattande gastroskopi, 24-timmars pH-mätning och/eller syraprovokationstest. Tyvärr är studier som belyser behandlingen av GERD ofta bristfälligt planerade eller utförda med avseende på uppdelningen i GERD med och utan slemhinneskador. Kriterierna för att ta med patienter i en studie av symtomatisk GERD är oftast otillräckliga för att utesluta patienter med andra typer av syrarelaterade symtom, men även för att utesluta patienter med icke-syrearterade symtom.

SBU fann endast fem studier med gastroskopinegativa GERD-patienter (patienter som inte uppvisade sår vid gastroskopi), samt en studie där patienter utan slemhinneskador redovisades separat. Tillsammans gav dessa 1 600 patienter för vilka man kunde redovisa behandlingsresultat.

Bland patienter som behandlades med placebo under två till sex veckor blev

^{iv} Medel som ökar de nedåtgående rörelserna i magtarmkanalen.

i genomsnitt 42 procent besvärsfria eller nöjda med behandlingen (median 33 procent, variationsvidd 17-75 procent). Behandling med syrahämmande läkemedel (omeprazol, H2-blockerare) innebar att ytterligare 20-40 procent (medel 32 procent, median 36,6 procent) uppnådde symtomförbättring.

SBU finner i sin genomgång att symtomlindringen är direkt relaterad till graden och varaktigheten av syrahämning, i likhet med vad som gäller för skador på slemhinnor.

Underhållsfas

SBU fann endast två studier av effekten av långtidsbehandling, och bara en avsåg gastroskopinegativa GERD-patienter. SBU har därför inte redovisat några resultat för långtidsbehandling av symtomatisk GERD.

4.2.3 Överdriven behandling av okomplicerade besvär

Vi bedömer att en av orsakerna till den kraftigt ökade användningen av protonpumpshämmare är en ökad förskrivning för tämligen okomplicerade besvär. Denna förskrivning kostar stora skattepengar som bättre kan användas för behandling av sjukdomar där patientens besvär är större. Det är därmed vår bedömning att lindriga former av GERD ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen egentligen inte ska vara förmånsgrundande. (Se avsnitt 5.2.1 för en diskussion av livskvalitetsförlusterna vid GERD.)

Det är emellertid svårt att se hur en begränsning av läkemedelsförmånen inom detta terapiområde kan utformas på ett sådant sätt att bara patienter med stora livskvalitetsförluster får sin behandling subventionerad. En möjlighet skulle kunna vara att kräva att patienten ska ha en – genom gastroskopi – verifierad erosiv GERD för att få behandlingen subventionerad. Problemet är dock att symtomens svårighetsgrad inte så mycket beror på eventuell förekomst av sår: symtomatisk GERD kan ge upphov till lika stora förluster av livskvalitet som erosiv GERD. Träffsäkerheten i en sådan begränsning blir därför låg. Ett annat problem är att gastroskopering är resurskrävande. Och det är därför osäkert om några skattepengar frigörs genom denna begränsning av subventionen. Till detta kommer att det ter sig principiellt tveksamt att ställa krav på en så relativt ingående undersökning som gastroskopi som förutsättning för läkemedelsförmån.

Oklara behandlingsrekommendationer

Det är i många fall inte lätt att utifrån produktresuméerna avgöra hur behandlingen ska ske. Ser man produktresuméernas anvisningar i relation till hur vi valt att dela upp sjukdomen GERD finner man att för erosiv GERD finns tydliga

anvisningar om behandling i en akut fas och i en efterföljande underhållsfas. Underhållsbehandlingen ges kontinuerligt med dagligt intag av läkemedlet. Däremot finns inga anvisningar för behandling av symtomatisk GERD, istället hittar man anvisningar under rubriken symtomatisk behandling av GERD. I anvisningarna anges dos, behandlingstidens längd och att patienten ska utredas vidare om behandlingen inte ger resultat. Dessa anvisningar får sägas motsvara behandlingen under den akuta fasen av erosiv GERD.

Anvisningarna om den efterföljande behandlingen skiljer sig åt mellan de olika protonpumpshämmarna. För omeprazol finns inga sådana anvisningar. För esomeprazol däremot finner man anvisningar om medicinering *vid behov* i produktresumén: "När symtomen försvunnit kan patienten själv kontrollera eventuella återkommande symtom med 20 mg en gång dagligen vid behov". I dag har även lansoprazol, rabeprazol och pantoprazol anvisningar med motsvarande innehåll eller innebörd.

Omeprazol och H2-blockerarna har inte sådan behandling godkänd. För omeprazol anges endast korttidsbehandling och vidare utredning om behandlingen inte ger resultat. För H2-blockerarna anges redan i indikationen korttidsbehandling och enligt doseringsanvisningarna görs denna med dagligt intag av läkemedlet.

Det finns heller ingen klar skiljelinje i läkemedlens produktresuméer mellan de symtom som ska vara föremål för en av läkare föreskriven behandling och den behandling som patienten själv kan sköta med receptfria läkemedel. Av bipacksedlarna till de receptfria förpackningarna av omeprazol framgår att behandlingen avser symtomen halsbränna och sura uppstötningar. För Omeprazol Arrow till exempel anger man att:

"... halsbränna och sura uppstötningar kan bero på att magsaft tränger upp i matstrupen t ex vid tunga lyft, efter måltid eller när du ligger ner. Dessa symptom kan också förekomma vid magsår och i sällsynta fall vid allvarligare sjukdomar i magen eller matstrupen. En åtgärd kan vara tillfällig behandling med receptfri medicin. I användningsanvisningarna anges att om symtomen inte har försvunnit efter att du tagit Omeprazol Arrow under 14 dagar i sträck, bör du kontakta läkare, eftersom dina besvär kan ha en annan orsak."

4.3 Funktionell dyspepsi

- Det finns inga belägg för att syrahämmande läkemedel har effekt vid funktionell dyspepsi.

Utöver att läkemedlen i gruppen används vid de godkända diagnoser som hittills diskuterats, används de också vid så kallad funktionell dyspepsi. Detta är en uteslutningsdiagnos som används när orsakerna till patientens besvär inte närmare har kunnat fastställas. Det är därför inte förvånande att SBU inte kunnat finna några säkra belägg för effekt av syrahämmande läkemedel för dessa patienter.

Samtidigt kan det vara svårt att i klinisk praxis avgöra om en patient lider av GERD eller funktionell dyspepsi (mer om detta i avsnitt 5.2.3).

4.4 Från andra länder

- NICE rekommenderar att magsår och svår GERD ska behandlas med protonpumpshämmare.
- Däremot ska symtomatisk GERD och funktionell dyspepsi inte rutinmässigt leda till behandling med protonpumpshämmare.

Vi har sökt sammanställningar gjorda av myndigheter eller officiella organisationer i andra länder. Rapporterna bygger på sammanställningar av publicerade studier.

The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) har skrivit rapporter om behandling av magsår, GERD och prevention av sår orsakade av användningen av NSAID-läkemedel.

I rapporten om prevention av sår associerade med NSAID-läkemedel (publicerad 2004) finns jämförelser mellan misoprostol, protonpumpshämmare (omeprazol och lansoprazol) samt H₂-blockerare. Resultaten överensstämmer med dem som SBU kommit fram till.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England har tagit fram rekommendationer om användningen av protonpumpshämmare i behandlingen av dyspepsi. Rekommendationerna omfattar behandlingen av sår i magsäck och tolvfingertarm, sår orsakade av NSAID-läkemedel, svår refluxsjukdom och vad som benämns "non-ulcer dyspepsia".

Rekommendationen är att sår och svår GERD ska behandlas med protonpumpshämmare. Däremot ska "non-ulcer dyspepsia" (patienter med symtomatisk GERD eller funktionell dyspepsi) inte rutinmässigt leda till behandling med protonpumpshämmare. Rekommendationerna tar vidare upp frågan om vilken strategi som ska följas i diagnostik och behandling av dyspepsipatienter. För en vidare diskussion av detta se avsnitt 5.3.

5. Läkemedlens kostnadseffektivitet vid de olika sjukdomarna

Ett problem när kostnadseffektiviteten inom detta terapiområde ska bedömas är att behandlingsalternativen är så många. Läkaren måste först bestämma sig för om läkemedelsbehandling ska ske över huvud taget. Om det ska ske, består nästa steg i att välja typ av läkemedel, till exempel H2-blockerare eller protonpumpshämmare. Steget därefter består i att välja en viss substans bland dessa grupper av läkemedel. Antalet läkemedel i gruppen H2-blockerare är begränsat till tre, medan antalet protonpumpshämmare är fem. Men även sedan detta val har gjorts måste läkaren välja styrka, eventuell kombinationsbehandling samt behandlingstid.

I en kostnadseffektivitetsstudie jämförs alltid två eller flera behandlingsalternativ med varandra. När behandlingsalternativen är så många lämnar detta utrymme för ett närmast oändligt antal olika hälsoekonomiska analyser. Läkemedel kan jämföras med annan typ av behandling. Olika klasser av läkemedel kan jämföras med varandra. Läkemedel inom varje klass kan jämföras med varandra och så vidare. Alla dessa jämförelser kan sedan göras på alla de olika diagnoser som läkemedlen kan användas för.

Generellt kan sägas att det finns många kostnadseffektivitetsstudier som jämför protonpumpshämmare med H2-blockerare, färre som jämför läkemedel med annan typ av behandling och bara ett fåtal studier som jämför de olika substanserna inom en klass med varandra, till exempel lansoprazol medesomeprazol.

Ett annat problem är att de flesta studier är gjorda i andra länder, där behandlingstraditioner, relativpriser och övriga sjukvårdskostnader ofta ser annorlunda ut än i Sverige, vilket begränsar värdet av studierna för våra syften.

Ett tredje problem är att så gott som samtliga studier är utförda innan omeprazol, den första protonpumpshämmaren som lanserades, förlorade sitt patent och substansen blev tillgänglig till ett betydligt lägre pris än tidigare.

Ett fjärde problem är att väldigt få studier använder det av oss rekommenderade effektmåttet kvalitetsjusterade levnadsår (se LFN:s allmänna råd om hälsoekonomiska utvärderingar). Istället används olika kliniska effektmått, såsom symtomfria dagar, andel patienter utan symtom eller antal återfall i sjukdom. Eftersom vi inte vet vad patienternas betalningsvilja är för, till exempel, en dag utan symtom är det svårt att säga om en behandling som innebär färre dagar med sjukdomssymtom, men samtidigt kostar mer, kan

sägas vara kostnadseffektiv.

Slutligen, en övervägande del av studierna har inte gjorts utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv. Enbart direkta (sjukvårdsrelaterade) kostnader inkluderas i analysen. Det innebär framförallt att kostnader för sjukfrånvaro inte beaktas, vilket minskar värdet av analysen.

De två diagnoser där mest tveksamhet råder kring kostnadseffektiviteten är: Förebyggande av sår vid behandling med NSAID-läkemedel och symtomatisk behandling av GERD (behandling av patienter med GERD-symtom som inte genomgått noggrannare undersökning). Att behandlingen av Funktionell dyspepsi inte är kostnadseffektiv är alla eniga om [1].

Mycket av den hälsoekonomiska litteraturen inom området berör odiagnostiserad dyspepsi. Den handlar om vilken behandlingsstrategi som är mest kostnadseffektiv när ingen säker diagnos har ställts och man följaktligen inte vet om patienten lider av en sjukdom orsakad av magsyra och i så fall vilken.

5.1 Magsår

- Det finns starka belägg för att protonpumpshämmare är en kostnadseffektiv behandling av sår i tarm och mage.
- Förebyggande av NSAID-relaterade magsår med syrahämmande läkemedel kan vara kostnadseffektivt, förutsatt att patienten löper en väsentligt förhöjd risk att drabbas av sår.

Flera hälsoekonomiska utvärderingar finns gjorda som jämför kostnadseffektiviteten i att eliminera H. pylori med de äldre behandlingsmetoderna – periodvis återkommande kurer alternativt kontinuerlig underhållsbehandling med syrahämmande läkemedel. Slutsatsen är nästan genomgående att elimineringsbehandling är den mest kostnadseffektiva behandlingen på lång sikt, trots en initialt högre läkemedelskostnad [8, 9].

Eliminering sker med antibiotika. Men för att göra läkningen mer effektiv använder patienten samtidigt ett syrahämmande läkemedel. Här kan man välja mellan H2-blockerare och protonpumpshämmare. Det finns hälsoekonomisk litteratur som undersöker vilket av dessa två alternativ som är mest kostnadseffektivt, men den är tyvärr inte anpassad till svensk sjukvård idag – framförallt eftersom priserna är annorlunda. Det förefaller ändå som okontroversiellt att påstå att protonpumpshämmare är det kostnadseffektiva alternativet tack vare den betydligt bättre syrahämmande effekten och de idag låga priserna på generiskt omeprazol. Men några hälsoekonomiska studier som visar detta för dagens svenska förhållanden har vi alltså inte tagit del av. Näst H. pylori-infektion är NSAID-medicinering den vanligaste orsaken till

magsår [1]. Mycket talar för att det är kostnadseffektivt att behandla även NSAID-orsakade sår med protonpumpshämmare. Även för dessa sår har nämligen protonpumpshämmare en högre läkande effekt [1].

Osäkerhet råder emellertid om kostnadseffektiviteten av behandling med syrahämmande läkemedel vid förebyggande av sår vid behandling med NSAID-läkemedel. Den främsta anledningen till detta är att risken att drabbas av magsår vid användning av NSAID är liten om patienten inte tidigare haft sår och heller inte har någon annan riskfaktor, såsom hög ålder [10]. Det pekar på att det inte skulle vara kostnadseffektivt att rutinmässigt behandla alla NSAID-användare med syrahämmande läkemedel.

För patienter som löper en förhöjd risk att drabbas av magsår vid NSAID-användning kan emellertid behandling med syrahämmande läkemedel vara kostnadseffektivt [11, 12]. Det vill emellertid till att de behandlade patienterna har en väsentligt förhöjd risk att drabbas av magsår, till exempel tidigare magsår. För patienter med en lätt eller måttligt förhöjd risk är det inte kostnadseffektivt. Huruvida det är protonpumpshämmare, H2-blockerare eller misoprostol som är mest kostnadseffektivt är däremot inte klarlagt [12].

Den avgörande frågan torde därmed vara: Kan man i klinisk praxis identifiera vilka patienter som har väsentligt förhöjd risk att drabbas av magsår vid NSAID-användning? Om inte, riskerar man att medicinera individer som inte heller utan förebyggande behandling skulle ha drabbats av magsår.

5.2 GERD

- Det råder osäkerhet om hur mycket GERD påverkar livskvaliteten. Den uppmätta vinsten i livskvalitet när symtomen reduceras från svåra till milda, varierar mellan 4 och 27 procentenheter beroende på vilken metod som används.
- Ur kostnadseffektivitetssynpunkt försvarar både protonpumpshämmare och H2-blockerare en plats vid behandlingen av GERD. I den akuta behandlingen är protonpumpshämmare kostnadseffektiva. I underhållsbehandlingen är protonpumpshämmare också kostnadseffektiva om besvären är svåra. För lindrigare besvär, där patienten upplever sig få tillräcklig symtomlindring av H2-blockerare, är dessa läkemedel förmodligen kostnadseffektiva tack vare ett lägre pris.

5.2.1 Hur stora livskvalitetsförluster leder GERD till?

Det finns ett antal studier av hur stora livskvalitetsförluster GERD åsamkar den som drabbas [13, 14, 15]. Dessa studier visar i regel att förlusten av livskvalitet är betydande. Samtidigt visar de att livskvalitetsförlusten inte är direkt relaterad till förekomsten av sår i matstrupen. Det är graden av symtomen som är avgörande, och det är inte givet att en patient med sår har mer symtom än en patient utan sår [13].

Endast några av studierna mäter livskvalitet i termer av kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs, det av oss rekommenderade måttet. Och så vitt vi känner till finns det bara en studie där man, som LFN rekommenderar, använder GERD-patienters egna värderingar av sina besvär snarare än läkares bedömningar av livskvalitetsförlusterna [15].

I denna studie undersöks nyttoförlusterna av halsbränna, det främsta symtomet vid GERD. Fyra olika metoder används och resultaten för svårighetsgrad på halsbränna redovisas i tabell 5. Nyttoförlusten antas både bero på hur svår halsbrännan är och hur ofta patienten känner av den. De lägre nyttonivåerna för en patient med svår halsbränna, jämfört med patienter med mildare halsbränna, beror på att symtom är värre men också på att de känns av oftare. Det finns alltså ett samband mellan hur svår halsbrännan är och hur ofta den uppstår.

Beroende på vilken metod man använder för att mäta livskvaliteten, beräknas skillnaden mellan en patient med mild halsbränna och en patient med svår halsbränna ligga mellan 4 och 27 procentenheter. Det är känt sedan tidigare att de olika metoderna ger upphov till olika värden, men denna gång är skillnaderna ovanligt stora.^v Skillnaden i livskvalitet mellan en patient med milda GERD-symtom och en patient utan symtom ligger mellan två och sju procentenheter.^{vi}

^v Enligt EQ-5D (metod för nyttomätning) är nyttskillnaden $0,78-0,51 = 0,27$, det vill säga 27 procentenheter, mellan svår och mild halsbränna. Enligt Rating Scale-metoden (RS) är nyttskillnaden 16 procentenheter och enligt Time Trade Off-metoden (TTO) och Standard Gamble-metoden (SG) 4 procentenheter. Resultaten uppvisar ett vanligt förekommande mönster: SG och TTO ger lägre värden än RS och EQ-5D gör. Skillnaderna mellan metoderna är denna gång mycket stora. Vanligtvis brukar vi sätta mer tilltro till värden skattade med TTO och SG än RS och EQ-5D. Författarna av studien argumenterar emellertid för att mätfelen i detta fall förmodligen är större med TTO och SG.

^{vi} Nyttotonivån för patienter utan symtom finns bara skattad med RS-metoden. Denna anger att skillnaden i nyttonivå för en patient med milda symtom och en symtomfri patient är 0,07 (0,85-0,78). Om vi antar att RS-metoden ger skillnader som är fyra gånger så stora som SG-metoden, vilket beräkningen ovan visade, skulle vi få en nyttoförlust på cirka 0,02 med SG-metoden. Med andra ord, skillnaden i livskvalitet mellan en patient med milda GERD-symtom och en patient utan symtom ligger mellan två och sju procentenheter.

Tabell 5. Storleken på uppskattad nyttoförlust beror på hur man mäter

Nyttonivåer vid olika svår halsbränna, skattad med fyra olika metoder. Standardfel i parentes. Perfekt hälsa ger ett värde på 1, medan 0 representerar död.

Symtom	EQ-5D	Rating Scale (RS)	Time trade-off (TTO)	Standard Gamble (SG)
Inga	-	0,85*	-	-
Mild	0,78	0,78	0,90	0,92
Måttlig	0,67	0,70	0,87	0,90
Svår	0,51	0,62	0,86	0,88
Genomsnitt	0,69 (0,24)	0,72 (0,18)	0,88 (0,16)	0,90 (0,15)

* Denna siffra varierar mellan 0,81-0,88 beroende på om man frågar patienter med svåra eller milda symtom vilken nyttonivå de skulle ha om de blev symtomfria. Siffran 0,88 hänför sig till pat. med milda symtom och 0,81 till pat. med svåra symtom.

5.2.2 Erosiv och symtomatisk GERD

Akut behandling av erosiv och symtomatisk GERD

I en översiktsartikel har Vakil m.fl. utvärderat den befintliga hälsoekonomiska litteraturen om GERD-behandling [16]. Detta är den senaste och mest omfattande översiktartikeln vi kunnat finna. De finner åtta artiklar och fem sammanfattningar (abstracts) av godtagbar kvalitet som jämför protonpumpshämmare med H2-blockerare vid akut behandling av GERD. De flesta av studierna inkluderar bara patienter som har erosiv GERD. Tre studier inkluderar dock bara patienter med symtomatisk GERD. Endast tre av dessa 13 studier inkluderar indirekta kostnader. Alla studier, med ett undantag, använder antalet symtomfria dagar som effektmått. Ingen använder kvalitetsjusterade levnadsår. Alla studier, återigen med ett undantag, anlägger ett sjukvårdsperspektiv och tar alltså inte indirekta kostnader i beaktande.

Studierna visar att protonpumpshämmare är kostnadseffektiva jämfört med H2-blockerare, där den högre läkemedelskostnaden kompenseras av en bättre medicinsk effekt om man väljer behandling med protonpumpshämmare. Huruvida det är någon skillnad i kostnadseffektivitet mellan behandlingen av erosiv GERD och symtomatisk GERD framgår inte.

Långtidsbehandling av erosiv GERD

Vakil m.fl. finner 18 artiklar och fyra abstracts som utvärderar långtidsbehandling av GERD. Av dessa behandlar endast en studie patienter med symtomatisk GERD, medan resterande bara inkluderar patienter med erosiv GERD. I fem av dessa studier användes antalet dagar med läkt slemhinneskada som effektmått, medan resterande studier använde antalet symtomfria dagar.

Slutsatsen är att protonpumpshämmare är kostnadseffektiva jämfört med

H₂-blockerare. Detta är en slutsats som bara torde gälla erosiv GERD med tanke på det begränsade antal studier som gjorts för symtomatisk GERD. En studie finner emellertid att om priset på H₂-blockerare är mindre än 20 procent av priset på protonpumpshämmaren, så är inte den senare självklart kostnadseffektiv längre.

Fem av studierna som Vakil m.fl. granskar använder sig av kvalitetsjusterade levnadsår som effektmått. I dessa finner man att hur stor livskvalitetsförlust GERD-symtomen ger upphov till är av avgörande betydelse för om protonpumpshämmare eller H₂-blockerare ska anses vara kostnadseffektivt.

5.2.3 Symtomatisk behandling av GERD

Det går inte att enbart utifrån patientens symtom fastställa orsaken till en patients dyspepsisymtom. Och det kan ibland krävas omfattande diagnostik för att ställa diagnos. Först undersöker man om patienten har en skada på slemhinnan eller inte, det vill säga om hon har erosiv GERD eller inte. Det görs genom gastroskopi. Om patienten inte har en skada på slemhinnan gäller det att undersöka om patientens symtom över huvud taget är orsakade av magsyra, det vill säga om patienten lider av symtomatisk GERD (orsakat av magsyra) eller funktionell dyspepsi (inte orsakat av magsyra). Det görs vanligen genom en 24-timmars pH-mätning.

De kostnadseffektivitetsstudier som diskuterades ovan gällde patienter där gastroskopering gjorts, och man följaktligen visste om patienten har erosiv GERD eller inte. Det är emellertid oklart om man för de patienter där man inte funnit någon skada på slemhinnan, gjort någon vidare undersökning för att kunna konstatera om symtomen är syrelaterade och verkligen ska klassas som symtomatisk GERD, eller om de ska klassas som funktionell dyspepsi. Vi får intrycket att man i de flesta studier inte gjort detta, utan klassificerat alla patienter utan skada på slemhinnan som symtomatisk GERD.

I klinisk praxis får man räkna med att tillgången till gastroskopi och pH-mätning är begränsad. I praktiken är behandlingen därför i stor utsträckning baserad på de symtom patienten redovisar för läkaren. Finner läkaren att GERD är den sannolika orsaken till patientens besvär behandlas patienten med ett syrahämmande läkemedel och om patienten svarar på behandlingen anses detta bekräfta diagnosen.

Det finns en hälsoekonomisk litteratur som undersöker kostnadseffektiviteten av en sådan behandlingsstrategi. Studierna ger alltså inte svar på frågor om kostnadseffektiviteten i behandlingen av symtomatisk GERD utan om kostnadseffektiviteten i symtomatisk behandling av GERD.

Vad är då avgörande för om symtomatisk behandling av GERD är kostnads-

effektivt? Jo, att bara de patienter som har behov av syrahämning får läkemedlen. Förespråkarna för symtombaserad behandling menar att förskriva syrahämmande läkemedel är ett billigt sätt att indirekt ställa diagnos: försvinner problemen efter medicinering skulle detta tyda på att problemen är syrarelaterade och försvinner de inte är det något annat. Problemet är bara att det finns en hög placeboeffekt av medicineringen, omkring 40 procent [1], vilket innebär att patienter även utan medicinsk effekt av läkemedlet ändå väljer att fortsätta medicineringen. Därmed finns en risk vid symtomatisk behandling av GERD att många patienter som inte är i behov av syrahämning kommer att använda läkemedlen ändå.

Vakil m.fl. [16] går igenom den hälsoekonomiska litteraturen för patienter med GERD-symtom men som inte genomgått gastroskopi. Sex artiklar och en sammanfattning av godtagbar kvalitet undersöker vilken behandlingsstrategi som är mest kostnadseffektiv: diagnos via gastroskopi eller pH-mätning, eller protonpumpshämmare som diagnostiskt test? Slutsatsen är att alternativet med protonpumpshämmare är kostnadseffektivt – för att inte säga kostnadsbesparande. De flesta studier använder emellertid en ganska kort tidshorisont. Två studier finner att ju längre tidsperspektiv man har för sin analys, desto mer lönsamt framstår det att ställa en ordentlig diagnos via gastroskopi eller pH-mätning framför indirekt diagnos via protonpumpshämmare [17, 18].

5.3 Funktionell dyspepsi och odiagnostiserad dyspepsi

- I en omfattande studie finner författarna att en kostnadseffektiv behandlingsstrategi vid odiagnostiserad dyspepsi inkluderar protonpumpshämmare.
- Samma studie visar att om man konstaterat att patienten inte har ett sår i matstrupen, är det däremot inte kostnadseffektivt med protonpumpshämmare.

Det sker sannolikt en betydande förskrivning av syrahämmande läkemedel utanför godkänd indikation, bland annat vid funktionell dyspepsi. Denna är inte en godkänd indikation och det finns få data som stödjer hypotesen att syrahämmande medel över huvud taget skulle vara av värde för patienter med funktionell dyspepsi [1]. Och har läkemedlet ingen, eller dålig, effekt kan det rimligen inte vara kostnadseffektivt. Men som diskuterades ovan kan det vara svårt att säkert fastställa orsaken till en patients dyspepsi.

En del av den hälsoekonomiska litteraturen för läkemedelsbehandling av dyspepsi berör vilken behandlingsstrategi som är mest kostnadseffektiv, givet

att man inte känner till orsaken till dyspepsi. Ska diagnos ställas med gastrokopi eller pH-mätning? Ska ett test av förekomst av *H. pylori* genomföras? Eller ska syrahämmande medel förskrivas för att indirekt ställa en diagnos? Märk att detta inte är riktigt samma fråga som diskuterades i avsnittet ovan. Där handlade det om hur diagnos ska ställas på patienter med GERD-symtom, det vill säga halsbränna. Här handlar det om patienter med mer allmänna magbesvär – där visserligen ett av symtomen kan vara halsbränna.

Delaney m.fl. genomför egna kostnadseffektivitetsstudier samt gör en litteraturgenomgång som belyser detta [5]. Behandlingen av två subgrupper av dyspeptiker undersöks:

- odiagnostiserad dyspepsi och
- non-ulcer dyspepsia (NUD, funktionell dyspepsi + symtomatisk GERD).

Vid odiagnostiserad dyspepsi jämför de följande behandlingsstrategier:

- 1) *H.pylori*-eliminering för alla patienter
- 2) gastrokopi för alla patienter
- 3) *H.pylori*-test följt av gastrokopi om positivt
- 4) *H.pylori*-test följt av eliminering om positivt
- 5) enbart läkemedelsbehandling (14 olika kombinationer av protonpumpshämmare, H₂-blockerare, antacida, prokinetika).

De finner att de mest kostnadseffektiva strategierna är 4) *H.pylori*-test följt av eliminering vid positivt test, och 5) enbart läkemedelsbehandling, där protonpumpshämmare är mer kostnadseffektivt än H₂-blockerare. Detta är robusta resultat. Känslighetsanalys visar att ju lägre förekomsten av *H. pylori* är i patientgruppen, desto mindre förmånlig framstår strategi 4) som.

För diagnosen non-ulcer dyspepsia, NUD däremot, menar Delaney m.fl. att protonpumpshämmare förmodligen inte är kostnadseffektiv behandling. Kostnad per symptomfri månad är 2 400 kr (170 brittiska pund) med protonpumpshämmare. Anledningen till den låga kostnadseffektiviteten är den dåliga effekt protonpumpshämmare har för många av patienterna med diagnosen NUD, där alltså både patienter med funktionell dyspepsi och symtomatisk GERD ingår. Detta torde främst bero på att ingen bevisad effekt av protonpumpshämmare finns för funktionell dyspepsi, som SBU bekräftar i sin rapport [1].

Man kan fråga sig hur det är möjligt att protonpumpshämmare är kostnadseffektivt för odiagnostiserad dyspepsi, samtidigt som det inte är

det för patienter med NUD? Anledningen är att i gruppen patienter med odiagnostiserad dyspepsi finns patienter med GERD och magsår (som alltså inte finns i NUD-gruppen) där protonpumpshämmare bedöms som mycket kostnadseffektiva.

6. Vilka skillnader finns det mellan de olika protonpumpshämmarna?

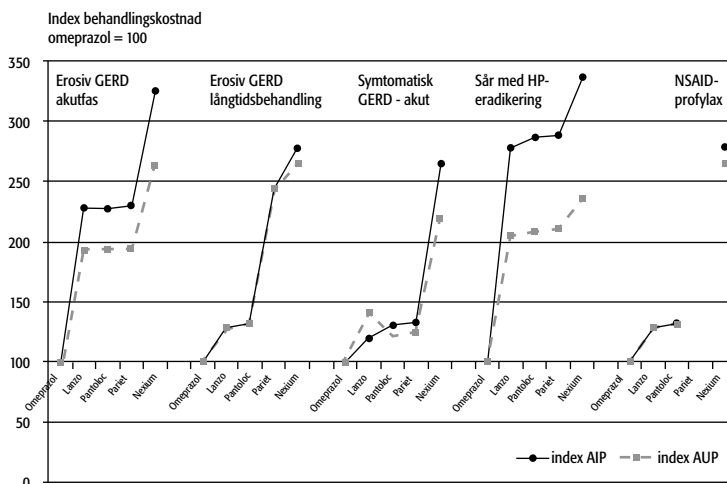
I kapitel 4 och 5 redovisade vi klinisk effekt och kostnadseffektivitet för grupper av läkemedel. I detta kapitel ges en redovisning för enskilda protonpumpshämmare.

6.1 Stora skillnader i behandlingskostnader

- Generiskt omeprazol är den för närvarande (januari 2006) billigaste protonpumpshämmaren.
- Skillnaden i behandlingskostnad mellan generiskt omeprazol och övriga protonpumpshämmare varierar mellan olika diagnoser.

De behandlingskostnader som kan räknas fram baserat på de doseringar som finns angivna i produktresuméerna visar att generiskt omeprazol är billigast. Kostnaden är alltifrån 20 procent till 200 procent högre jämfört med generiskt omeprazol. Det förra fallet gäller den akuta behandlingen av symtomatisk GERD. Det andra gäller för läkning av erosiv GERD och behandling av sår i magsäck och tolvfingertarm med eliminering av H. pylori, se figur 3 och tabell i bilaga 1.

Figur 3. Jämförelse av behandlingskostnader för protonpumpshämmare vid olika indikationer. Kostnader i förhållande till behandlingskostnad för generiskt omeprazol. Priser september 2005.



Symtomatisk GERD: avser kostnaden under akut fas.
 Sår med H. pylori-eliminering: endast kostnaden för protonpumpshämmaren

De doseringar som finns angivna i produktresuméerna är inte helt entydiga och beräkningarna av behandlingskostnaderna har krävt vissa ställningstaganden. Exempelvis anges doseringen av lansoprazol vid symtomatisk GERD till 15-30 mg en gång om dagen under två till fyra veckor och för omeprazol till 20 mg, hos vissa 10 mg, en gång dagligen under två till fyra veckor. I beräkningen av behandlingskostnaden för lansoprazol har vi använt dosen 15 mg och för omeprazol 20 mg. I båda fallen har vi använt behandlingstiden två veckor och den förpackningsstorlek som bäst svarat mot behandlingstiden. För erosiv GERD anges behandlingstiden till fyra veckor, men i de fall man då inte nått ett fullgott behandlingsresultat kan behandlingen fortsättas under ytterligare fyra veckor. Den behandlingskostnad som redovisas är beräknad från den förpackningsstorlek som svarar mot behandlingstiden fyra veckor. Vilka doseringar och behandlingstider som legat till grund för beräkningarna framgår av tabell i bilaga 1.

Skillnaden i behandlingskostnad är inte den samma för alla diagnoser. Den främsta orsaken till detta är att ibland doseras läkemedlen lika och ibland olika, se tabell 6.

Tabell 6. Dagligt intag i milligram vid den för indikationen godkända doseringen

Indikation	Omeprazol	Lanzo	Pantoloc	Pariet	Nexium/ Nexium HP
Erosiv GERD	20	30	40	20	40
Långtidsbehandling erosiv GERD	20	15	20	20	20
Symtomatisk GERD	20	15	20	10	20
Magsår med HP-eradikering	40	60	80	40	40
Sår i tolvfingertarm	20	30	40	20	
Sår i magsäck	20	30	40	20	
NSAID-relaterade magsår	20	30	40		
Profylax NSAID-relaterade magsår	20	15	20		

Omeprazol används i doser som varierar mellan 10 och 40 mg, med 20 mg som den vanligast rekommenderade dosen och med 40 mg som rekommenderad dos vid terapivikt. Lansoprazol används i doser som varierar mellan 15 och 60 mg. Pantoprazol används i doser som ligger högt i jämförelse med omeprazol. Rabeprazol används i doser som är lika, men i ett fall lägre än omeprazol, och esomeprazol i doser som är lika men i ett fall högre.

Priset per milligram aktiv substans skiljer sig mycket åt. Omeprazol har ett pris per milligram på ungefär 0,20 kronor AIP (tabell 7). Pantoprazol har milligrampriser som ligger något högre, och för lansoprazol ligger priset på ungefär 0,30 kronor AIP. Dyrast per milligram är esomeprazol och rabeprazol.

Tabell 7. Pris per milligram (kronor AIP) för protonpumpshämmare i förekommande styrkor och förpackningsstorlekar september 2005

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek							
		7	14	28	56	98	100	112	120
Omeprazol Merck NM	10 mg		0,31				0,36		
	20 mg		0,16	0,20	0,22		0,19		
Pantoloc	20 mg	0,29		0,24	0,25		0,23		
	40 mg		0,22	0,22	0,22		0,22		
Lanzo munsönderfallande	15 mg		0,32		0,32	0,32			
	30 mg		0,29		0,29	0,29			
Pariet	10 mg			0,53	0,53				
	20 mg		0,45	0,45	0,45				0,45
Nexium	20 mg		0,53	0,52	0,52	0,52	0,52		
	40 mg	0,32	0,32	0,32	0,32		0,32		

Trots att pantoprazol har priser som ger ett milligrampris i närheten av omeprazol leder doseringen till stora skillnader i behandlingskostnad. Och trots att rabeprazol doseras lägre än omeprazol, ger prissättningen ett högt milligrampris och därmed hög behandlingskostnad.

Behandlingskostnader för H. pylori-eliminering och sårhäkning

I figur 3 redovisas för Sår med H. pylori-eradikering enbart kostnaden för protonpumpshämmaren. Beräkningen är baserad på att behandlingen med protonpumpshämmare, i likhet med antibiotikabehandlingen, pågår under en vecka. I produktresuméerna för samtliga protonpumpshämmare anges en veckas kombinationsbehandling för eliminering av H. pylori, men att det för sårhäkning kan behövas ytterligare en veckas behandling. Det sistnämnda gäller dock inte för esomeprazol, där en veckas behandling är tillräcklig för både eliminering och sårhäkning. Värt att notera är att man i SBU-rapporten och andra publikationer anser att en veckas behandling är tillräcklig oavsett vilken protonpumpshämmare som används.

Det ska också noteras att när lansoprazol kombineras med klaritromycin och amoxicillin eller metronidazol används klaritromycin i dosen 250 mg, medan dosen i kombination med övriga protonpumpshämmare anges till 500 mg.

Skillnaden i behandlingskostnad mellan klaritromycin 250 och 500 mg motsvarar merkostnaden för lansoprazol i förhållande till omeprazol. Något motsvarande gäller dock inte när lansoprazol kombineras med amoxicillin och metronidazol.

För behandling av sår med samtidig eliminering av *H. pylori* tillhandahålls esomeprazol under namnet Nexium HP. Det är en kombinationsförpackning som innehåller såväl esomeprazol som de två antibiotika som ingår i behandlingen. En jämförelse med omeprazol i kombination med antibiotika som enskilda produkter visar att behandlingskostnaden blir lägre för Nexium HP i jämförelse med en behandling där omeprazol används under två veckor (tabell 8).

Tabell 8. Behandlingskostnad vid eliminering av *H. pylori* för generiskt omeprazol med antibiotika som enskilda produkter och för Nexium HP (kombinationsförpackning)

Produkt	Styrka	Antal	AIP	AUP	
En veckas behandling med omeprazol					
omeprazol	20 mg	14 st	44,00	82,00	(generiskt)
amoxicillin	500 mg	28 st	48,70	87,50	(generiskt)
klaritromycin	500 mg	14 st	301,70	352,50	(original)
			394,40	522,00	
Två veckors behandling med omeprazol					
omeprazol	20 mg	28 st	110,50	156,00	(generiskt)
amoxicillin	500 mg	28 st	48,70	87,50	(generiskt)
klaritromycin	500 mg	14 st	301,70	352,50	(original)
			461,23	596,00	
En veckas behandling med Nexium HP					
Nexium HP			502,69	557,50	

Doseringen *vid behov*

Tre produkter har doseringen *vid behov* godkänd av Läkemedelsverket för symtomatisk behandling av GERD. Berörda företag har redovisat behandlingskostnader, beräknad utifrån det genomsnittliga tablettintag patienterna haft i de studier som legat till grund för godkännandet av doseringen *vid behov* (tabell 9). I samtliga fall visar beräkningarna att kostnaderna är lägre än för kontinuerligt använt omeprazol (se vidare diskussion av detta i avsnitt 6.3.1).

Tabell 9. Kostnaden för symptomatisk behandling av GERD, omeprazol kontinuerligt i jämförelse med lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol och esomeprazol vid behov, kronor september 2005

Läkemedel	Dosering	Styrka och storlek för beräkning av behandlingskostnad	Antal tabletter per dag	Kostnad AIP	Kostnad AUP	AIP index	AUP index
Omeprazol	20 mg x 1	20 mg, 100 st	1	3,70	4,23	100	100
Lanzo	15-30 mg x 1 vid behov	15 mg, 98 st	0,4	1,91	2,13	51	50
		30 mg, 98 st		3,49	3,74	94	89
Pantoloc	20 mg x 1 vid behov	20 mg, 100 st	0,34	1,58	1,77	43	42
Pariet	10 mg x 1 vid behov	10 mg, 56 st	0,25	1,32	1,55	36	37
Nexium	20 mg x 1 vid behov	20 mg, 100 st	0,33	3,41	3,62	92	86

6.2 Finns det skillnader i medicinsk effekt?

- Använda i godkända doser ger omeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol likvärdiga behandlingsresultat.
- Esomeprazol 40 mg har visat bättre resultat än omeprazol 20 mg vid akut behandling av erosiv GERD.

Vi ställer i detta avsnitt frågan: Är någon av protonpumpshämmarna bättre än omeprazol vid någon diagnos, när läkemedlen används i godkända doser? Den dokumentation vi använt för att försöka besvara frågan är dels två systematiska sammanställningar av tillgänglig klinisk dokumentation, dels ett antal enskilda kliniska studier.

6.2.1 Översiktsartiklar

- Hellström och Vitols: samma effekt per milligram men med esomeprazol som ett undantag.
- Vakil och Fennerty: ingen av protonpumpshämmarna bättre än de andra för alla indikationer.

Hellström och Vitols

I en översiktsartikel av Hellström och Vitols [6] kommer författarna fram till följande slutsatser:

- Vid en jämförelse av effektiviteten på milligrambasis förefaller de fyra preparaten lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol vara i stort sett lika effektiva.

- Rabeprazol har en något snabbare hämningseffekt vars kliniska effekt förefaller begränsad.
- Esomeprazol uppvisar en något högre syrasekretionshämmande effekt än övriga protonpumpshämmare. Studier som visar någon kliniskt avgörande betydelse av detta saknas.
- För behandling av aktiv magsårssjukdom och måttlig till svår erosiv GERD förefaller 30-40 mg dagligen att vara den optimala dosen. Eliminering av *H. pylori* kräver dock tvådosförfarande i kombination med antibiotika.
- För behandling av lindrig gastroesofageal refluxsjukdom eller vid långtidsbehandling efter utläkt erosiv GERD förefaller 15-20 mg dagligen att vara en helt tillräcklig dos.

Effekten av protonpumpshämmare är direkt relaterad till graden av syrahämning, vilken i sin tur är relaterad till dos. Dos-responskurvan förefaller i stort vara densamma för alla protonpumpshämmare - en brantare del som sträcker sig fram till dosen 20 mg, därefter en flackare del. Man kan därför se en tydligt ökad effekt av högre dos upp till 20 mg per dag, medan effekt av dosökningar över 20 mg i stort sett bara kan ses för svårare sjukdomstillstånd.

De optimala doser som Hellström och Vitols kommer fram till stämmer inte helt överens med de i Sverige godkända doseringarna av läkemedlen (se tabell 10). Lansoprazol har en dosering i behandlingen av magsår med *H. pylori*-eliminering som ligger väsentligt över vad Hellström och Vitols anger som optimalt. Omeprazol och rabeprazol doseras lägre i behandlingen av erosiv GERD, än vad Hellström och Vitols anger. Rabeprazol har också en lägre dos vid indikationen symtomatisk GERD. Esomeprazol har doseringar som väl överensstämmer med vad Hellström och Vitols anger som optimalt. Pantoprazol har för indikationen magsår med *H. pylori*eliminering dosen 80 mg, alltså den dubbla i förhållande till Hellström och Vitols.

Sammanställningen i tabell 10 ger en bild av pantoprazol som det högst doserade läkemedlet och rabeprazol som det lägst doserade. Mot bakgrund av vad Hellström och Vitols funnit, förefaller orsakerna till att de godkända doseringarna skiljer sig mellan preparaten inte vara av farmakologisk eller terapeutisk art.

Tabell 10. Daglig dos i milligram enligt Hellström och Vitols och enligt den godkända doseringen för respektive preparat

Indikation	Dagsdos i milligram, Hellström & Vitols	Dagsdos i milligram enligt godkänd dosering				
		Nexium/ Nexium HP	Lanzo	Omeprazol	Pariet	Pantoloc
Erosiv GERD	30 – 40	40	30	20	20	40
Långtidsbehandling GERD	15 - 20	20	15	20	20	20
Symtomatisk GERD	15 - 20	20	15	20	10	20
Magsår med HP-eradikering	30 - 40 +antibiotika	40	60	40	40	80

Vakil och Fennerty

Vakil och Fennerty (2003) finner i sin översikt att ingen av protonpumpshämmarna använd i standarddoser har visat sig vara bättre än de andra för alla indikationer [7]. Esomeprazol 40 mg har visat sig läka sår vid erosiv GERD mer effektivt än både omeprazol 20 mg och lansoprazol 30 mg. Lansoprazol har en något högre symtomlindrande effekt de första en till två veckorna än omeprazol. Och esomeprazol har visats ha en snabbare effekt än både lansoprazol och omeprazol.

6.2.2 Lansoprazol (Lanzo) – resultat från enskilda kliniska prövningar

Sår i magsäck och tolvfingertarm

Lansoprazol 30 mg per dag har jämförts med omeprazol 20 mg per dag i behandlingen av sår i tolvfingertarmen. I en studie av Petite m.fl., [19] var andelen patienter med läkta sår efter två veckors behandling högre för lansoprazol än för omeprazol, 74 respektive 58 procent. Efter fyra veckor var andelarna lika, 94 procent. I en annan studie var andelen patienter med läkta sår efter två veckors behandling, 86 respektive 82 procent och efter fyra veckor 97 respektive 96 procent [20].

Erosiv GERD

Studier där lansoprazol 30 mg per dag jämförts med omeprazol 20 mg per dag har med avseende på läkning av erosiv GERD visat likvärdiga behandlingsresultat, se tabell 11 [21, 22]. Symtomlindringen har visat sig komma snabbare med lansoprazol [23].

Tabell 11. Läkning av refluxesofagit för lansoprazol 30 mg/dag och omeprazol 20mg/dag

Behandling	Antal (%) patienter med läkta esofagiter (ITT)			
	Vecka 4		Vecka 8	
	Mee	Hatelbakk	Mee	Hatelbakk
Lansoprazol 30 mg en gång dagligen	186/300 (62%)	71/113 (63%)	226/300 (75%)	95/112 (85%)
Omeprazol 20 mg en gång dagligen	172/304 (57%)	73/112 (65%)	216/304 (71%)	96/111 (87%)

Underhållsbehandling för att förhindra återfall hos patienter med erosiv GERD har varit föremål för en jämförande studie med omeprazol [24]. Lansoprazol användes enligt godkänd dosering, 15 mg per dygn, medan omeprazol användes i dosen 10 mg per dygn, det vill säga halva godkända dosen. Studien kan därmed inte läggas till grund för en jämförelse mellan preparaten.

Symtomatisk GERD och symtomatisk behandling av GERD

Företaget har inte redovisat någon jämförande studie vare sig avseende symtomatisk GERD eller symtomatisk behandling av GERD. Inga studier har heller hittats vid sökningar i databaser.

Sammanfattningsvis finner vi att de redovisade studierna tyder på att lansoprazol och omeprazol har en likvärdig effekt i godkända doser.

6.2.3 Pantoprazol (Pantoloc) – resultat från enskilda kliniska prövningar

Sår i magsäck och tolvfingertarm

I en studie av patienter med ventrikelsår jämförs pantoprazol 40 mg med omeprazol 20 mg, båda i doseringen en gång dagligen [25]. Resultatet visade att efter fyra veckor var andelen patienter med läkta sår större - men inte signifikant större - för pantoprazol, 79 procent (128/163) respektive 70 procent (56/80). Efter åtta veckors behandling såg man ingen skillnad mellan patientgrupperna, pantoprazol 87 procent (142/163) omeprazol 88 procent (70/80).

Pantoprazol och omeprazol har jämförts även i behandlingen av duodenalsår [26]. Efter två veckor var andel patienter med läkta sår 71 procent för pantoprazol och 65 procent för omeprazol, efter fyra veckor 95 procent respektive 89 procent. Skillnaderna var inte signifikanta.

Eliminering av *H. pylori* vid sår i tolvfingertarm

Kombinationen pantoprazol 40 mg + klaritromycin 500 mg + metronidazol 500 mg två gånger dagligen under en vecka har jämförts med motsvarande behandling under två veckor [27]. Andelen patienter där elimineringen lyckats var 83 procent (89/107) respektive 87 procent (92/106, modifierad ITT), andelen läkta sår 99 procent (modifierad ITT) för både en och två veckors behandling.

Elimineringsfrekvensen har jämförts mellan två behandlingar, där man i den ena gav pantoprazol 40 mg en gång dagligen (104 patienter) och i den andra två gånger dagligen (100 patienter) [28]. Båda behandlingarna inkluderade klaritromycin 250 mg och metronidazol 400 mg två gånger dagligen. Behandlingarna gav samma resultat: andelen patienter där elimineringen lyckats var 84 procent (75/89 respektive 72/86, modifierad ITT).

Erosiv GERD

Patienter med verifierad (med gastroskopi) måttlig eller svår erosiv GERD ingick i en studie där pantoprazol 40 mg en gång dagligen jämfördes med omeprazol (Losec Mups) 40 mg en gång dagligen [29]. Resultatet visade på en icke signifikant skillnad mellan läkemedlen i andelen patienter med läkta sår efter fyra veckors behandling. Läkingsfrekvensen (ITT) var 65 procent (n=337) för pantoprazol och 66 procent (n=332) för omeprazol, efter åtta veckor var andelarna 84 procent respektive 85 procent.

Underhållsbehandling för att förhindra återfall hos patienter med erosiv GERD har varit föremål för en jämförande studie med omeprazol [30]. I studien ingick patienter som efter fyra till åtta veckors behandling med pantoprazol hade en utläkt esofagit. Patienterna, totalt 639 stycken, randomiserades till behandling med antingen pantoprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg eller omeprazol 20 mg, i samtliga fall taget en gång dagligen. Patienterna, som deltog i studien upp till tolv månader, undersöktes med gastroskopi efter tre och tolv månader och vid tidpunkter däremellan om detta ansågs befogat med hänsyn till uppträdande symtom. Man fick små men inte signifikanta skillnader mellan behandlingarna. Andelen patienter för vilka man under uppföljningstiden hittade nya sår var 23 procent för pantoprazol 20 mg, 17 procent för pantoprazol 40 mg och 19 procent för omeprazol 20 mg.

Symtomatisk GERD och symtomatisk behandling av GERD

Företaget har inte redovisat någon jämförande studie vare sig avseende symtomatisk GERD eller symtomatisk behandling av GERD. Inga studier har heller hittats vid sökningar i databaser.

Sammanfattningsvis finner vi att prövningarna tyder på att pantoprazol och omeprazol har en likvärdig effekt i godkända doser.

6.2.4 Rabeprazol (Pariet) – resultat från enskilda kliniska prövningar **Sår i magsäck och tolvfingertarm**

I en studie av ventrikelsår jämförs rabeprazol med omeprazol. Studien omfattade 227 patienter, sträckte sig över sex veckor och med dosen 20 mg per dag för båda preparaten [31]. Andelen patienter med läkta sår, vilket var den primära effektvariabeln, var efter sex veckor densamma, 91 procent. För sekundära effektvariabler (symtomrelaterade) var resultaten numeriskt till fördel för rabeprazol, och i några fall var skillnaden statistiskt signifikant.

I en studien av duodenalsår jämförs rabeprazol med omeprazol. Studien omfattade 205 patienter, sträckte sig över fyra veckor och den använda dosen var även här 20 mg för båda preparaten [32]. Resultaten för den primära effektvariabeln, andelen patienter med läkta sår, var likvärdiga, 98 procent för rabeprazol och 93 procent för omeprazol. Även för de sekundära effektvariablerna var resultaten i stort likvärdiga.

Eliminering av H. pylori vid magsår

En jämförelse mellan rabeprazol och omeprazol har gjorts i en studie där två trippelregimer (två antibiotika och en protonpumpshämmare) med rabeprazol jämförts med motsvarande trippelregimer där rabeprazol ersatts med omeprazol [33]. Antibiotikadelen i behandlingarna var klaritromycin 500 mg i kombination med amoxicillin 1 g, respektive klaritromycin 500 mg i kombination med metronidazol 400 mg. Rabeprazol och omeprazol användes båda i dosen 20 mg. Antalet doseringstillfällen var två per dag och behandlingstiden en vecka. Antalet patienter var cirka 80 i varje behandlingsgrupp. Resultaten med avseende på eliminering av H. pylori var likvärdiga.

Erosiv GERD

Uppgifter om den kliniska effekten av rabeprazol i jämförelse med omeprazol har vi funnit i bland annat en översiktsartikel från 2001 [34]. I denna finns bland andra följande slutsats redovisad:

”Tillgängliga fakta indikerar att rabeprazol och omeprazol 20 mg dagligen under 8 veckor ger likvärdiga behandlingsresultat med avseende på andel läkta esofagiter, 90 respektive 94 procent.” [35, 36]

I en studie av underhållsbehandling för att förhindra återfall hos patienter med erosiv esofagit jämfördes rabeprazol i doserna 10 och 20 mg dagligen med omeprazol 20 mg en gång dagligen [37]. Primär effektvariabel var frånvaro av återfall, vilket innebar gastroskopiverifierad frånvaro av slemhinneskador vid den uppföljning som gjordes efter 52 veckors behandling. Även i detta fall var behandlingseffekterna lika för rabeprazol (n=82+78) och omeprazol (n=83) med 95 procent av patienterna utan återfall. Även med avseende på de sekundära effektvariablerna, bland andra symtomförekomst och användning av antacida, var resultaten likvärdiga.

Symtomatisk GERD och symtomatisk behandling av GERD

Företaget har inte redovisat någon jämförande studie vare sig avseende symtomatisk GERD eller symtomatisk behandling av GERD. Inga studier har heller hittats vid sökningar i databaser.

Sammanfattningsvis finner vi att prövningarna tyder på att rabeprazol och omeprazol har en likvärdig effekt i godkända doser.

6.2.5 Esomeprazol (Nexium) – resultat från enskilda kliniska prövningar

Sår i tolvfingertarm med närvaro av *H. pylori*

Esomeprazol har jämförts med omeprazol i en studie där läkemedlen tas tillsammans med amoxicillin och klaritromycin [38]. Trippelbehandlingen genomförs under en vecka och den aktiva behandlingen med esomeprazol är därmed avslutad, medan behandlingen med omeprazol fortsätter under ytterligare två veckor. Resultatet av studien är att de två behandlingarna ger samma resultat såväl i elimineringen av *H. pylori*, strax under 90 procent, som i läkningen av sår, strax över 90 procent.

Skälet till att man i studien fortsätter behandlingen med omeprazol under ytterligare två veckor har sannolikt sin grund i den tolkning företaget gjort av produktresuméns doseringsanvisningar. Enligt denna ska man för att eliminera *H. pylori* trippelbehandla under en vecka. För att läka aktiva duodenalsår ska man behandla under två till fyra veckor. Det ska dock noteras att det finns skillnader i produktresuméernas doserings- och användningsanvisningar mellan olika generika (olika produkter innehållande samma läkemedelssubstans) av omeprazol.

Behandling av erosiv GERD

Esomeprazol har i två studier jämförts med omeprazol och i en med lansoprazol [39, 40, 41]. Behandlingarna med läkemedlen har skett enligt

produktresuméernas anvisningar. I en av studierna har man härutöver behandlat vissa patienter med esomeprazol i dosen 20 mg [39]. I alla tre studierna når man efter åtta veckors behandling en signifikant högre andel läkta sår med esomeprazol, strax över 90 procent, jämfört med strax under 90 procent för omeprazol och lansoprazol. Skillnaderna är små men antalet patienter i studierna, från 2 000 till över 5 000 patienter, är valt för att kunna säkerställa även små skillnader i effekt.

Härutöver har företaget redovisat resultat från en opublicerad studie där esomeprazol 40 mg jämförs med pantoprazol 40 mg [42]. Även i denna studie når man en signifikant högre andel läkta sår med esomeprazol.

Långtidsbehandling efter läkning av erosiv GERD

Underhållsbehandling efter läkning har varit föremål för tre studier [43, 44, 45]. Studierna går över sex månader och det primära effektmåttet är andel patienter utan återfall vid studiens slut. I två av studierna jämförs esomeprazol i olika doser med placebo och resultaten visar att dosen esomeprazol 10 mg en gång dagligen ger ett väsentligt sämre behandlingsresultat, 57 procent, än doserna 20 och 40 mg som ger likvärdiga resultat, 94 respektive 93 procent. I patientgrupperna som inte fick aktiv behandling, placebogrupperna, var andelen patienter utan återfall strax under 30 procent.

I den tredje studien jämförs esomeprazol med lansoprazol. Resultaten från denna studie visar att esomeprazol i dosen 20 mg en gång dagligen ger ett signifikant bättre behandlingsresultat än lansoprazol i dosen 15 mg, med 83 respektive 74 procent av patienterna i remission efter sex månader.

Symtomatisk GERD

Tre studier av behandling av symtomatisk GERD i akut skede finns redovisade i en artikel av Armstrong m.fl. [46]. Esomeprazol i doserna 40 och 20 mg har jämförts med omeprazol i dosen 20 mg. I samtliga studier gav de tre behandlingsalternativen likvärdiga behandlingsresultat med avseende på andel patienter som efter fyra veckors behandling var besvärsfria.

Man har även redovisat tre olika studier av den uppföljande behandlingen av symtomatisk GERD. Studierna är inte gjorda mot omeprazol utan mot placebo [47, 48, 49]. I en jämförs esomeprazol i dosen 20 mg en gång dagligen *vid behov* med placebo. I en andra studie jämförs esomeprazol i doserna 20 och 40 mg en gång dagligen *vid behov* med varandra och med placebo. Studierna pågick i sex månader och det primära effektmåttet var andel patienter som var ovilliga att genomföra behandlingen under hela studieperioden. Andelen patienter som avbröt behandlingen var flerdubbelt större för patienter med

placebo, 40-60 procent, än patienter med aktiv behandling, 10-15 procent. Vidare visade studierna att den högre dosen esomeprazol inte gav ett bättre behandlingsresultat än den lägre.

I en tredje studie jämförs esomeprazol 20 mg en gång dagligen med esomeprazol 20 mg en gång dagligen *vid behov*. Studien löpte över sex månader och det primära effektmåttet var kostnaden för behandlingen. Medicinering *vid behov* visade sig ge ett likvärdigt behandlingsresultat till en väsentligt lägre behandlingskostnad, 1 500 kronor mot 2 200 kronor.

Läkning av NSAID-relaterade sår i magsäck och förebyggande behandling av NSAID-relaterade sår i magsäck och tolvfingertarm hos högriskpatienter

Denna indikation har godkänts sedan AstraZeneca ombetts lämna in det grundläggande materialet för studien. Företaget har kompletterat underlaget med resultat från tre studier. I studierna jämförs esomeprazol med placebo. Någon jämförelse med omeprazol finns alltså inte.

AstraZeneca: Esomeprazol effektivare än övriga protonpumpshämmare

AstraZeneca har i kommunikation med oss anfört att esomeprazol är mer effektivt än övriga protonpumpshämmare:

”Vi anser således att det finns klara belägg för att esomeprazol har en klinisk bättre effekt i behandlingen av syrelaterad sjukdom och då speciellt vid akut gastroesofageal sjukdom och underhållsbehandlingen av densamma.”

Företaget vill styrka sin uppfattning med resultaten från genomförda studier, flertalet publicerade i form av fullständiga artiklar, några endast i form av sammanfattningar. De studier man hänvisar till avser akut behandling av erosiv GERD och uppföljande behandling av erosiv GERD där jämförelser finns med omeprazol, lansoprazol eller pantoprazol. Företaget har däremot inte refererat till några studier av sår i tolvfingertarm.

Företaget har genomfört och redovisat studier där man i behandlingen av erosiv GERD uppnår bättre resultat än övriga protonpumpshämmare. Man har gjort studier med ett stort antal patienter, vilket varit nödvändigt då skillnaderna i behandlingseffekt är små och man har eftersträvat att uppnå statistiskt signifikanta skillnader.

Andra företag har genomfört studier av sina läkemedel där man menar sig ha uppnått lika goda behandlingsresultat som med esomeprazol. I en studie där lansoprazol jämförs med esomeprazol i behandlingen av patienter med

erosiv GERD kommer man fram till följande slutsats:

”Vid erosiv esofagit är lansoprazol 30 mg en gång dagligen och esomeprazol 40 mg en gång dagligen lika effektiva med avseende på sårhäkning och symtompåverkan. (In erosive oesophagitis, lansoprazol 30 mg once daily and esomeprazol 40 mg once daily are equally effective in healing erosions and relieving heartburn).” [50]

Studien omfattade 284 patienter och det primära effektmåttet var andel patienter vars sår var läkta efter åtta veckors behandling. För lansoprazol når man resultatet 91,4 procent och för esomeprazol 89,1 procent. Skillnaden är inte signifikant och konfidensintervallen vida: lansoprazol 85,4-95,5 procent, esomeprazol 82,7-93,8 procent.

I en studie där pantoprazol jämförs med esomeprazol i behandlingen av erosiv GERD kommer man fram till följande slutsats:

”Behandling med pantoprazol ledde signifikant snabbare fram till en första hel dag eller hel natt utan GERD-relaterade symtom. Pantoprazol och esomeprazol var likvärdiga med avseende på förmågan att reducera bördan av GERD-relaterade symtom. (Treatment with pantoprazole resulted in significantly faster first-time relief from daytime and night-time GERD-related symptoms than esomeprazol. Pantoprazole and esomeprazole were similar with respect to reduction of load of GERD-related symptoms).” [51]

Denna studie omfattade 217 patienter och det primära effektmåttet var symtombördan (mätt som ”ytan under kurvan”, AUC). Man använde sig av det högsta värdet som noterades för varje dag patienten ingick i studien, 28 dagar. I resultatredovisningen konstateras att det inte var någon skillnad mellan de två behandlingsgrupperna.

”The AUCs for the six typical GERD-related symptoms (heartburn, acid regurgitation, gastric complaints, pressure in the epigastrium, feeling of satiety, flatulence) were similar and comparable in the two treatment groups (Wilcoxon rank-sum test, $P > 0.05$).”

Gemensamt för de två studierna är att de inte är dimensionerade för att påvisa små skillnader mellan läkemedlen. Resultaten från studierna kan därför inte sägas vara oförenliga med resultaten från de studier AstraZeneca refererar till. Resultaten från de studier som AstraZeneca genomfört för att belägga skillnad i

behandlingseffekt mellan esomeprazol och övriga protonpumpshämmare är sammanställda i tabell 12 A-C.

Tabell 12 A-C. Sammanställning av studier där effekten av esomeprazol jämförs med den för övriga protonpumpshämmare i behandlingen av erosiv gastroesofageal refluxsjukdom – erosiv GERD.

A. Akut erosiv GERD - sårlikning

Studie	Läkemedel och dos	n	Andel läkta 4 veckor	Signifikans	Andel läkta 8 veckor	Signifikans
Kahrilas	Esomeprazol 40 mg x 1 Omeprazol 20 mg x 1	654	0,759	p < 0,001	0,941 0,869	p < 0,001
		650	0,647			
Richter	Esomeprazol 40 mg x 1 Omeprazol 20 mg x 1	1 216	0,817	p < 0,001	0,937 0,842	p < 0,001
		1 209	0,687			
Castell	Esomeprazol 40 mg x 1 Lansoprazol 30 gm x 1	2 624	0,794	p < 0,001	0,926 0,888	p < 0,001
		2 617	0,751			
Labenz	Esomeprazol 40 mg x 1 Pantoprazol 40 mg x 1	1 567	0,809	p < 0,001	0,955 0,921	p < 0,001
		1 594	0,745			

B. Akut erosiv GERD – symtomfrihet

Studie	Läkemedel och dos	n	Dagar till kvarstående symtomfrihet	Signifikans log-rank test
Kahrilas	Esomeprazol 40 mg x 1 Omeprazol 20 mg x 1	621	5	p < 0,0006
		626	9	
Richter	Esomeprazol 40 mg x 1 Omeprazol 20 mg x 1	1187	5	p < 0,0005
		1188	8	
Castell	Esomeprazol 40 mg x 1 Lansoprazol 30 gm x 1	2548	7	p < 0,01
		2532	8	
Labenz	Esomeprazol 40 mg x 1 Pantoprazol 40 mg x 1	1562	6	p < 0,0003
		1589	8	

C. Långtidsbehandling erosiv GERD

Studie	Läkemedel och dos	n	Andel patienter i remission 6 månader	Signifikans
Lauritsen	Esomeprazol 20 mg x 1 Lansoprazol 15 mg x 1	615	0,83	p < 0,0001
		609	0,74	
Labenz	Esomeprazol 20 mg x 1 Pantoprazol 20 mg x 1	1377	0,881	p < 0,0001
		1389	0,766	

Resultaten är genomgående bättre för esomeprazol. Man har en större andel patienter med läkta sår, uppnår snabbare en bestående symtomlindring och i långtidsbehandlingen har man en större andel patienter utan återfall.

Det ska noteras att man för långtidsbehandlingen efter läkt erosiv GERD inte gjort någon jämförande studie mot omeprazol.

6.2.6 Slutsatser: finns det effektskillnader mellan protonpumpshämmarna när de används i godkända doser?

Sammantaget finner vi att de fyra protonpumpshämmarna lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol har en likvärdig syrahämmande effekt per milligram aktiv substans. Men att esomeprazol har en något bättre effekt per milligram. Vi delar således Hellström och Vitols slutsats [6].

Vi bedömer emellertid ett läkemedels medicinska effekt – och kostnadseffektivitet – vid den godkända dosen. Då är nästa fråga: Finns det några skillnader i medicinsk effekt vid de godkända doserna? Vi finner det övertygande visat att de fyra substanserna lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol och omeprazol har en likvärdig effekt i godkända doser. Esomeprazol kräver emellertid en mer utförlig diskussion.

Prövningar har visat att esomeprazol 40 mg är mer kliniskt effektivt än omeprazol 20 mg i den akuta behandlingen av erosiv GERD [40, 39]. Som vi nämnde i avsnitt 6.1 kan emellertid omeprazol användas i 40 mg vid terapivikt. Men det finns tyvärr inga kliniska prövningar som jämför esomeprazol 40 mg med omeprazol 40 mg.

Det har däremot inte visats att esomeprazol är mer kliniskt effektivt än omeprazol vid akut behandling av symtomatisk GERD. Resultaten från studier av erosiv GERD kan inte överföras till att gälla även symtomatisk GERD, eftersom dosen för esomeprazol vid symtomatisk GERD är lägre än vid erosiv GERD (20 mg mot 40 mg). I en prövning specifikt på patienter med symtomatisk GERD av Armstrong m.fl. [46] jämförs esomeprazol med omeprazol. Där finner man inte några statistiskt signifikanta effektskillnader mellan de två substanserna.

Om ingen gastroskopi har gjorts, och behandlande läkare följaktligen inte vet om patienten lider av erosiv eller symtomatisk GERD, kommer patienten att behandlas utifrån sina symtom. Är esomeprazol mer kliniskt effektivt än omeprazol i denna situation, det vill säga när behandlingen är symtombaserad? Vi har inte tagit del av några kliniska prövningar där esomeprazol jämförs med andra protonpumpshämmare för denna patientgrupp - icke-gastroskoperade patienter - så ingen direkt evidens finns.

Man kan inte heller kombinera resultat från de studier där patienter med erosiv GERD och symtomatisk GERD studeras separat för att besvara frågan. Anledningen är att vid symtombaserad behandling av GERD ska esomeprazol användas i dosen 20 mg, men i studierna för erosiv GERD används dosen 40 mg. Om det är så att den bättre kliniska effekten av esomeprazol jämfört med omeprazol vid erosiv GERD endast beror på att esomeprazol används i en högre dos än omeprazol, då innebär detta att en motsvarande effektskillnad

inte uppnås vid symtombaserad behandling av GERD. Eftersom dosen av esomeprazol då ska vara 20 mg.

Ovanstående resonemang gäller effekt vid akut behandling av GERD. Hur är det vid underhållsbehandling av GERD? Vi har inte tagit del av någon studie som jämför esomeprazol och omeprazol vid långtidsbehandling av GERD, varken erosiv eller symtomatisk. Däremot finns det en studie som jämför esomeprazol 20 mg med lansoprazol 15 mg [45] och en studie som jämför esomeprazol 20 mg med pantoprazol 20 mg [42], vid långtidsbehandling av erosiv GERD. I båda studierna finner man att esomeprazol har en bättre klinisk effekt. Detta antyder möjligen att esomeprazol 20 mg också är mer kliniskt effektiv än omeprazol 20 mg vid underhållsbehandling av erosiv GERD.

Sammanfattningsvis finner vi att det är visat att esomeprazol 40 mg är mer effektivt än omeprazol 20 mg vid akut behandling av erosiv GERD. Vi finner också att det finns en antydning om att esomeprazol 20 mg är bättre än omeprazol 20 mg vid underhållsbehandling av erosiv GERD. För övriga godkända indikationer finns det däremot inga data som tyder på att esomeprazol skulle ge bättre behandlingsresultat än omeprazol.

6.3 Finns det skillnader i kostnadseffektivitet?

- Lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol bedöms inte vara kostnadseffektiva i förhållande till omeprazol. Skälet är att de kostar mer samtidigt som den medicinska effekten är densamma.
- Esomeprazol 40 mg är kostnadseffektivt i förhållande till generiskt omeprazol 20 mg för patienter med svårare former av erosiv GERD i den akuta fasen av behandlingen.

I avsnitt 6.1 konstaterade vi att generiskt omeprazol är billigast vid alla diagnoser, även om kostnadsskillnaderna mellan läkemedlen är olika stora för olika diagnoser. Skillnaderna i kostnader beror både på skillnader i dosering och på skillnader i pris per milligram aktiv substans.

Generiskt omeprazol har det lägsta priset per milligram aktiv substans – även om pantoprazol har ett pris som ligger nära. Eftersom generiskt omeprazol samtidigt har lika god syrahämmande effekt per milligram som lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol, ligger det nära till hands att dra slutsatsen att generiskt omeprazol är mer kostnadseffektivt än de tre nämnda läkemedlen. Men finns det något annat som talar för dessa tre?

6.3.1 Finns kostnadseffektivitetsskäl som talar för lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol?

Företagen har ombetts uppge egenskaper som är betydelsefulla för kostnadseffektiviteten hos deras preparat i jämförelse med omeprazol och andra protonpumpshämmare.

Tabell 13: Företagens skäl till att deras läkemedel är kostnadseffektiva relativt övriga protonpumpshämmare

Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
<ul style="list-style-type: none"> • Snabb symtomlindring • Medicinering vid behov godkänd • Normal dos 15 mg • Flexibla kombinationer vid eliminering av <i>H. pylori</i> • Munsönderfallande tablett i stället för protonpumpshämmare intravenöst • Lansoprazols kostnads fördelar 	<ul style="list-style-type: none"> • Inga metabola interaktioner • Medicinering vid behov godkänd • Liten tablett • Gynnsam biverkningsprofil 	<ul style="list-style-type: none"> • Snabbare insättande effekt • Avsaknad av kliniskt relevanta interaktioner • Inget behov av dosjustering • Medicinering vid behov godkänd • Liten tablett som är lättare att svälja • Effektiv lågdos

Vi finner det mest angeläget att kommentera medicinering *vid behov*, interaktioner och hur snabbt symtomlindringen sätter in.

Medicinering "vid behov", vid symtomatisk GERD

Alla protonpumpshämmare, utom omeprazol, har doseringen *vid behov* godkänd för behandling av symtomatisk GERD. Företagen anför att detta gör preparaten till ett kostnadseffektivt alternativ till generiskt omeprazol.

Företagen har studerat hur ofta patienterna tar en tablett när de medicinerar *vid behov* och utifrån detta kan behandlingskostnaden beräknas om ett visst preparat används (se tabell 9). Enligt dessa beräkningar blir behandlingskostnaden för samtliga preparat lägre än för generiskt omeprazol använt dagligen.

Ett problem med studierna är att det inte går att säga om det är någon skillnad i behandlingsresultat mellan kontinuerlig användning av omeprazol och användning *vid behov* av de andra, eftersom jämförelserna alltid görs mot placebo. Därmed går det inte att säga vilken behandling som är kostnadseffektiv. Även om patienten upplever sig få tillräcklig symtomlindring genom att ta en tablett av lansoprazol varannan dag, till exempel, så kan risken för återfall ändå vara större än om patienten istället tagit en tablett omeprazol varje dag.

En annan sak bör också kommenteras: I studierna finns stora skillnader vad gäller hur ofta läkemedlen tas. Rabeprazol (Pariet) tas en gång var fjärde dag,

medan lansoprazol (Lanzo) tas fyra av tio dagar. Det är osannolikt att detta beror på effektskillnader mellan läkemedlen, eftersom de har visat sig ha likvärdig effekt för alla andra diagnoser. Mer sannolikt beror skillnaderna på att genomsnittspatienten i de olika studierna skiljer sig åt vad gäller symtomens svårighetsgrad. En annan förklaring är att studierna har olika upplägg vad gäller vilka andra läkemedel som patienten får använda och hur länge studien pågår. Dessutom är det inget som säger att patienterna uppnår samma behandlingsresultat i de fyra studierna.

Detta sammantaget innebär att studierna inte kan ligga till grund för en rangordning av läkemedlen som anger vilket läkemedel som är mest respektive minst kostnadseffektivt när läkemedlen tas *vid behov*. För att kunna göra en sådan rangordning måste man göra direkt jämförande studier där både behandlingkostnader och behandlingseffekt registreras.

En sådan direkt jämförande studie är också vad som krävs för att avgöra om medicinering *vid behov* generellt är mer kostnadseffektiv än kontinuerlig användning av omeprazol.

Sammantaget gör vi bedömningen att användning *vid behov* för vissa patienter kan innebära att kostnaderna för medicineringen är lägre än om patienten använt omeprazol varje dag. Å andra sidan uppnås eventuellt en sämre behandlingseffekt. Därmed är det inte visat att medicinering *vid behov* med något av läkemedlen lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol eller esomeprazol är mer kostnadseffektivt än kontinuerlig användning av omeprazol.

Dessutom finns alternativet att behandla med H₂-blockerare. Att ta en H₂-blockerare varje dag är billigare än att använda en protonpumpshämmare var tredje eller var fjärde dag. Och för många patienter torde en H₂-blockerare varje dag dessutom ge en bättre effekt än en protonpumpshämmare var tredje eller var fjärde dag.

Interaktioner

Protonpumpshämmarna skiljer sig åt med avseende på hur de omsätts i och utsöndras ur människokroppen. De skiljer sig därmed åt även med avseende på hur de påverkar omsättningen och effekten av andra läkemedel som används jämsides med protonpumpshämmarna. Olika läkemedels produktresuméer tar upp olika mycket av detta.

För omeprazol anges att det hämmar ett enzym (CYP2C19) som är betydelsefullt även för omsättningen av andra läkemedel. Detta skulle kunna leda till att patienter får för höga halter av läkemedel som till exempel diazepam, warfarin, fenytoin och att man därför måste minska doserna.

Rabeprazol omsätts i likhet med andra protonpumpshämmare via cytokrom

P450-systemet, men utan att påverka enzymerna så att omsättningen av andra läkemedel påverkas. För rabeprazol anges ingen annan påverkan av andra läkemedel än den som är generell för samtliga protonpumpshämmare och som gäller läkemedel vars upptag i kroppen är pH-beroende.

För pantoprazol, som också omsätts via enzymssystemet cytokrom P450, anges att man inte kan utesluta att det påverkar andra läkemedel som omsätts via samma system. Någon kliniskt betydelsefull påverkan av andra läkemedel har dock inte observerats.

Företaget Nycomed, som marknadsför pantoprazol, menar dock att det finns risker för interaktioner mellan vissa protonpumpshämmare och andra läkemedel. De hänvisar till en studie från USA i vilken man har analyserat registerdata för närmare 70 000 patienter [52]. Över hälften av de patienter som använde protonpumpshämmare använde också läkemedel med potential att interagera med protonpumpshämmaren. Patienter som använde både protonpumpshämmare och warfarin hade en 2,3 gånger större risk att drabbas av blödningsbiverkan jämfört med patienter som enbart använde warfarin.

Det bör noteras att man i analysen ställt påverkan på andra läkemedel mot användning av protonpumpshämmare, vilket innebar omeprazol eller lansoprazol. Man har i analysen inte gjort skillnad mellan de två preparaten.

I den efterföljande diskussionen anför man att andra studier visat att lansoprazol inte påverkar omsättningen och effekten av warfarin och drar därmed slutsatsen att det är omeprazol som ligger bakom den ökade blödningsrisken vid samtidig användning av protonpumpshämmare och warfarin.

Företaget pekar också på att Läkemedelsverket i sin information varnat den svenska läkarkåren för riskerna med samtidig användning av warfarin och omeprazol.

Det finns en annan studie som belyser förekomsten av interaktioner vid användning av protonpumpshämmare [53]. Studien bygger på en analys av sambandet mellan försäljning av läkemedlet och antalet biverkningar och interaktioner som rapporterats till den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Slutsatsen av studien blev att frekvensen av rapporterade interaktioner var låg för omeprazol, lansoprazol och pantoprazol. Den påverkan som var vanligast var den mellan protonpumpshämmare och vitamin K-antagonister (Waran och liknande produkter). Frekvens för denna typ av påverkan var inte lägre för pantoprazol än för omeprazol och lansoprazol.

Att läkemedel kan påverka varandras omsättning och effekter och att detta då kan ge upphov till problem, är inte liktydigt med att problemen uppträder i praktiken. Ett sätt att undvika problemen är till exempel att justera dosen, såsom påtalas i produktresumén för omeprazol.

Något underlag för att i hälsoekonomiska termer belysa interaktionsproblematiken har vi inte tagit del av.

Snabbt insättande effekt

Det finns eventuellt en skillnad mellan preparaten med avseende på hur snabbt effekten sätter in. Ett av företagen, Wyeth, har för sin produkt, lansoprazol, försökt värdera nyttan av en snabbt insättande effekt i långtidsbehandlingen av erosiv GERD. I deras analys antas det att patienten inte medicinerar kontinuerligt – som man ska göra enligt godkänd behandlingsregim – utan avbryter behandlingen med jämna mellanrum. Detta får till följd att behandlingen "startas på nytt" 10-20 gånger per år. Samtidigt hävdar de att det i kliniska studier är visat att lansoprazol ger en bättre symtomlindring än omeprazol den första veckan. Eftersom det blir många "första veckor" av medicinering när patienten ständigt avbryter, hävdar Wyeth att den bättre symtomlindringen den första veckan ger en nyttoförbättring för patienten som är tillräckligt stor för att innebära att lansoprazol 30 mg är kostnadseffektiv jämfört med omeprazol 20 mg vid långtidsbehandling av erosiv GERD.

Vi vill emellertid påpeka att vi jämför läkemedel vid godkända behandlingsregimer. Långtidsbehandling av erosiv GERD ska ske kontinuerligt. Anledningen till detta torde vara att kontinuerlig behandling är viktig för att förhindra att såren/inflammationen i matstrupen återkommer. Vi anser inte att en kostnadseffektivitetsstudie som jämför två läkemedel använda på ett felaktigt sätt kan ligga till grund för beslut.

6.3.2 Finns det kostnadseffektivitetsskäl som talar för esomeprazol?

Esomeprazol är dyrare än omeprazol. Esomeprazol måste därför vara mer medicinskt effektiv än generiskt omeprazol för att vara kostnadseffektivt, eftersom vi bedömer att endast generiskt omeprazol är kostnadseffektivt av övriga protonpumpshämmare.

I tidigare avsnitt konstaterade vi att esomeprazol endast har visat sig vara bättre än omeprazol vid akut behandling av erosiv GERD, när esomeprazol används i 40 mg och omeprazol i 20 mg. Därmed finns det inga förutsättningar för att kunna visa att esomeprazol är kostnadseffektivt i förhållande till omeprazol vid de övriga indikationerna.

I det följande diskuteras om esomeprazol också är kostnadseffektivt vid akut behandling av erosiv GERD. Vi antar här att esomeprazol används i dosen 40 mg och omeprazol i dosen 20 mg. Man kan fråga sig om detta är en relevant jämförelse, eftersom omeprazol kan användas i dosen 40 mg vid terapivikt. Omeprazol 20 mg är emellertid den dominerande dosen vid denna diagnos, bedömer vi. Det gör jämförelsen relevant.

Den högre kostnaden för esomeprazol kan betala sig på tre sätt: högre livskvalitet, minskade kostnader för behandlingsmisslyckanden och högre produktivitet för patienten i yrkeslivet.

Livskvalitet

I avsnitt 5.2.1 diskuterades hur stora livskvalitetsförluster GERD medför. Hur mycket livskvalitet vinner samhället enligt Kartman m.fl. [15], om GERD-patienter behandlas med esomeprazol istället för någon annan protonpumpshämmare? Vi kan göra en överslagsberäkning på detta. Kliniska prövningar visar att esomeprazol har en bättre medicinsk effekt, som innebär att fyra till elva procentenheter färre patienter har symtom. Det kan översättas till att en viss patient har fyra till elva procentenheter större chans att vara symtomfri, om han behandlas med esomeprazol istället för någon annan protonpumpshämmare. Om vi godtar Rating Scale-skattningarna i tabell 5, ökar en patient med svåra symtom sin livskvalitet med $0,85 - 0,62 = 0,23$ procentenheter, om han blir frisk. Chansen att patienten får uppleva denna vinst i livskvalitet är som mest elva procentenheter – eftersom esomeprazol som bäst antas vara elva procentenheter bättre än övriga protonpumpshämmare.

Den förväntade livskvalitetsökningen är därmed $0,11 \times 0,23 = 0,023$, det vill säga 2,3 procentenheter. Det är ingen stor vinst i livskvalitet men heller inte försumbar. Om effektskillnaden mellan läkemedlen är mindre blir förväntad livskvalitetsökning också mindre. Om effektskillnaden är fyra procentenheter, blir förväntad livskvalitetsökning strax under en procentenhet.

En slutsats man kan dra av ovanstående är att ju svårare symtom en patient har, desto större chans att esomeprazol är en kostnadseffektiv behandling, eftersom patienter med svåra symtom löper större risk att inte få tillräcklig symtomlindring av medicinering. Men också för att esomeprazols kliniska effektskillnad gentemot omeprazol är större ju svårare symtom patienten lider av.

Besparingar tack vare färre behandlingsmisslyckanden

AstraZeneca hävdar i kommunikation med oss att en misslyckad behandling kostar sjukvården avsevärda belopp. Ett behandlingsmisslyckande definieras som att patienten inte blir symtomfri och därför måste byta behandling. Det som kostar är ytterligare läkarbesök, undersökningar och – i extremfallet – operation.

Som ett exempel visas i tabell 14 uppgifter från den dokumentation företaget bifogat där esomeprazol jämförs med lansoprazol. Kliniska data är hämtade från Castell med flera [41], som jämför esomeprazol 40 mg med lansoprazol 30 mg vid akut behandling av erosiv GERD, och Lauritsen

med flera [45] som jämför esomeprazol 20 mg med lansoprazol 15 mg vid underhållsbehandling av erosiv GERD.

Vi ser att läkemedel utgör den största kostnaden vid behandling. Men tack vare att esomeprazol medför färre behandlingsmisslyckanden sparas pengar på färre återbesök hos läkare, färre undersökningar (exempelvis gastroskopi) och färre operationer. Totalt sett är behandlingskostnaderna de samma för esomeprazol och lansoprazol.

En av utgångspunkterna i denna rapport är emellertid att esomeprazols kostnadseffektivitet ska jämföras med generiskt omeprazol, och inte mot lansoprazol. Omeprazol och lansoprazol antas ha likvärdig medicinsk effekt per milligram, men doseringen är olika. Därmed är det svårt att veta om kostnadsbesparingarna är de samma om man går från omeprazol till esomeprazol som när man går från lansoprazol till esomeprazol.

Tabell 14: Esomeprazol och lansoprazol ger samma behandlingarkostnader, enligt AstraZeneca.

Förväntade behandlingarkostnader för sju månaders behandling. En skillnad i behandlingseffekt på elva procentenheter till esomeprazols fördel har antagits.

	Esomeprazol*	Lansoprazol*	Skillnad
Läkemedel	2 451	1 597	855
Besök	841	1 062	-221
Undersökningar	740	1 085	-345
Operation	629	939	-310
Summa	4 661	4 682	-22

*Följande dosering har antagits: esomeprazol 40 mg och lansoprazol 30 mg vid akut behandling; esomeprazol 20 mg och lansoprazol 15 mg vid underhållsbehandlingen.

Källa: Dokumentation inskickad av AstraZeneca till LFN

Företaget skriver att det kan anses vara kontroversiellt att inkludera kostnader för operationer, eftersom det är osäkert i vilken utsträckning läkemedelsbehandling kan vara en ersättning för operation.

Vid dessa beräkningar har man antagit en skillnad i behandlingseffekt på elva procentenheter. Företaget skriver att kliniska prövningar visar att skillnaden i effekt är fyra till elva procentenheter. Med andra ord så torde siffrorna i tabell 14 ange maximalt möjlig kostnadsbesparing.

Besparingar tack vare mindre produktivetsförluster

Det finns bara en svensk studie vad vi känner till över hur mycket GERD-symtom minskar en individs produktivitet i yrkeslivet, utförd av Wahlqvist m.fl. [54]. Det finns ett fåtal studier från andra länder.

Produktiviteten kan minska både genom att man är frånvarande från jobbet

och genom att man producerar mindre per arbetad timme när man är på jobbet. I den svenska studien studeras båda sakerna och resultaten finns sammanfattade i tabell 15.

Tabell 15: Stora produktivetsförluster av GERD-symtom enligt en studie
Produktivetsförlusterna vid olika svårighetsgrad av GERD

	Svårighetsgrad av GERD-symtom			
	Inga	Lätta	Måttliga	Svåra
Frånvaro från arbetet pga GERD (timmar)	0	0,4	2,4	7
Minskad produktivitet på arbetet (%)	6	16	25	32

Källa: Dokumentation inskickad av AstraZeneca till LFN

En genomsnittlig patient uppskattas vara frånvarande från arbetet 2,5 timmar per vecka på grund av sina GERD-symtom. Det motsvarar en kostnad för samhället på 460 kronor. Den minskade produktiviteten på arbetet motsvarar 8,3 timmars total frånvaro vilket ger en kostnad för samhället på 1 530 kronor.

Om vi antar att man i genomsnitt arbetar 46 veckor per år, så är kostnaden för minskad produktivitet cirka 90 000 kronor per patient och år, enligt denna studie.

Hur mycket kan vi lita på dessa siffror? Undersökningen är utförd genom att 109 patienter med GERD-symtom blivit ombudade att fylla i ett frågeformulär med diverse frågor om symtom och produktivitet. Det finns några frågetecken kring resultaten:

- Författaren själv menar att det finns en risk att patienterna fokuserar på de "dåliga" veckorna och därmed överskattar den minskade produktiviteten.
- Patienterna har via en VAS-skala^{vii} fått skatta hur mycket lägre produktivitet på arbetet som deras sjukdom ger upphov till. VAS-skalan vet vi ger osäkra resultat.
- Även patienter utan symtom redovisar att de har en minskad produktivitet på arbetet på grund av GERD. Men om man inte har några symtom av sin sjukdom, borde man rimligen inte heller arbeta sämre på grund av sjukdomen. Detta tyder på att mätmetoden man använt överskattar produktivetsförlusterna.
- Ingen kontroll har gjorts om de produktivetsförluster patienterna uppger motsvaras av en verklig förlust.

^{vii} En skala utformad som en "linjal" mellan 0 och 1, där 0 representerar död och 1 representerar perfekt hälsa.

Det kanske allvarligaste problemet med studien är emellertid den skevhet som urvalsmetoden ger upphov till. Patienterna har rekryterats till studien genom att de besökt sjukvården. Sedan har de fått svara på en enkät om hur stora deras produktivitetsförluster varit den senaste veckan. Men sannolikt är orsaken till att patienterna uppsöker sjukvården just vid ett visst tillfälle, att besvären förvärrats och att patienterna den senaste tiden haft större problem än tidigare. Den vecka som de ska se tillbaka på när de fyller i enkäten är därmed sannolikt en vecka med större besvär – och därmed större produktivitetsförluster – än vanligt.

Det hade också varit värdefullt att få reda på hur läkemedelsbehandling kan minska produktivitetsförlusterna. I studien framgår det inte hur stor andel av patienterna som redan medicinerar mot GERD. Därmed kan vi inte få svar på frågan: Är det patienter som trots medicinering har stora produktivitetsförluster, eller är det främst obehandlade patienter?

Studien som refereras här uppvisar alltså allvarliga metodologiska brister. Och vår bedömning är att produktivitetsförlusterna överskattas.

Studien har heller inte genomgått sedvanlig vetenskaplig granskning (peer-review). Artikeln är publicerad i ett supplement till en tidskrift, där supplementet är resultatet av en konferens som AstraZeneca har finansierat.

Hur mycket bättre medicinsk effekt behövs för att esomeprazol ska vara kostnadseffektivt?

Företaget har kommit in med en modell, konstruerad av Persson och Hjelmgren på Institutet för hälsoekonomi i Lund, som beskriver esomeprazols kostnadseffektivitet gentemot övriga protonpumpshämmare. Modellen används här för att diskutera behandlingen av akut erosiv GERD.^{viii ix}

Modellen beaktar effekter på livskvalitet (enligt siffror i Kartman med flera [15]) och kostnadsbesparingar på grund av minskade produktionsförluster (enligt siffror i Wahlqvist m.fl. [54]). Kostnadsbesparingar på grund av färre behandlingsmisslyckanden tas däremot inte med.

Tabell 16 redovisar resultaten från modellen när esomeprazol jämförs med generiskt omeprazol för fyra veckors behandling av erosiv GERD.

^{viii} Företaget skriver att modellen kan användas för att analysera kostnadseffektiviteten av både erosiv och symtomatisk GERD. Men eftersom det vid symtomatisk GERD inte finns någon effektskillnad visad gentemot omeprazol kan det heller inte visas att esomeprazol är kostnadseffektivt gentemot omeprazol när priset är högre.

^{ix} Tidsperspektivet i modellen kan varieras, men de första fyra veckorna räknas alltid som akut behandling, dvs läkning. Vi använder modellen för att studera fyra veckors behandling, dvs bara akut behandling, eftersom vid underhållsbehandling av erosiv GERD är det osäkert om det finns någon effektskillnad – och skulle det finnas vet vi inte hur stor den är.

Tabell 16: Esomeprazol är kostnadseffektivt vid fyra procentenheters klinisk effektskillnad gentemot andra protonpumpshämmare, enligt AstraZeneca

Kostnadseffektiviteten av esomeprazol jämfört med generiskt omeprazol vid fyra veckors behandling.

Andel patienter med symtom			Inkrementell kostnad (Kr)*	Inkrementell effekt (QALY)**	Kostnad per QALY
Esomeprazol	Omeprazol				
5	9	Nyttovinst	38	0,0001	312 483
5	12	beräknad	-119	0,0002	Kostnadsbesp.
5	14	enligt	-223	0,0003	Kostnadsbesp.
5	16	St. gamble	-328	0,0003	Kostnadsbesp.
5	9	Nyttovinst	38	0,0004	96 148
5	12	beräknad	-119	0,0007	Kostnadsbesp.
5	14	enligt	-223	0,0009	Kostnadsbesp.
5	16	Rating Sc.	-328	0,0011	Kostnadsbesp.

* Ett positivt tal innebär högre kostnad med esomeprazol.

** Ett positivt tal innebär livskvalitetsvinst med esomeprazol.

Oavsett vilken metod för nyttoskattning man väljer att tro på, så ger modellen resultatet att esomeprazol 40 mg är kostnadseffektivt gentemot omeprazol 20 mg vid akut behandling av erosiv GERD.

Vi ifrågasätter vissa av de antaganden som gjorts i modellen, framförallt storleken på produktivetsförlusterna. Därför vill vi inte sätta för stor tilltro till de exakta siffrorna som modellen producerar. Trots detta, om esomeprazol kan öka antalet patienter med erosiv GERD som är symtomfria är det troligt att esomeprazol är kostnadseffektivt för vissa patienter vid akut behandling av erosiv GERD. Esomeprazol bör vara mer kostnadseffektivt för patienter med svåra symtom än med lätta, eftersom patienter med svåra symtom har större livskvalitets- och produktivetsförluster. Men också för att effektskillnaden mellan esomeprazol och omeprazol är störst för patienter med svårare symtom.

Esomeprazols kostnadseffektivitet: Slutsatser

Även om en viss osäkerhet kvarstår finner vi att det är visat med rimlig säkerhet att esomeprazol 40 mg är kostnadseffektivt i förhållande till omeprazol 20 mg vid akut behandling av erosiv GERD. Det finns också en antydning om att esomeprazol 20 mg är mer kliniskt effektivt än omeprazol 20 mg vid underhållsbehandling av erosiv GERD. Men om det också är kostnadseffektivt vid denna diagnos vet vi inte.

7. Kostnadseffektivitet och sortimentsbredd

- En pristolerans används, främst för att möjliggöra en sortimentsbredd.
- Behov av pristolerans finns när flera läkemedel inom ett terapiområde bedöms som medicinskt likvärdiga.
- Även med pristolerans kan ett läkemedel som är väsentligt bättre än övriga inom terapiområdet tillåtas ha ett pris över toleransnivån, om det kan visas att det är kostnadseffektivt till detta pris.
- Pristoleransen på detta område innebär att Lanzo, Pariet och Pantoloc får ha ett pris som överstiger priset på omeprazol med en krona och ändå ingå i förmånen.

7.1 Pristolerans

Sortimentsbredd

I gruppen protonpumpshämmare finns ett antal läkemedel som har lika god klinisk effekt för genomsnittspatienten men som varierar kraftigt i pris. En snäv tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen skulle innebära att Lanzo, Pantoloc och Pariet skulle förlora sin subvention till nuvarande priser. Måste då läkemedel med samma medicinska effekt kosta exakt lika mycket?

Nej, det finns goda skäl till att priserna får variera. Ett första skäl är att det inom många terapiområden finns ett behov av en sortimentsbredd. Människor kan svara olika på ett läkemedel, både med avseende på effekt och biverkningar. Dessutom, trots att läkemedel kan vara väldigt lika har de ofta vissa särskiljande egenskaper som kan vara av värde för en mindre grupp patienter.

Det främsta syftet vid medicinering med till exempel protonpumpshämmare är syrahämning. Men även om ett antal läkemedel bedöms ha lika god syrahämmande förmåga, så kan läkemedlen skilja sig åt vad gäller någon annan, sekundär egenskap som eventuellt kan vara av värde för vissa patienter. Sådana smärre kvalitetsskillnader är ofta svåra att mäta och göra en hälsoekonomisk kalkyl på. Vi kan därför inte förvänta oss att få in någon sådan dokumentation. Men genom att använda en pristolerans kan man ge utrymme för och uppmuntra sådana mindre kvalitetsskillnader.

Olika läkemedel kan också finnas tillgängliga i olika beredningsformer, styrkor och förpackningsstorlekar.

Sortimentsbredd är alltså värt att betala för. Men inte hur mycket som helst. Storleken på pristoleransen avspeglar det värde vi anser sortimentsbredd har inom ett visst terapiområde. Om bara ett läkemedel blir kvar i terapiområdet

efter en genomgång, innebär det att vi bedömt att ytterligare sortimentsbredd inte är värd sin kostnad.

Generisk konkurrens

Ett andra skäl till att använda en pristolerans, vid sidan om nyttan av en sortimentsbredd, är att vi vill behålla nuvarande system för prissättning av utbytbara läkemedel.^x Detta har visat sig ha en god effekt på den generiska konkurrensen och har inneburit lägre läkemedelspriser. Systemet för prissättning inom en utbytesgrupp kan emellertid inte behållas om vi tillämpar kostnadseffektivitetsprincipen alltför snävt.

En snäv tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen – utan pristolerans – inom det här aktuella terapiområdet skulle nämligen innebära att lansoprazol, rabeprazol och pantoprazol exkluderas ur förmånen om de har ett pris bara något högre än det billigaste omeprazol. Detta eftersom de alla fyra bedöms vara lika bra.

En konsekvens av detta är emellertid att vi då inte heller kan ha kvar de produkter som är utbytbara mot omeprazol i förmånen, om det har ett högre pris än det billigaste generiska omeprazol. Alla generiska omeprazol utom det billigaste skulle därmed uteslutas. De har nämligen per definition inte bättre medicinsk effekt än den billigaste omeprazolprodukten.

Att utesluta all generisk omeprazol utom det billigaste tror vi skulle medföra sämre konkurrens och högre priser på lång sikt. Genom att tillämpa en pristolerans kan flera generiska omeprazol vara kvar i förmånen. Men det innebär samtidigt att lansoprazol, rabeprazol och pantoprazol tillåts samma pristolerans.

7.2 Hur kommer pristoleransen att tillämpas?

Även med pristolerans kan ett läkemedel som är väsentligt bättre än övriga inom terapiområdet tillåtas ett pris över toleransnivån, om det kan visas att det är kostnadseffektivt till detta pris.

Pristoleransen kan variera mellan olika terapiområden

Behovet av sortimentsbredd varierar avsevärt mellan olika terapiområden, vilket gör att det finns anledning att låta storleken på pristoleransen variera mellan

^x Utbytbara läkemedel får idag ha ett pris som är lika med det dyraste läkemedlet i utbytesgruppen.

terapiområden. Det är dock inte möjligt att använda sig av någon bestämd formel eller beräkningsmetod för att bestämma hur stor toleransen ska vara inom de olika terapiområdena. Storleken bestäms efter en samlad bedömning utifrån

- 1) hur stor nytta är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom det aktuella terapiområdet,
- 2) hur viktiga skillnaderna är i sekundära egenskaper som läkemedlen uppvisar, samt
- 3) hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom utbytesgrupperna.

Beräkning av kostnadseffektivitet vid pristolerans

Pristoleransen innebär att vi accepterar priser som ligger över det pris som skulle innebära att läkemedlen är kostnadseffektiva för genomsnittspatienten. Att pristolerans tillämpas kommer emellertid också att påverka bedömningen av läkemedel som har bättre (eller sämre) effekt, eftersom principerna om likabehandling som styr hanteringen av subventionsärenden - liksom all annan offentlig verksamhet - kräver att samma pristolerans får gälla för dessa.

Utgångspunkten för konstruktionen av en pristolerans är terapiområde och inte läkemedelsklass. Alla läkemedel som behandlar en och samma sjukdom bedöms efter vilken klinisk effekt de har relativt de andra läkemedlen i terapigruppen, oavsett vilken klass av läkemedel de tillhör. Det innebär alltså att pristoleransen inte kommer att baseras på det mest kostnadseffektiva läkemedlet inom respektive klass, utan det mest kostnadseffektiva läkemedlet inom respektive terapiområde.

Vid kostnadseffektivitetsanalyser ska jämförelse även fortsättningsvis göras mot det mest kostnadseffektiva alternativet. Jämförelse ska alltså inte göras mot läkemedlet med den sämsta kostnadseffektiviteten – mot "taket" – i terapigruppen. Om det mest kostnadseffektiva alternativet är en generisk produkt ska jämförelse göras mot detta.

Översyn av pristolerans vid stora förändringar

Över tiden sker det förändringar inom ett terapiområde; priser kan sjunka och nya läkemedel kan introduceras. Då ändras förutsättningarna för vilka läkemedel som kan betraktas som kostnadseffektiva och som ska vara kvar i förmånen. Vid större förändringar inom ett genomgången terapiområde blir det därför nödvändigt att göra en ny översyn av terapiområdet.

Pristolerans används i samband med att vi gör en genomgång av terapiområdet.

7.3 En pristolerans för terapiområdet läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra

För det nu aktuella terapiområdet, läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra, bedöms behovet av sortimentsbredd vara litet i förhållande till andra terapiområden. Kliniska data visar att en absolut majoritet av patienterna svarar väl på alla protonpumpshämmare. Undantaget är de patienter som kan visa sig vara allergiska mot någon av substanserna.

Även när det gäller sekundära egenskaper är skillnaderna mellan de olika protonpumpshämmarna förhållandevis små. De skillnader som finns handlar till exempel om att en produkt finns att tillgå som en munsönderfallande tablett och om skillnader i interaktioner med andra läkemedel (som emellertid bedöms vara ett litet problem för alla protonpumpshämmare [53]). Detta är skillnader som inte bedöms vara avgörande för att patienten ska kunna få en effektiv behandling.

Det andra skälet, vid sidan om sortimentsbredd, till att använda en pristolerans är att stimulera priskonkurrens inom utbytesgrupper. Detta ska också beaktas när storleken på pristoleransen ska bestämmas. Kostnaden för den vanligaste dygnsdosen omeprazol, 20 mg, är i november 2005 cirka fyra kronor. Så gott som samtliga produkter i utbytesgruppen ligger i ett mycket snävt prisintervall kring denna nivå. De prissänkningar som gradvis skett inom utbytesgruppen har varit mindre än en krona.

Vi bedömer därmed att en krona, motsvarande cirka 25 procent, utgör tillräcklig pristolerans för detta terapiområde. En pristolerans på en krona skulle innebära att prissänkningar av denna storlek kan fortsätta utan att vi måste ingripa och exkludera några produkter, när någon produkt i utbytesgruppen sänks i pris – tillfälligt eller permanent.

8. H₂-blockerare och övriga läkemedel – klinisk effekt

- Det finns inga avgörande effektskillnader mellan de tre H₂-blockerarna cimetidin, ranitidin och famotidin.

I kapitel 4 redovisades klinisk effekt för grupper av läkemedel. I tidigare avsnitt har den kliniska effekten för enskilda protonpumpshämmare redovisats. Nedan ges en redovisning för enskilda H₂-blockerare och övriga läkemedel.

8.1 H₂-blockerare

- Liten skillnad i effekt mellan de tre H₂-blockerarna.
- Betydande prisvariation både mellan H₂-blockerarna och mellan produkterna.

Det finns inga avgörande effektskillnader mellan de tre H₂-blockerarna cimetidin, ranitidin och famotidin. Behandlingskostnaderna för de tre läkemedelssubstanserna skiljer sig däremot åt och inom varje substans är kostnaden beroende av vilken produkt man väljer. I stort varierar behandlingskostnaderna på följande sätt:

Cimetidin	6-10 kr, AUP, per dag
Ranitidin	1,50-10 kr, AUP, per dag
Famotidin	7,50-13 kr, AUP, per dag

Den stora variationen för ranitidin förklaras av ett stort antal konkurrerande produkter vilket lett till ett lågt pris för ranitidin i form av konventionella tabletter. Den övre gränsen för intervallet är kostnaden för originalprodukten i form av brustablett.

8.2 Misoprostol (Cytotec)

- Misoprostol är det enda läkemedlet för vilket primärprevention av allvarliga NSAID-relaterade sår är visad.
- Misoprostol ger för övriga indikationer inte lika goda behandlingsresultat som protonpumpshämmare och H₂-blockerare.

Misoprostol hämmar både den fortlöpande och den måltidsstimulerade utsöndringen av magsyra, men har även observerats ha en slemhinneskydd-

ande effekt. Denna har flera orsaker, bland annat ökas produktionen av skyddande slem i magsäcken och utsöndring av bikarbonat i tolvfingertarmen.

I SBU-rapporten redovisas resultat från studier med misoprostol som dels avser läkning av sår orsakade av NSAID, dels profylax av sådana. I en studie (OMNIUM) innefattande över 500 patienter jämförs misoprostol i dosen 200 mg x 4 med omeprazol i doserna 20 respektive 40 mg en gång dagligen [55].

Efter åtta veckor var sårhäkningen i såväl magsäck som tolvfingertarm högre med omeprazol, 87 respektive 93 procent vid dosen 20 mg en gång dagligen, än med misoprostol, 73 respektive 77 procent. Man fann emellertid att läkningen av erosioner, det vill säga ytliga sår, skedde effektivare med misoprostol. Vidare konstaterar man att en betydande andel patienter hade kvarstående sår efter åtta veckors behandling. Om man däremot avbröt behandlingen med NSAID var så gott som samtliga sår läkta inom åtta veckor.

Tre av de primärprofylaktiska studier (studier där den förebyggande behandlingen och behandlingen med NSAID inleds samtidigt) som SBU funnit är studier av misoprostol. I en studie jämförs misoprostol med placebo, i en med ranitidin och i en med sukralfat. I den studie där misoprostol jämförs med sukralfat tittade man i första hand på uppkomst av sår i magsäcken. Antalet patienter i studien var 253 stycken och man följde patienterna under tolv veckor. Vid slutet av uppföljningen var andelen patienter med sår 1,6 procent för misoprostol mot 16,0 procent för sukralfat.

I en stor studie med närmare 9 000 patienter och en uppföljningstid på 24 veckor där misoprostol jämfördes med placebo var andelen patienter med allvarliga komplikationer som blödning och perforation 40 procent lägre för de som behandlats med misoprostol. En svaghet med studien är den stora andelen patienter som exkluderats under studiens gång, 42 procent av patienterna med misoprostol och 36 procent av dem som fick placebo. De huvudsakliga orsakerna till avbrotten var mag-tarmbesvär och bristande följsamhet.

Resultat av sekundärprofylax (den förebyggande behandlingen som följer efter att patienten drabbats av och behandlats för ett sår) redovisas från den ovan nämnda OMNIUM-studien. Efter 24 veckor var andelen patienter utan sår 61 procent för omeprazol, 48 procent för misoprostol och 27 procent för placebo. Det bättre resultatet för omeprazol jämfört med misoprostol var resultatet av att omeprazol hade en bättre skyddande effekt mot sår i tolvfingertarmen.

Av OMNIUM-studien framgår att behandlingsresultaten, både vad gäller läkning och förebyggande av sår, är beroende av förekomsten av *H. pylori*. För patienter utan *H. pylori* är behandlingsresultaten för misoprostol och omeprazol likvärdiga, för patienter med *H. pylori* är behandlingsresultaten för omeprazol bättre än för misoprostol.

8.3 Alginsyra (Gaviscon)

- Alginsyra är dyrare än H₂-blockerare. Samtidigt finns det inget som tyder på att det är bättre.

Alginsyra har som godkänd indikation: Refluxesofagit och Symtomatisk behandling vid hiatusinsufficiens, sura uppstötningar och halsbränna.

De studier företaget redovisat är studier inriktade på den symtomlindrande effekten av alginsyra. Studierna visar således att alginsyra har en lindrande effekt på symptom i form av sura uppstötningar och halsbränna. Några studier avseende läkning och förebyggande behandling av erosiv GERD har inte redovisats, och inte heller några studier där alginsyra jämförs med protonpumpshämmare eller H₂-blockerare.

Behandlingskostnaden för alginsyra torde vara i storleksordningen fyra kronor (AIP) per dag, vilket kan jämföras med kostnaden för ranitidin, 2,40 kronor, och omeprazol strax under fyra kronor per dag.

8.4 Sukralfat (Andapsin)

- Likartad behandlingseffekt som ranitidin, men högre behandlingsekostnad.

Sukralfat har en lokal slemhinneskyddande effekt som, enligt produktresumén, uppstår dels genom en mekanisk bindning till slemhinnan, dels genom en stimulering av faktorer i slemhinnan som ökar dess resistens mot skadliga ämnen.

I de kliniska studier företaget redovisat jämförs sukralfat med cimetidin eller ranitidin. För läkning av sår i magsäck och tolvfingertarm och förebyggande av sår i tolvfingertarm visar studierna behandlingsresultat som för sukralfat är likvärdiga med resultaten för de två H₂-blockerarna. Behandlingskostnaderna för Andapsin, 6,70 kronor AIP per dag, är väsentligt högre än för ranitidin, 2,40 kronor AIP. Den är även högre än för generiskt omeprazol, varför Andapsin inte kan bedömas vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

8.5 Novaluzid

Novaluzid innehåller en kombination av aluminium och magnesiumföreningar och kännetecknas, enligt FASS, av en hög syrabindande förmåga.

Novaluzid har som godkänd indikation sår i magsäck och tolvfingertarm samt symtomatisk behandling vid epigastralgi (föråldrad term för besvär från maggropen) och halsbränna. Läkemedlet är receptfritt och är det enda syraneutraliserande medlet som ingår i läkemedelsförmånen.

AstraZeneca (företaget) har inte skickat in något underlag för Novaluzid till nämnden.

I behandlingen av sår i magsäck och tolvfingertarm är Novaluzid ett föråldrat läkemedel. Behandlingen av dessa sjukdomar sker i dag med andra effektivare medel, framför allt protonpumpshämmare. Användningen av Novaluzid är idag med allra största sannolikhet helt inriktad på behandlingen av symtomen halsbränna och sura uppstötningar där medlen har en snabbt insättande men kortvarig effekt.

Bilaga 1 – behandlingstkostnader PPI

Sjukdom	Läkemedel	Dosering	Styrka och förp.storlek	Kostnad AIP	Kostnad AUP	AIP index	AUP index
Erosiv GERD	Omeprazol	20 mg x 1 under 4 + ev 4 veckor	20 mg, 28 st	110,50	156,00	100	100
	Lanzo	30 mg x 1 under 4 + ev 4 veckor	30 mg, 28 st	252,00	301,50	228	193
	Pantoloc	40 mg x 1 ev 2 under 4 + ev 4 veckor	40 mg, 28 st	251,76	301,50	228	193
	Pariet	20 mg x 1 under 4 + ev 4 veckor	20 mg, 28 st	253,84	303,50	230	195
	Nexium	40 mg x 1 under 4 + ev 4 veckor	40 mg, 28 st	359,01	411,00	325	263
Långtids-behandling erosiv GERD	Omeprazol	20 mg x 1, hos vissa 10 mg x 1, vid svikt 40 mg x 1	20 mg, 100 st	3,70	4,14	100	100
	Lanzo	15 mg x 1, vid svikt 30 mg x 1	15 mg, 98 st	4,77	5,32	129	129
	Pantoloc	20 mg x 1, vid svikt 40 mg x 1	20 mg, 100 st	4,66	5,20	126	126
	Pariet	20 mg eller 10 mg x 1	20 mg, 56 st	9,07	10,05	245	243
	Nexium	20 mg x 1	20 mg, 100 st	10,32	10,98	279	266
Symtomatisk GERD - akut	Omeprazol	20 mg x 1, hos vissa 10 mg x 1 under 2 till max 4 veckor	20 mg, 28 st	110,50	156,00	100	100
	Lanzo	15-30 mg x 1 under 2 till max 4 veckor	15 mg, 2x14 (28) st	133,38	219,00	121	140
	Pantoloc	20 mg x 1 under 4 veckor + ev ytterligare 4 veckor	20 mg, 28 st	135,92	182,00	123	117
	Pariet	10 mg x 1 under max 4 veckor	10 mg, 28 st	147,82	194,50	134	125
	Nexium	20 mg x 1 under max 4 veckor	20 mg, 28 st	293,19	344,00	265	221
HP eradikering vid sår	Omeprazol	20 mg x 2 under 7 dagar	20 mg, 14 st	44,00	82,00	100	100
	Lanzo	30 mg x 2 under 7 dagar	30 mg, 14 st	122,22	168,00	278	205
	Pantoloc	40 mg x 2 under 7 dagar	40 mg, 14 st	125,83	171,50	286	209
	Pariet	20 mg x 2 under 7 dagar	20 mg, 14 st	126,99	173,00	289	211
	Nexium	20 mg x 2 under 7 dagar	20 mg, 14 st	148,28	194,50	337	237
Profylax NSAID-relaterade sår eller besvär	Omeprazol	20 mg x 1	20 mg, 100 st	3,70	4,14	100	100
	Lanzo	15 mg x 1, vid svikt 30 mg x 1	15 mg, 98 st	4,77	5,32	129	129
	Pantoloc	20 mg x 1	20 mg, 100 st	4,66	5,20	126	126
	Pariet						
	Nexium	20 mg x 1	20 mg, 100 st	10,32	10,98	279	266

Referenser

1. Ont i magen – Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi, Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, Rapport nr 150, Stockholm 2000
2. Canadian Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) Pharmaceutical management of peptic ulcer disease. Technology Report: Issue 3.1, June 1996
3. Canadian Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) Economic evaluation of alternative therapies in the long term management of peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. 1996
4. Canadian Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) Gastroduodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Technology Report: Issue 38, September 2003
5. Delaney B et al. The management of dyspepsia: a systematic review and health economic model; NHS R&D programme, Draft HTA report, Project 96/37/01.
6. Hellström P, Vitols S: The choice of Proton Pump Inhibitor: Does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004, 94, 106-111.
7. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):559-68. Review.
8. Groeneveld PW, Lieu TA, Fendrick AM, Hurley LB, Ackerson LM, Levin TR, Allison JE. Quality of life measurement clarifies the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer disease and uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):338-47.

9. Unge P, Jonsson B, Stalhammar NO. The cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 1995 Nov;8(5):410-27.
10. Fries J. Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:3-8.
11. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2105-10.
12. Ko CW, Deyo RA. Cost-effectiveness of strategies for primary prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced peptic ulcer disease. *J Gen Intern Med*. 2000 Jun;15(6):400-10.
13. Havelund T, Lind T, Wiklund I et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J of Gastroenterology*. 1999; 94:1782-9.
14. Heudebert GR, Centor RM, Klapow JC, Marks R, Johnson L, Wilcox CM. What is heartburn worth? A cost-utility analysis of management strategies. *J Gen Intern Med*. 2000; 15: 175-82.
15. Kartman B, Gatz G, Johannesson M. Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: A study in Germany and Sweden. *Medical Decision Making*. 2004, 24, 40-52.
16. Vakil N, Ryden-Bergsten T, Bergenheim K. Patient-centred endpoints in economic evaluations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1469-80.
17. Sonnenberg A, Delco F, El-Serag HB. Empirical therapy versus diagnostic tests in gastroesophageal reflux disease: a medical decision analysis. *Dig Dis Sci*. 1998 May;43(5):1001-8.

18. Heudebert GR, Centor RM, Klapow JC, Marks R, Johnson L, Wilcox CM. What is heartburn worth? A cost-utility analysis of management strategies. *J Gen Intern Med.* 2000 Mar;15(3):175-82.
19. Petite J-P, Slama J-L, Licht H et al Comparison of lansoprazol (30 mg) and omeprazol (20 mg) in the treatment of duodenal ulcer *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1993;17:334-340
20. Ekström P, Carling L, Unge P et al Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. A double blind, randomized, comparative study *Scand J Gastroenterol* 1995;30:210-215
21. Hatelbakk JG, Berstad A, Carling L et al Lanzoprazole versus omeprazol in short-term treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:224-228
22. Mee AS, Rowley JL et al. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:757-763
23. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ et al. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: result of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3089-3098
24. Bardham KD. Low dose lansoprazole is significantly superior to omeprazole in the prevention of relapse in patients with mild to moderate reflux oesophagitis. Abstract. *Gut* 1999; Suppl 1:113
25. Witzel L, Gütz H, Hüttemann W et al Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:19-24
26. Beker J, Porro G B, Bigard M-A et al Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer *Eur J Gastroenterology and Hepatology* 1995; 7: 407-410

27. Dammann H-G, Fölsch U, Hahn E et al Eradication of H- pylori with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between two regiments of different duration *Helicobacter* 2000; 5: 41-51
28. Bardhan K D, Dillon J, Axon A T R, Tripple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a comparison of pantoprazole once versus twice daily *Alimen Pharmacol Ther* 2000;14:59-67
29. Körner T, Schütze K, van Leeendert R J M et al Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis *Digestion* 2003; 67: 1-8
30. Lauritsen K, Jaup B, Carling L et al Efficacy of pantoprazole compared with omeprazole in prevention of relapse of reflux esophagitis: double-blind, randomized multicenter trial *Gastroenterology* 2000; 118: suppl 2 (abs)
31. Data on file – studie 306 (NRRN)
32. Data on file – studie 305 (NRRL)
33. Data on file – studie 603
34. Carswell C, Goa K *Drugs* 2001; 61(15):2327-2356
35. Dekkers CPM, Beker JA, Thjodleifsson B et al. Double-blind placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Jan; 13:49-57
36. Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterology* 2000 Dec; 35:1245-50
37. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekker C et al. Rabeprazol versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative

- gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial *Dig Dis* 2000 May;45(5):843-853
38. Tullasay Z, Kryzewski A et al. One week of treatment with esomeprazole-based tripple therapy eradicates *H. pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1457-1465
 39. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;14:1249-1258
 40. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:656-65
 41. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:575-83.
 42. Labentz J et al. A comparison of esomeprazole 40 mg once daily and pantoprazole once daily for the healing of reflux esophagitis. *Gut* 2003;52(Suppl VI):A241 (abstract)
 43. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):27-34. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2001 Mar;96(3):942.
 44. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy

and safety.

Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jul;15(7):927-35.

45. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:333-41
46. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K et al. The role of acid suppression in patients with endoscope-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:413-421.
47. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):347-54.
48. Talley NJ, Venables TL, Green JR et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Aug;14(8):857-63
49. Agreus L, Carling L, Jansson-Lau E. Nexium vid behov – effektiv behandling till lägre kostnad. Hygiea 2002;11(1): 167-168 (abstract)
50. Howden CW, Ballard ED, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis. Clin Drug Invest 2002;22(2):99-109
51. Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:587-594

52. McCarty D, Mclaughlin T, Griffis D, Yazdani C Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cythochrome P450. *Am J Ther* 2003; 10:330-340
53. Labenz J, Petersen K U, Rösch W, Koelz HR. A summary of food and drug administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1015-1019
54. Wahlqvist et al. Symptoms of gastro esophageal reflux disease, perceived productivity, and health related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001;96(suppl):S57-S61.
55. Hawkey CJ et al *N Engl J Med* 1998;338:727-734

Magsyra

Denna rapport redovisar den andra gruppen som granskats i genomgången av läkemedelssortimentet, nämligen läkemedel som används vid behandling av sjukdomar orsakade av magsyra. När vi fick nya regler för subvention av läkemedel i oktober 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. De läkemedel som var subventionerade i det gamla systemet fick därför tillsvidare behålla sin subvention. LFN gör nu en genomgång av cirka 2 000 läkemedel för att se om de ska vara subventionerade även i framtiden.

Syftet med vårt arbete är att få ut så mycket hälsa som möjligt för varje skattekrona som går till läkemedel. I granskningen av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra har LFN bland annat beslutat att kopior av Losec ska subventioneras även i framtiden. Samtidigt förlorar flera likvärdiga men dyrare läkemedel sin subvention. Detta innebär att patienterna får en lika god behandlingseffekt till en kostnad som är cirka 175 miljoner kronor lägre. Det frigör resurser i hälso- och sjukvården, så att vi kan få råd med att använda nya innovativa behandlingsmetoder.

