



## SÖKANDE

Merck Sharp & Dohme AB  
Box 7125  
192 07 Sollentuna

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Januvia ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående villkor från och med den 6 juni 2007 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Januvia	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 28 tabletter	076024	396,85	452,00
Januvia	Filmdragerad tablett	100 mg	Blisters, 98 tabletter	076033	1 388,99	1 464,00
Januvia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blisters, 28 tabletter	076006	396,85	452,00
Januvia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blisters, 98 tabletter	076043	1 388,99	1 464,00
Januvia	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 28 tabletter	076015	396,85	452,00
Januvia	Filmdragerad tablett	50 mg	Blisters, 98 tabletter	076052	1 388,99	1 464,00

**Villkor**

Företaget ska senast den 1 juli 2010 inkomma med underlag

1. som belyser andelen patienter med hypoglykemier eller antal hypoglykemier per år – nivå jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar
2. som belyser tid till insulinbehandling (fördröjning) jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar
3. som redovisar QALY-vikter baserade på svenska förhållanden.

**ANSÖKAN**

Merck Sharp & Dohme AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)
Januvia	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 28 tabletter	076024	396,85
Januvia	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 98 tabletter	076033	1 388,99
Januvia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 28 tabletter	076006	396,85
Januvia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 98 tabletter	076043	1 388,99
Januvia	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 28 tabletter	076015	396,85
Januvia	Filmdragerad tablett	50 mg	Blister, 98 tabletter	076052	1 388,99

**UTREDNING I ÄRENDET**

Januvia är ett läkemedel som används vid behandling av åldersdiabetes (diabetes mellitus typ 2). Vid diabetes typ 2 är kostbehandling och motion centralt för att hålla nere blodsockret. Om detta inte räcker kan läkemedel ordinerars. Vanliga läkemedel är tabletter som ökar frisättningen eller känsligheten för insulin. Efter en tid behöver många patienter tillägg av ytterligare läkemedel för att uppnå tillfredsställande blodsockerkontroll. Med tiden krävs ofta insulinbehandling även vid diabetes typ 2 eftersom tablettbehandling blir otillräcklig på grund av sviktande insulinproduktion.

Januvia har godkänts i kombination med metformin för att förbättra blodsockerkontrollen hos patienter med diabetes typ 2. Januvia kan ges i de fall då diet och motion tillsammans med metformin inte ger tillfredsställande blodsockerkontroll. Januvia har även godkänts i kombination med en PPAR $\gamma$ -agonist (glitazon, tiazolidindion) då diet och motion tillsammans med PPAR $\gamma$ -agonist inte ger tillfredsställande blodsockerkontroll, detta gäller för patienter med diabetes typ 2 för vilka en PPAR $\gamma$ -agonist är lämplig.

Januvia innehåller det aktiva ämnet sitagliptin och ingår i en ny grupp läkemedel (dipeptidylpeptidas-4-hämmare, DPP-4-hämmare). Januvia verkar genom att blockera nedbrytningen av inkretinhormoner i kroppen. Inkretiner, såsom glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk peptid (GIP), frigörs från tarmen under hela dygnet och nivåerna ökar som svar på måltid. Genom att sitagliptin ger en högre halt av inkretinhormoner i blodet stimuleras betacellerna i bukspottkörteln till att producera mer

insulin när blodsockernivån är hög. Sitagliptin verkar inte när blodsockernivån är låg. Sitagliptin minskar också den mängd socker som produceras av levern genom att höja insulinnivån och sänka nivån av hormonet glukagon. Tillsammans sänker dessa processer blodsockernivån och bidrar till att hålla diabetes typ 2 under kontroll.

Den blodsockersänkande effekten har bland annat undersökts i fem fas III-studier som varat 18–52 veckor. Tillägg av 100 mg sitagliptin till metformin respektive pioglitazon (en glitazon) sänkte HbA1c (genomsnittligt glukosvärde över en längre tid) med 0,65–0,70 % jämfört med placebo. I dessa studier orsakade sitagliptin inte någon viktuppgång. Sitagliptin hade heller ingen påverkan på blodfetter.

I fas III-studierna sammantaget rapporterades hypoglykemi (lågt blodsocker) hos 1,2 % av patienterna som behandlades med sitagliptin och hos 0,9 % av patienterna som behandlades med placebo. I en jämförande studie mellan sitagliptin/metformin och glipizid (ett sulfonylurea preparat, SU)/metformin var effekten likvärdig jämfört med glipizid vad gäller sänkning av HbA1c. Det var dock fler patienter i sitagliptingruppen (15 %) än i glipizidgruppen (10 %) som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i gruppen som fick sitagliptin (4,9 %) jämfört med den grupp som fick glipizid (32,0 %).

Företaget framhåller att GLP-1 i cellkulturer och djurförsök kunnat förbättra betacellernas funktion, hämma celldöden av betacellerna samt även stimulera nybildningen av betaceller. Behandling som ökar nivåerna av GLP-1, såsom DPP-4 hämmare, skulle därför kunna antas bromsa sjukdomsutvecklingen och förskjuta tiden till insulinkrävande behandling.

Företaget har skickat in en omfattande hälsoekonomisk analys där behandling med Januvia som tillägg till metformin jämförs med metformin i kombination med antingen SU eller rosiglitazon (en glitazon), som utgör alternativ till behandling med Januvia, i ett livstidsperspektiv. Man använder svenska kostnader och ett samhällsekonomiskt perspektiv. Kostnaden för SU antas vara ca 1,50 kronor per dag, Januvia ca 15 kronor per dag och rosiglitazon ca 14 kr per dag.

Effekten på HbA1c antas vara samma för Januvia och rosiglitazon medan den antas vara mer varaktig för Januvia än för SU. Januvia antas leda till en viktnedgång på 1,4 kg medan SU och rosiglitazon antas leda till viktökning med 1,07 respektive 4,8 kg under det första året. Efter 5 år antas viktskillnaderna vara borta. Under dessa år påverkar viktskillnaden dock sannolikheten för framtida negativa hälsohändelser. Vidare antas patienterna få färre hypoglykemier med Januvia än med SU, 6 procent respektive 36 procent.

Jämförelsen med SU visar i grundscenariot en förväntad genomsnittlig diskonterad kostnad över en livstid på ca 277 500 kr för Januvia jämfört med 272 000 kr för SU. Tillsammans med ett genomsnittligt förväntat antal QALY (kvalitetsjusterade levnadsår) på 8,905 och 8,869 för Januvia respektive SU ger det en kostnad per QALY på ca 150 000 kronor för Januvia.

Jämförelsen med rosiglitazon visar en förväntad genomsnittlig diskonterad kostnad över en livstid som är marginellt lägre, ca 279 000 kr för Januvia jämfört med 280 000 kr för rosiglitazon. Tillsammans med genomsnittligt förväntade antal QALY som är något lite större, 9,096 och 9,069 för Januvia respektive rosiglitazon, ger det resultatet att Januvia är ett fördelaktigare alternativ jämfört med rosiglitazon (det vill säga har både bättre effekt och lägre kostnader).

Företaget har gjort några känslighetsanalyser. Om effekten över tid antas vara samma för Januvia och SU blir kostnaden per QALY 350 000 kronor för Januvia. I grundanalysen antas, som nämnts, andelen patienter som upplever hypoglykemier vara 6 procent för Januvia och 36 procent för SU. Om man fortsatt antar att relationen hypoglykemier är 1:6 för Januvia och SU, men att den absoluta nivån är 1 procent för Januvia och 6 procent för SU så blir SU ett både billigare och mer effektivt (dominant) alternativ än Januvia (om effekten på HbA1c antas vara samma).

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Januvia ska ingå i läkemedelsförmåner för en begränsad tid. Gruppen har anfört:

Januvia är ett läkemedel verksamt enligt en ny princip mot diabetes typ 2, en prioriterad sjukdom. De hittills presenterade resultaten verkar lovande och för den begränsade andelen av typ2-diabetiker som företaget förutser kommer att använda läkemedlet, tycks användningen kostnadseffektiv. Det ska dock poängteras att produkten ännu endast visat jämförbar effekt jämfört med existerande behandling.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp ser en risk i att förhoppningar och indikationer om goda läkemedelseffekter extrapoleras till en användning som överstiger den kostnadseffektiva användningen. Med beredningsform som tablett och med, ännu inte bevisade, fördelar ökar naturligtvis riskerna för en omotiverad användning som inte motsvaras av indikationer och beräkningar.

Eftersom läkemedlet verkar via en helt ny princip och dess verkliga användning i klinisk vardag är svår att förutsäga, är det rimligt att tidsbegränsa godkännandet för att kunna ta ny ställning när ytterligare erfarenhet och vetenskapliga data finns tillgängliga.

Med hjälp av registersökningar bör bli följande frågeställningar belysas:

- Andel patienter som får Januvia efter initial metforminbehandling.
- Andel patienter som får Januvia tillsammans med metformin

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmåner och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förut-sättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Januvia är det första godkända läkemedlet i en ny grupp läkemedel mot diabetes typ 2, DPP-4 hämmare. Den blodsockersänkande effekten förefaller vara jämförbar med alternativa läkemedelsbehandlingar. Januvia verkar även ha en gynnsam biverkningsprofil utan viktuppgång och låg frekvens hypoglykemier. Januvia kan således förmodas ha fördelar i jämförelse med nuvarande behandlingsalternativ. Långtidsdata vad gäller effekt och säkerhet är dock begränsade.

Målet för behandling av diabetes typ 2 är att hålla nere blodsockernivån utan att patienten drabbas av hypoglykemi (för lågt blodsocker). En effekt av alternativa behandlingar är viktuppgång. Eftersom företaget inte har visat att effekten på HbA1c med Januvia är bättre än med SU, bör den hälsoekonomiska analysen utgå från antagandet att den årliga ökningen av HbA1c är samma för Januvia som för SU. Avgörande för kostnaden per QALY blir då framförallt hur stor andel av patienterna som upplever någon hypoglykemikänning med SU i förhållande till Januvia.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att behandling med Januvia med tillräcklig grad av säkerhet är kostnadseffektivt i jämförelse med rosiglitazon. För de patienter som besväras av hypoglykemier vid behandling med SU framstår behandling med Januvia också med ganska stor säkerhet som kostnadseffektiv. Vid en genomsnittlig jämförelse med SU är kostnadseffektiviteten dock mycket osäker, och beror starkt på förekomsten av hypoglykemier. Det finns också en betydande osäkerhet angående effekt och säkerhet på lång sikt.

Vid en sammantagen bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att Januvia uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att tillsvidare få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset men med vissa villkor. Ansökan ska därför bifallas.

Januvia är mest kostnadseffektivt för de patienter som besväras av hypoglykemier. Eftersom långtidsdata när det gäller hypoglykemier är begränsade vill Läkemedelsförmånsnämnden se underlag som belyser att Januvia verkligen leder till färre hypoglykemier än behandling med alternativen. Företaget hävdar i den hälsoekonomiska analysen att Januvia fördröjer tiden till insättning av insulinbehandling eftersom Januvia spar betacellernas funktion. Läkemedelsförmånsnämnden vill också se underlag som belyser tiden till insättning av insulinbehandling för Januvia jämfört med alternativen. Vidare bör företaget redovisa QALY-

vikter baserade på svenska förhållanden. På grund av det anförda bör företaget som ett särskilt villkor åläggas att om tre år ge in det kompletterande underlag som har beskrivits här.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Malin André (skiljaktig), professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge (skiljaktig), överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit farmaceuten Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit Joakim Ramsberg och Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Fredrika Rydén

Malin André och Ellen Vinge var skiljaktiga och ville avslå ansökan. Ellen Vinge anförde, med instämmande av Malin André, följande som skäl för detta.

Jag ställer mig tveksam till om att kostnaderna för användning av Januvia framstår som rimliga ur samhällsekonomisk synpunkt. Den hälsoekonomiska kalkylen i företagens ansökan vilar tungt på resultaten från studien av Nauck och medarbetare (2007). De jämförde effekten av Januvia (sitagliptin) med effekten av glipizid, som tillägg till metformin, vilket är en adekvat jämförelse ur svenska förhållanden. Det var fler patienter som avbröt behandlingen med sitagliptin på grund av otillräcklig effekt, men hos de patienter som fullföljde studien var effekten på HbA1c inte signifikant sämre än med glipizid. Det var ungefär lika många i båda behandlingsgrupperna som avbröt behandlingen på grund av kliniska eller laboratoriemässiga biverkningar.

Däremot var andelen patienter som rapporterade hypoglykemi betydligt högre med glipizid (32%) och än med sitagliptin (5%). Båda dessa siffror är betydligt högre än vad som anges i produktresuméerna för de respektive läkemedlen (<1% för Mindiab (glipizid) och <1% för Januvia (sitagliptin)). Antalet patienter som fick minst en hypoglykemiepisod som krävde assistans av en annan, icke-sjukvårdskunnig, person var 1 (0,2%) i sitagliptin-gruppen och 8

(1,4%) i glipizid-gruppen. Antalet patienter som krävde medicinsk assistans var 1 (0,2%) i sitagliptin-gruppen och 7 (1,2%) i glipizid-gruppen

I en liknande studie där glipizid jämfördes med repaglinid som monoterapi angavs andelen patienter med "minor hypoglycaemic events" under glipizidbehandling till 19%, men i studien registrerades inga svårare hypoglykemiepisoder som krävde assistans av annan person (Madsbad och medarbetare 2001). I en 6-års-uppföljning av UKPDS-studien anges den årliga andelen patienter med minst en hypoglykemiepisod av sulfonureider, oavsett svårighetsgrad, till 7,9 (95% konfidensintervall 5,1 till 11,9), och andelen med svårare hypoglykemier (grad 2-4) anges till 1,2 (0,4 till 3,4) (Wright och medarbetare, 2006).

De höga frekvenssiffrorna för hypoglykemi i Naucks studie tycks beror på att den metod som användes för registrering är mycket känslig. Den fångar upp de ytterst lindriga episoder som normalt inte fångas i kliniska studier, och som inte kräver assistans av annan person eller av sjukvården. En del av hypoglykemiepisoderna tycks inte ens av forskarna själva ha bedömts som relaterade till behandlingen.

Frågan är vad som skall ligga till grund för den hälsoekonomiska beräkningen när det gäller kostnaderna för hypoglykemiepisoder. Företagets känslighetsanalyser talar för att siffran för antalet hypoglykemiepisoder har mycket stor betydelse för den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Om lägre frekvenssiffror används i modellen blir glipizid överlägset Januvia när det gäller kostnadseffektivitet.

Vidare förefaller den genomsnittliga kostnad som används i modellen för en hypoglykemiepisod vara hög, om majoriteten av hypoglykemiepisoder är av grad 1. Om kostnaden för en hypoglykemiepisod huvudsakligen baseras på sådana tillfällen som kräver assistans av tredje man eller av sjukvården, så bör endast dessa episoder räknas in i modellen.

Eftersom jag inte känner mig övertygad om att Januvia med föreslaget pris är kostnadseffektivt, så anser jag att Januvia tills vidare inte skall ingå i läkemedelsförmånerna.

#### Referenser:

1. Nauck MA et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9:194-205.
2. Madsbad S, et al. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabetic Medicine* 2001;18:395-401.
3. Wright AD, et al. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *Journal of Diabetes and its Complications* 2006;20:395-401.