

SÖKANDE

NOVARTIS SVERIGE AB

Box 1150

183 11 Täby

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2008-09-09 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
GALVUS	Tablett	50 mg	Blister, 60 tabletter	108551	408,17	463,50
GALVUS	Tablett	50 mg	Blister, 90 tabletter	108562	612,26	671,50
GALVUS	Tablett	50 mg	Blister, 30 tabletter	108540	204,09	254,00

Villkor

Företaget ska senast den 1 juli 2011 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.
4. som belyser det genomsnittliga antalet extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester.

ANSÖKAN

NOVARTIS SVERIGE AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
GALVUS	Tablett	50 mg	Blistert, 60 tabletter	108551	408,17
GALVUS	Tablett	50 mg	Blistert, 90 tabletter	108562	612,26
GALVUS	Tablett	50 mg	Blistert, 30 tabletter	108540	204,09

UTREDNING I ÄRENDET

Galvus 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 ordinerats. 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.

Galvus (vildagliptin) är en DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare). Galvus har godkänts i kombination med metformin, sulfonureider (SU) eller glitazoner för att förbättra blodsockerkontrollen hos patienter med diabetes typ 2. Sedan tidigare ingår DPP-4-hämmaren, Januvia (sitagliptin) i läkemedelsförmånen.

Galvus ges som tillägg till SU, metformin eller glitazonbehandling upphov till kliniskt relevanta minskningar av HbA1c (minskningen var 0,51 – 0,97 % i medeltal när 50 mg gavs 2 gånger dagligen).

Det finns för närvarande ingen direkt jämförelse mellan Galvus och Januvia. Företaget har inkommit med en jämförelse mellan två studier där Galvus respektive Januvia gavs som tillägg till metforminbehandling. Gemensamt för dessa studier är att förändringen i HbA1c jämförs med fortsatt monoterapi efter 24 veckor. I samtliga fall uppnåddes en signifikant minskning av HbA1c efter kombinationsbehandling jämfört med fortsatt monoterapi. Numeriskt var förändringen större för Galvus, i kombination med metformin, jämfört med förändringen för Januvia, i kombination med metformin, (-1,1% respektive -0,7% i jämförelse mot placebogrupperna). Kombinerades Galvus med pioglitazon var förändringen i HbA1c densamma som för kombinationen Januvia och pioglitazon (-0,7% i båda fallen i jämförelse mot placebogrupperna). Doseringen var 100 mg per dag för både Galvus och Januvia.

Företaget har skickat in en prisjämförelse där Galvus i kombination med antingen metformin eller i kombination med en glitazon jämförs med priset för Januvia i samma kombinationsbehandlingar. Med det ansökta priserna blir kostnaden för behandling med Galvus enligt företaget inte dyrare än kostnaden för behandling med Januvia. Dygnskostnaden för Galvus i kombination med SU blir lägre än ovanstående kombinationsalternativ.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Galvus ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Galvus verkar i nuläget vara ett intressant läkemedel inom en grupp där vi nu fått flera konkurrenter. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp hade hoppats på en viss konkurrens mellan produkterna men den har tyvärr uteblivit.

I väntan på data som visar morbiditet och mortalitet hos de patienter som använder läkemedlet tycker Landstingens läkemedelsförmånsgrupp att läkemedlet ändå bör finnas inom läkemedelsförmånerna bakom den första linjens terapi vid diabetes typ 2.

Vid en kommande produktgenomgång får pristolerens och värde appliceras på detta läkemedel.

TLV har haft överläggningar med Novartis Sverige AB.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

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

TLV gör följande bedömning.

Det mest relevanta behandlingsalternativet till Galvus är Januvia. Båda är relativt nya läkemedel. Det saknas därför direkt jämförande studier mellan de båda produkterna. En indirekt jämförelse tyder på att effekten av Galvus är likvärdig med Januvia. Även Läkemedelsverket gör den bedömningen. Det pris som företaget begär för Galvus överstiger inte priset för Januvia och i vissa behandlingskombinationer är kostnaden för behandlingen med Galvus lägre än med Januvia.

Vid en sammantagen bedömning anser TLV att Galvus uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att tillsvidare få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför bifallas.

Ett beslut om subvention av Galvus bör dock förenas med samma villkor som beslutet för Januvia.

Till detta kommer att enstaka fall av leverfunktionsnedsättning har rapporterats enligt Läkemedelsverkets monografi över Galvus. Leverfunktionstester krävs därför regelbundet under pågående behandling. Företaget bör därför också åläggas att komma in med ett underlag som belyser det genomsnittliga antalet extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester.

Galvus kommer att ingå i den nu pågående genomgången av läkemedel mot diabetes.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, 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, vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit Björn Södergård. I handläggningen har även deltagit chefsjurist Anna Märta Stenberg, Joakim Ramsberg och Mikael Moutakis.

Axel Edling

Björn Södergård

Ellen Vinge och Malin André var skiljaktiga och ville avslå ansökan. De anförde följande som skäl för detta.

Företaget har inte inkommit med någon regelrätt hälsoekonomisk värdering av Galvus med beräkning av kostnad per QALY utifrån egna data. I stället görs en indirekt jämförelse med redan godkända Januvia, med motiveringen att verkningsmekanismen för de ingående substanserna vildagliptin respektive sitagliptin är densamma, och de kliniska effekterna i allt väsentligt tycks vara jämförbara.

Vi anser att kostnadseffektiviteten för Galvus starkt kan ifrågasättas på samma grund som när det gäller Januvia. För Januvia visade känslighetsanalyser att kostnaden per QALY i hög grad drivs av vilka siffror som används för frekvensen av hypoglykemier i den hälsoekonomiska

beräkningsmodellen. De siffror som användes i modellen hämtades från en enda klinisk studie där sitagliptin jämfördes med sulfonylureapreparatet glipizid som tillägg till metformin (1). I den studien tillämpades ovanligt generösa gränser för diagnosen hypoglykemi. Det innebar att man fångade upp en hel del episoder av lindrig hypoglykemi, som inte krävde assistans av annan person eller av sjukvården. Det resulterade i en ovanligt hög frekvens av ”hypoglykemiepisoder” för såväl glipizid (32%) som för sitagliptin (5%), vilket kan jämföras med värdet 0,1-1% (mindre vanlig) som anges i produktresumén för Januvia i kombination med metformin, och 1% som anges i produktresumén för Galvus som tillägg till metformin. Om sådana lindrigare episoder i den hälsoekonomiska modellen ges samma kostnad som för medelsvåra eller allvarliga episoder av hypoglykemi, får man en kraftig överskattning av preparatens kostnadseffektivitet. Känslighetsanalyser visade att om beräkningarna hade utgått från hypoglykemifrekvensen i andra studier, så hade glipizid varit överlägset sitagliptin (Januvia). Sannolikt skulle man resultatet blivit detsamma vid en jämförelse mellan glipizid och vildagliptin (Galvus).

Dessvärre finns det ingen enhetlig definition av begreppet hypoglykemi i kliniska läkemedelsstudier, vilket innebär att kriterierna varierar ganska avsevärt från en studie till en annan. Det finns liknande problem vid diagnosättning av hypoglykemi enligt ICD, vilket har betydelse vid epidemiologiska studier av diabetesbehandling via sjukvårdens journaler eller kvalitetsregister (2).

Vi menar att kostnadseffektiviteten för Galvus är betydligt överskattad, och att Galvus inte ska ingå i läkemedelsförmånen.

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. Ginde AA et al. Validation of ICD-9-CM coding algorithm for improved identification of hypoglycemia visits. *BMC Endocrine Disorders* 2008;8:4 (<http://www.biocentral.com/1472-6823/8/4/prepub>).