

**Datum**  
2012-10-25**Vår beteckning**  
2066/2010**FÖRETAG**Merck Sharp & Dohme AB  
Box 7125  
192 07 Sollentuna**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Merck Sharp &amp; Dohme AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Januvia (dnr 424/2007).

TLV bedömer att Januvias subventionsstatus bör omprövas. Detta gäller även övriga läkemedel inom samma klass.

## UTREDNING I ÄRENDET

### Bakgrund till uppföljningen

Januvia (sitagliptin) inkluderades i läkemedelsförmånerna i mitten av 2007 med generell subvention. Läkemedlets godkända indikation var vid ansökningstillfället endast tilläggsbehandling till metformin. I det hälsoekonomiska underlaget beräknades därför Januvias kostnadseffektivitet i jämförelse med sulfonureider (SU) och rosiglitazon. Januvia framstod som tydligt kostnadseffektiv (dominant) jämfört med rosiglitazon och jämfört med SU beräknades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 150 000 kronor. En av skillnaderna mellan Januvia och SU som det hälsoekonomiska underlaget baserades på är risken för hypoglykemier under pågående behandling. I den hälsoekonomiska modellen gjordes ett antal antaganden för hur risker och kostnader för hypoglykemier beräknades som ifrågasattas av nämnden för läkemedelsförmåner. Subventionen av Januvia villkorades därför med att företaget senast den 1 juli 2010 skulle inkomma med ett uppföljningsunderlag för produkten.

Underlaget skulle inkludera följande information:

- Andelen patienter med hypoglykemier eller antal hypoglykemier per år – nivån jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar
- Tid till insulinbehandling (fördröjning) jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar
- Livskvalitet vid behandling baserat på svenska förhållanden

Efter subventionsbeslutet för Januvia (där två ledamöter var skiljaktiga) ingick Januvia i den omprövning TLV gjorde av läkemedel vid diabetes år 2010. Utfallet i omprövningen var för Januvia att subventionen begränsades till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

### Företagets rapport

Företaget inkom vid utsatt tid med ett underlag. Underlaget kan delas upp i tre delar baserat på uppföljningsvillkoret.

#### Andelen patienter med hypoglykemier per år jämfört med andra läkemedelsbehandlingar

Företaget har genomfört en systematisk litteratursökning efter kliniska studier där hypoglykemifrekvens rapporteras för SU i kombination med metformin eller sitagliptin i kombination med metformin.

En sökning i PubMed i november 2011 genererade 1379 träffar. Efter att exklusionskriterierna tillämpats kvarstod 61. Dessa tabellerades.

Tre studier där SU jämfördes direkt med sitagliptin identifierades. 16 studier där sitagliptin eller SU jämfördes med metformin identifierades.

Från företagets litteraturstudie framgår att andelen patienter som får hypoglykemi i genomsnitt var cirka 20 procent för SU i kombination med metformin och knappt 4 procent för sitagliptin/metformin. Andelen patienter som upplevde hypoglykemi anges ha en stor spridning mellan studierna. För SU mellan 0-73 procent och för sitagliptin 0-8 procent. Det kan enligt företaget förmodligen förklaras med olika definitioner, studielängd och studiedesign.

#### Tid till insulinbehandling jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar

Företaget anger att definitiva vetenskapliga bevis för att sitagliptin påverkar tid till start av insulinbehandling inte kan ges i dagsläget. Utmaningarna för att ta fram sådana data anges vara båda av klinisk och forskningsmetodologisk natur.

#### Livskvalitetsmått vid hypoglykemi med olika svårighetsgrad

Företaget har låtit göra en tvärsnittsstudie i Sverige för att undersöka påverkan av hypoglykemier på livskvalitet i samband med tablettbehandling vid diabetes.

Studien inkluderade patienter med typ 2 diabetes som behandlades med metformin och SU. Livskvaliteten mättes genom att patienterna själva fyllde i frågeformuläret EQ-5D samt ett formulär om rädslor för hypoglykemier (HFS-II). Graden av besvär med hypoglykemier delades in i inga, milda, måttliga, svåra samt väldigt svåra symptom och besvärsggraden mättes via formulär.

Antalet patienter som rapporterade ett EQ-5D VAS värde var 437 och medelåldern 69 år. Antalet (andel) i de ovan beskrivna besvärsggrupperna var följande 226 (51,7 %), 123 (28,1 %), 75 (17,2 %), 8 (1,8 %) och 5 (1,1 %).

I studien analyserades skillnader genom att aggregera kategorierna inga och milda symtom och jämföra dessa mot övriga besvärsggrupper. För gruppen inga/milda besvär uppgick den viktjusterade EQ-5D summan till 0,88 (sa: 0,18) och VAS-värdet till 0,76 (0,16). Motsvarande värden för den aggregerade gruppen med måttliga, svåra och mycket svåra symtom var 0,81 (0,26) respektive 0,71 (0,18). Båda skillnaderna var statistiskt signifikanta.

På två av EQ-5D:s fem dimensioner uppnåddes statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna på 5 % nivån. Trenden för de olika besvärsggrupperna var att svårare besvär var associerat med lägre livskvalitet mätt med VAS-skalan.

Studien har publicerats (Pettersson 2011, PMID:21195501).

### **TLV:s utredning**

TLV:s kansli har i utredningen i ärendet utgått från skrivningarna i subventionsbeslutet för Januvia (sitagliptin). Det framgår i detta att de nämndledamöter som stod bakom beslutet (och de som skrev sig skiljaktiga) bedömde att de antaganden som gjordes för effekten av sitagliptin och SU på risken för hypoglykemier var osäkra. De som skrev sig skiljaktiga ifrågasatte också hur kostnaderna för hypoglykemier med olika svårighetsgrad beräknats.

### Frekvens hypoglykemier

I den ursprungliga subventionsansökan för Januvia delades hypoglykemier in i svårighetsgrad enligt den definition som används i Jönsson 2006 (PMID:16689714). Andra definitioner återfinns i den kliniska studien som användes i den hälsoekonomiska modellen (Nauck 2007, PMID:17300595) samt i den studie av livskvalitet vid hypoglykemier som företaget senare genomförde (Pettersson 2011). Det finns skillnader i definition av svårighetsgrad mellan studierna. En tydlig skiljelinje tycks dock överlag vara om man klarar av att hantera hypoglykemiepisoden själv eller behöver hjälp från närstående eller vårdgivare.

De studier företaget identifierade i sin litteratursökning har analyserats av arbetsgruppen. De av företaget inkluderade studierna bedömdes av två oberoende granskare och delades in i (1) direkt jämförande studier mellan sitagliptin och sulfonureider (SU) och (2) jämförelser mellan sitagliptin eller sulfonureider som tillägg till metformin med enbart metformin (eller metformin + placebo). Studiedesignen skulle vara parallellgrupp RCT och studielängden skulle vara minst 12 veckor. Studier av den första typen användes för en direkt metaanalys, medan studier av den andra typen användes för en indirekt metaanalys via den gemensamma kontrollarmen (metformin enbart eller metformin + placebo).

Review manager 5.1 användes för utförande av direkta metaanalyser, med Mantel-Haenszel metod, random effects model och konfidensintervall på 95 %. Resultaten redovisades som oddskvoter. Indirekta metaanalyser utfördes med ITC software. Absolut riskreduktion (ARR) och "number needed to treat/harm" (NNT/NNH) kalkylerades manuellt.

Endast två direkt jämförande studier inkluderades. Analysen av de direkt jämförande studierna ger stöd till påståendet att sitagliptin är förenat med lägre risk för hypoglykemier än SU, när det används som tillägg till metformin. För samtliga hypoglykemier, oavsett svårighetsgrad, var ARR 0,214, motsvarande ett NNH på 4,7. Längden på de två direkt jämförande studierna skiljer sig något åt (30 respektive 52 veckor). Huvudandelen av hypoglykemierna sker dock under det första halvåret (se nedan) och det kan därför ändå vara rimligt att använda måttet NNH, som då gäller nyinsättning av läkemedlet och risken för hypoglykemier under det första halvåret.

För de mer allvarliga hypoglykemierna var antalet händelser jämförelsevis lågt. Mindre än en procent av patienterna som behandlades med SU drabbades av hypoglykemier där icke-medicinsk assistans krävdes. Detta avspeglas i lägre ARR och NNH: 0,0127 respektive 79. För hypoglykemier med behov av medicinsk assistans var AAR 0,00725, motsvarande ett NNH på 138.

Åtta artiklar motsvarande sex studier jämförde effekten av sitagliptin med placebo som tillägg till metformin. Analysen visar att det inte föreligger någon statistiskt säkerställd skillnad i frekvens av hypoglykemier mellan behandlingsarmarna.

Åtta artiklar motsvarande åtta studier jämförde effekten av SU med placebo som tillägg till metformin. För två av studierna var rapporteringen av hypoglykemier ofullständig, och de uteslöts därför från analysen. Analysen visar att frekvensen av hypoglykemier, oavsett svårighetsgrad, är högre för patienter som behandlas med SU som tillägg till metformin, jämfört med enbart metformin. En skillnad mot studierna där sitagliptin och SU jämfördes direkt är frekvensen av hypoglykemier vid behandling med SU. Endast drygt 13 procent av patienter som behandlades med SU i kombination med metformin drabbades av hypoglykemier, jämfört med 27 procent i de direkt jämförande studierna. En tänkbar förklaring till denna diskrepans är skillnader mellan studier i definition eller registrering av hypoglykemier. Skillnader i HbA1c vid inklusion kan också tänkas påverka risken för hypoglykemier vid insättning av SU.

Företaget har också inkommit med uppgifter om hur frekvensen hypoglykemier utvecklades hos de patienter som behandlades med Januvia (sitagliptin) eller SU i långtidsuppföljningen av Nauck 2007 (Seck 2010, PMID:20456211) Baserat på data från de patienter som kvarstod på behandling under två år framstår det som att huvudandelen av de hypoglykemier som patienterna upplever uppstår under det första halvåret efter insättning av läkemedlet.

### Kostnaden för hypoglykemier

TLV har gått igenom underlaget till beräkningen för kostnader för hypoglykemier och jämfört den med de definitioner av svårighetsgrad som förekommer i Petterson 2011, Jönsson 2006 och Nauck 2007.

Det framstår som att kostnaderna för hypoglykemier övervärderats i den ursprungliga ansökan då modellen beräknat kostnader baserat på Jönsson 2006 och applicerat dessa på frekvensen i Nauck 2007 utan att ta hänsyn till att definitionerna av hypoglykemier skiljer sig åt.

### Effekt av hypoglykemier på livskvalitet

Hypoglykemier är besvärande och påverkar livskvaliteten negativt. Dock råder osäkerhet kring hur mycket livskvaliteten påverkas vid olika svårighetsgrader av hypoglykemin. Jämförelser mellan studier försvåras också av att klassificeringen av svårighetsgrader varierar från studie till studie.

2066/2010

Tvårsnittsstudien som företaget låtit göra – Exhype – indikerar att det kan råda ett samband mellan besvär av hypoglykemier och sänkt livskvalitet mätt med EQ-5D. Resultatet av studien ska man dock tolka med stor försiktighet eftersom det inte går att dra några orsakssamband från tvårsnittsstudier.

Det kan finnas andra variabler som samvarierar med såväl livskvalitet som med förekomsten av hypoglykemier. Det medför att de uppmätta skillnaderna i livskvalitet mellan olika rapporterade svårighetsgrader av hypoglykemi förmodligen inte enbart beror på just hypoglykemier. Det i sin tur innebär att den i modellen antagna livskvalitetsförsämringen till följd av hypoglykemi kan vara överskattad. Det medför att resultaten bör tolkas med försiktighet och vara föremål för känslighetsanalyser i den ekonomiska modellen.

Underlaget i ärendet har granskats av ett av TLV:s vetenskapliga råd – Eva Andersén Karlsson. Baserat på underlaget inkom Eva med ett antal kommentarer och instämmer sammantaget i TLV:s bedömningar.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

TLV gör följande bedömning.

Vid subventionsbeslutet för Januvia fanns en osäkerhet i hur risken för hypoglykemier vid behandling med SU skulle ställas mot det högre priset för sitagliptin.

Företaget bedöms ha visat att det föreligger en tydlig skillnad mellan sitagliptin och SU för risken för hypoglykemier. Huvudandelen hypoglykemier är milda. Företaget har också genomfört en studie av hur livskvalitet kan påverkas av förekomsten av hypoglykemier som ger ny information.

TLV finner att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes för Januvia i beslut den 5 juni 2007, dnr 424/2007.

Uppföljningen har också visat att det finns en kvarstående stor osäkerhet i analysen av Januvias kostnadseffektivitet i jämförelse med SU. TLV noterar särskilt att företaget inte kunnat redovisa ett vetenskapligt underlag för att stödja det antagande att behandling med sitagliptin förlänger tid till insättning av insulin som företaget gjorde i den ursprungliga ansökan.

Jämfört med flertalet läkemedel inom läkemedelsförmånerna har Januvia en relativt stor försäljning. Därutöver är subventionen för flera andra nya diabetesläkemedel baserad på det pris som Januvia subventionerades till.

Med denna bakgrund framstår det som att subventionen för Januvia bör omprövas. Detta gäller även övriga läkemedel inom samma klass.

2066/2010

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson och docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit uppföljningskoordinatör Love Linnér. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Harald Gyllensvärd och medicinske utredaren Jonas Lindblom.

Stefan Lundgren

Love Linnér