

Datum  
2009-12-01Vår beteckning  
1384/2009**SÖKANDE**Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby**SAKEN**

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedel vid diabetes.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att läkemedlet Galvus ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 mars 2010 med nedanstående begränsningar och villkor.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
Galvus®	Tablett	50 mg	Blister, 60 tabletter	108551
Galvus®	Tablett	50 mg	Blister, 90 tabletter	108562
Galvus®	Tablett	50 mg	Blister, 30 tabletter	108540

**Begränsningar**

Galvus ingår i läkemedelsförmånerna endast för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

**Villkor**

Företaget ska senast den 1 juli 2011 komma in med underlag

- som belyser andelen patienter med hypoglykemier eller antal hypoglykemier per år – nivån jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar,
- som belyser tid till insulinbehandling (fördröjning) jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar
- som redovisar QALY-vikter baserade på svenska förhållanden.
- som belyser det genomsnittliga antalet extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester.

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

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

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, liksom människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m.

TLV gör följande bedömning.

Galvus är ett läkemedel avsett för behandling av typ 2-diabetes med vildagliptin som verksamt beståndsdel. Galvus är ett av två läkemedel som ingår i läkemedelsgruppen DPP-4-hämmare, Januvia som innehåller sitagliptin är den andra.

Metformin är förstahandsval när det gäller behandling av typ 2-diabetes och sulfonureider (SU) är ett alternativ till metformin för patienter som inte tolererar metformin. Om behandling med metformin inte ger tillfredställande blodsockersänkande effekt bör andrahandsvalet vara ett tillägg av SU eller insulin. Övriga diabetesläkemedel såsom sitagliptin utgör ett tredjehandsalternativ.

DPP-4-hämmare ger som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c. Däremot är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av DPP-4-hämmare på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Kostnaden för vildagliptin är flera gånger högre än för metformin eller SU. Kostnaden för vildagliptin är den samma som för Januvia (sitagliptin).

För de patienter som besväras av hypoglykemier vid behandling med SU framstår behandling med Januvia med ganska stor säkerhet som kostnadseffektiv. Vid en genomsnittlig jämförelse med SU är kostnadseffektiviteten dock mycket osäker, och beror starkt på förekomsten av hypoglykemier. Galvus har i de kliniska studierna haft en jämförbar effekt på hypoglykemier samt HbA1c som Januvia. Därför anses Galvus ha samma kostnadseffektivitet som Januvia.

Som hos alla nya läkemedel finns det också en betydande osäkerhet beträffande effekt och säkerhet på lång sikt. Företaget har därför ålagts att lämna in kompletterande hälsoekonomiskt underlag. Liksom flera andra nyare diabetesläkemedel har Galvus inte heller visat sig minska patienternas sjuklighet och dödlighet utan enbart visat effekt på surrogatmått. Mot detta står behovet av fler behandlingsalternativ än enbart metformin och SU vid behandling av typ 2-diabetes.

Det är alltså ännu inte övertygande visat att Galvus är kostnadseffektiv i jämförelse med SU. I avvaktan på att företaget uppfyller de villkor som ställdes i beslutet i september 2008 bör subventionen begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Med den begränsningen anser TLV att Galvus uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Med hänsyn till osäkerheten kring Galvus kostnadseffektivitet kvarstår behovet av ett kompletterande hälsoekonomiskt underlag som belyser andelen patienter med hypoglykemier eller antal hypoglykemier per år jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar, hur länge insättandet av insulinbehandling skjuts upp samt hur blodsockerkontrollen varit under den tiden men även ett underlag som redovisar QALY-vikter baserade på svenska förhållanden. Det krävs också ett underlag som belyser det genomsnittliga antalet extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester. Sådant underlag ska lämnas in till TLV senast den 1 juli 2011. Senast vid den tidpunkten kommer TLV att ta ställning till om Galvus även i fortsättningen ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## **BAKGRUND**

Genom lagen om läkemedelsförmåner m.m. infördes nya regler för subventionering av läkemedel. För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i den nya lagen.

TLV har i uppgift att gå igenom det befintliga läkemedelssortimentet och pröva om de produkter som subventioneras efter beslut enligt tidigare gällande ordning även uppfyller förutsättningarna i den nya lagen.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Galvus uppfyller förutsättningarna för subvention enligt den nya lagen har skett inom ramen för genomgången av gruppen Läkemedel vid diabetes.

Läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

## **UTREDNING I ÄRENDET**

### *Sjukdomen*

Diabetes är en av de stora folksjukdomarna. I Sverige uppgår antalet läkemedelsbehandlade diabetespatienter till ca 330 000. Det finns två huvudtyper av diabetes mellitus – typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Vid typ 1-diabetes har kroppen själv förstört de insulinbildande betacellerna som finns i bukspottskörteln. Detta leder till att insulinproduktionen upphör. Typ 1-diabetes debuterar i barn- och ungdomsåren hos hälften av patienterna, men det förekommer lika ofta att sjukdomen debuterar hos yngre vuxna. Debut före 30 år anses generellt oftast vara typ 1-diabetes. Patienter med typ 1-diabetes behandlas med insulin

Hos patienter med typ 2-diabetes har bukspottskörteln fortfarande en viss förmåga att utsöndra insulin. När insulinbehovet är som störst, exempelvis efter måltider, kan dock kroppen inte utsöndra insulin i tillräcklig mängd. Förutom detta kan cellernas känslighet för insulin vara nedsatt varför det krävs mer insulin än normalt för att cellerna ska kunna ta upp glukos från blodet. Detta kallas insulinresistens.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där insulinproduktionen avtar alltmer i takt med att sjukdomen fortskrider. I tidigt skede av sjukdomen dominerar insulinresistensen.

### *Behandlingen*

Med dagens moderna intensivbehandling vid typ 1 och typ 2 diabetes har prognosen under de sista 15 åren förbättrats drastiskt avseende risken för komplikationer från de små kärlen (mikroangiopati; ögon, njurar och nervsystem) liksom från de stora kärlen (makroangiopati; stroke och hjärtinfarkt).

Förstahandsbehandling av patienter med typ 2-diabetes är livsstilsförändringar, men det stora flertalet behöver även behandling med perorala blodsockersänkande läkemedel.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. Allvarliga akuta tillstånd är ovanliga vid typ 2 diabetes men för att nå en god livskvalitet krävs att även mindre allvarliga symptom orsakade av för hög respektive för låg blodsockernivå undviks.

När kombination av läkemedel krävs väljer man vanligtvis att till basbehandlingen med metformin antingen lägga ett peroralt preparat såsom sulfonureider (SU) eller att lägga till insulin. Insulin kommer även att behöva användas av de flesta typ 2-diabetes patienter när de har haft sjukdomen tillräckligt länge.

Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar 2009, samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer kan sammanfattas på följande sätt.

Vid typ 1-diabetes behandlas patienterna med insulin. Vid behandling av typ 2-diabetes är metformin förstahandsval och SU är ett alternativ till metformin för patienter som inte tolererar metformin. Om behandling med metformin inte ger tillfredställande blodsockersänkande effekt bör andrahandsvalet vara ett tillägg av SU eller insulin (eller i undantagsfall meglitinider). Övriga diabetesläkemedel som inkretinläkemedel, glitazoner, akarbos och meglitinider bör ges först i tredje hand eller vid intolerans för något av de ovan nämnda läkemedlen.

#### *DPP-4-hämmare*

Socialstyrelsen har i sitt faktaunderlag redovisat den kliniska effekten av DPP-4-hämmarna i kombination med annan peroral terapi vid typ 2-diabetes. Man fann då att DPP-4-hämmare ger som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c och fastande plasmaglukos. Däremot är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av DPP-4-hämmare (som tillägg till annan peroral behandling) på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

När beslutet om subvention av Galvus fattades den 8 september 2008 ansåg TLV att det fanns en betydande osäkerhet angående effekt och säkerhet på lång sikt. Av denna anledning ålades företaget att lämna in kompletterande hälsoekonomiskt underlag i likhet med vad som gällde för Januvia. Till detta kom att enstaka fall av leverfunktionsnedsättning hade rapporterats enligt Läkemedelsverkets monografi över Galvus. Leverfunktionstester krävs därför regelbundet under pågående behandling. Företaget ålades därför också att komma in med ett underlag som belyser det genomsnittliga antalet extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester.

Novartis har avstått från överläggning med TLV.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp (LFG) har yttrat sig över hela produktgenomgången till TLV. Av yttrandet framgår att gruppen delar TLV:s slutsatser.

## 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. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. F.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit medicinske utredaren Björn Södergård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Mikael Moutakis och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Björn Södergård