

**SÖKANDE**

GLAXOSMITHKLINE AB  
Box 516  
169 29 Solna

**SAKEN**

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

**BESLUT**

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
Avandia®	Filmdragerad tablett	4 mg	Blister, 28 tabl	566984
Avandia®	Filmdragerad tablett	4 mg	Blister, 56 tabl	567073
Avandia®	Filmdragerad tablett	4 mg	Blister, 112 tabl	086579
Avandia®	Filmdragerad tablett	4 mg	Blister, 56 x 1 tabl (endos)	567131
Avandia®	Filmdragerad tablett	8 mg	Blister, 28 tabl	567149
Avandia®	Filmdragerad tablett	8 mg	Blister, 112 tabl	086942

**Begränsningar**

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

**Villkor**

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 läkemedelsförmåner 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 läkemedelsförmåner 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 läkemedelsförmåner 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.

Avandia, med rosiglitazon som verksamt beståndsdel, är ett läkemedel avsett för behandling av typ 2-diabetes. Avandia är det ena av två läkemedel som ingår i gruppen glitazoner. Actos, som innehåller pioglitazon, är det 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 glitazoner utgör ett tredjehandsalternativ.

Kombinationsbehandling med rosiglitazon har en effekt på HbA1c som är jämförbar med andra blodglukossänkande tabletter. Glitazonerna har som läkemedelsgrupp vissa allvarliga biverkningar som gäller lika för båda läkemedelssubstanserna. Behandling med glitazoner i kombination med annan peroral terapi leder till en ökad risk för viktökning, ödem, hjärtsvikt, effekter på lipidprofilen samt frakturrisk.

Kostnaden för Avandia är flera gånger högre än kostnaden för metformin eller SU. TLV bedömer att behandling med Avandia inte är kostnadseffektiv i jämförelse med metformin eller SU vid behandling av typ 2-diabetes.

För en framgångsrik diabetesbehandling behövs dock fler läkemedelsalternativ än metformin och SU och därför kan gruppen glitazoner som helhet inte uteslutas ur läkemedelsförmånerna. Kostnaden för de båda glitazonerna är jämförbar.

Så länge Avandia används som ett sistahandsalternativ bedömer TLV att läkemedlet är kostnadseffektivt i jämförelse med ingen aktiv behandling alls. Annars ger SU eller metformin bättre effekt till en lägre kostnad. TLV anser således att behandling med Avandia kan vara kostnadseffektiv om användningen begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Mot den bakgrunden anser TLV att Avandia med den begränsningen 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.

## **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 Avandia 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 frånga 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.

### *Glitazoner*

I enlighet med Socialstyrelsens riktlinjer för diabetesvården samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer bör rosiglitazon inte användas i första eller andra hand. Metformin eller SU erbjuder bättre effekt till ett lägre pris. Detta betyder att rosiglitazon är ett alternativ först när patienten har provat metformin och SU utan att uppnå tillräcklig glukoskontroll eller vid intolerans mot dessa läkemedel.

Enligt Socialstyrelsen har glitazonerna vissa biverkningar som gäller båda läkemedelssubstanserna. Vid typ 2-diabetes medför behandling med glitazoner i kombination med annan peroral behandling en effekt på HbA1c jämförbar med andra blodglukossänkande tabletter. I den nya RECORD studien gav rosiglitazon något lägre HbA1c-nivå än metformin eller sulfonureider. Behandling med glitazoner i kombination med annan peroral terapi leder till en ökad risk för viktökning, ödem och hjärtsvikt.

Behandling med rosiglitazon i kombination med annan peroral behandling medför en ökad risk för viktökning samt att underlaget är otillräckligt för att värdera effekten av rosiglitazon på risken för det sammansatta effektmåttet stroke, hjärtinfarkt och död. Däremot visar den nya RECORD studien att rosiglitazon inte ger upphov till fler hjärt-kärlhändelser men däremot en ökad risk för hjärtsvikt i jämförelse med metformin och SU.

Biverkningar på lång sikt på grund av glitazoner består av en ökad risk för benfrakturer för kvinnor. För rosiglitazon är det även en potentiellt ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom baserat på metaanalyser som bygger på interventionsstudier. Farmakoepidemiologiska studier har däremot visat motstridigt resultat. Risken för ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt ökar med samtidig insulinbehandling. Rosiglitazon har mer väldokumenterade långtidsdata gällande glykemisk kontroll än pioglitazon.

Kostnaden för pioglitazon och rosiglitazon är flera gånger högre än för metformin eller SU. Men eftersom en stor del av en diabetespatients livstidskostnader kommer från behandlingen av följsjukdomar så kan även en liten förändring av riskfaktorerna vara värd att betala för. I de relevanta, internationellt publicerade hälsoekonomiska studier som finns jämförs glitazonerna med SU eller metformin, både som monoterapi och som tillskott till tidigare behandling.

GSK har lämnat in en svensk applicering av modellen "Diabetes Decision Analysis of Cost" (DIDACT). Utifrån sin svenska analys drar företaget slutsatsen att om man byter ut SU mot rosiglitazon så ger det ökad livslängd och livskvalitet för en genomsnittspatient, och till en måttlig merkostnad. Företaget argumenterar för att modellen ger en mer realistisk bild av sjukdomsförloppet än tidigare modeller.

Enligt företagets simulering så kunde patienterna i rosiglitazonarmen skjuta upp övergången till insulinbehandling med upp till sju år. Patienterna som fick rosiglitazon hade en längre livslängd och högre livskvalitet än de patienter som behandlades med SU. Som en konsekvens av en bättre blodsockerkontroll hade patienterna som fick rosiglitazon en lägre frekvens av nefropati (skada på njurarna) och svår synförlust.

De simulerade patienterna som fick rosiglitazon hade en högre frekvens av slaganfall och kranskärslsjukdomar, som dock uppstod senare i livet. Det framgår inte tydligt av rapporten om det var läkemedlet eller patienternas längre liv som främst gjorde att risken för slaganfall och kranskärslsjukdomar ökade.

En studie som jämförde pioglitazon med rosiglitazon, båda som tillskott till metformin, visar att pioglitazon var både billigare och bättre än rosiglitazon. Man hade gjort antagandet att de kliniska effekterna var exakt lika, med undantag av att pioglitazon gav en förbättrad kolesterolprofil medan rosiglitazon försämrade kolesterolprofilen. Kostnadseffektiviteten hänger därför på hur man ska tolka de kliniska studierna vad gäller pioglitazons och rosiglitazons effekt på patientens HbA1c och lipidprofil, och kopplingen mellan detta och långtidsöverlevnad och livskvalitet.

TLV har haft överläggning med GLAXOSMITHKLINE.

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