

Datum
2009-12-01Vår beteckning
1385/2009**SÖKANDE**Merck Sharp & Dohme Sweden AB
Box 7125
192 07 Sollentuna**SAKEN**

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

BESLUT

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/850 mg	Blisters, 196 tabletter	143620
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/850 mg	Blisters, 56 tabletter	143609
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/850 mg	Blisters, 196 (2 x 98) tabletter	028110
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/1000 mg	Blisters, 196 tabletter	143642
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/1000 mg	Blisters, 56 tabletter	143631
Janumet	Filmdragerad tablett	50 mg/1000 mg	Blisters, 196 (2 x 98) tabletter	028121

Begränsningar

Janumet 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 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.

Janumet är ett kombinationsläkemedel avsett för behandling av typ 2-diabetes med sitagliptin och metformin som verksamma beståndsdelar.

Eftersom Janumet är ett kombinationsläkemedel är det relevanta jämförelsealternativet läkemedel som innehåller de verksamma substanser som ingår i kombinationen, sitagliptin och metformin. Dessa två substanser finns var för sig i läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna.

Eftersom det inte finns några studier på kombinationsläkemedlet Janumet, saknas det dokumentation som visar på några behandlingsfördelar i jämförelse med att behandla med läkemedlen var för sig. För de patienter där det är lämpligt att behandla med båda substanserna blir därför kostnaden för behandlingen med Janumet jämfört med dessa substanser var för sig avgörande.

Av de prisjämförelser som kunnat göras, framgår det att kostnaden för behandling med Janumet inte bli högre än om patienten behandlas med de läkemedel som var för sig innehåller de ingående substanserna till lägsta kostnad i motsvarande styrka.

TLV bedömer dock att behandling med Janumet i likhet med Januvia inte är kostnadseffektiv i jämförelse med metformin eller SU vid behandling av typ 2-diabetes. TLV anser dock att behandling med Janumet kan vara kostnadseffektiv om användningen begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Med den begränsningen anser TLV att Janumet 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 Janumet 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 bukspottkörteln 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.

Baserat på det material som Merck Sharp & Dohme Sweden AB (MSD) lämnade in 2007 för ansökan om subvention i Sverige är sitagliptin i vissa fall kostnadseffektivt som ett alternativ till SU eller rosiglitazon. Efter ansökan har det publicerats en likartad hälsoekonomisk analys som troligtvis är baserad på samma modell som den som presenterades 2007.

Företagets hälsoekonomiska modell simulerar patienter som redan står på metformin och som behöver ytterligare ett diabetesläkemedel för att uppnå fullgod blodsockerkontroll. Det kliniska underlaget baseras på en direkt jämförelse av sitagliptin 100 mg mot glipizid. Man gjorde också en indirekt jämförelse med rosiglitazon 8 mg. I den senare publicerade artikeln hade man tillgång till kliniska data ifrån en direkt jämförelse mellan rosiglitazon och sitagliptin.

Företaget antar att sitagliptin ger bättre blodtryck och lägre risk för att gå upp i vikt i jämförelse med glipizid eller rosiglitazon. Författarna till MSD:s hälsoekonomiska studie antar vidare att patienterna får färre antal hypoglykemier med sitagliptin än glipizid, men samma antal som med rosiglitazon. Färre patienter avbröt behandlingen och fick mindre mag-tarmproblem med sitagliptin respektive rosiglitazon än med metformin.

Företaget antog vidare att sitagliptin gav ungefär samma effekt på blodsockernivån mätt i HbA1c som med rosiglitazon respektive SU efter ett års behandling. Utifrån den kliniska studien antog man dock att ökningen av HbA1c inte kommer att gå lika fort för patienter som får sitagliptin som för patienter som behandlas med glipizid.

Man utgick i den hälsoekonomiska analysen från antagandet att den årliga ökningen av HbA1c är samma för sitagliptin 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 sitagliptin.

För de patienter som besväras av hypoglykemier vid behandling med SU är behandling med sitagliptin troligtvis kostnadseffektiv. Vid en genomsnittlig jämförelse med SU är kostnadseffektiviteten dock mycket osäker och beror starkt på förekomsten av hypoglykemier.

TLV ansåg att det fanns en betydande osäkerhet angående effekt och säkerhet på lång sikt när beslutet fattades om Januvia med den verksamma beståndsdelen sitagliptin. Av denna anledning har företaget ålagts att senast i juli 2010 lämna in kompletterande hälsoekonomiskt underlag avseende Januvia. Det saknade exempelvis en analys av kostnadseffektiviteten där sitagliptin jämfördes med repaglinid eller nateglinid. Sitagliptin kostar cirka 2 600 kronor mer

1385/2009

per år än repaglinid, men ger ingen viktökning som repaglinid. Det är osäkert hur denna viktskillnad påverkar patienternas hälsa och livskvalitet och således preparatens kostnadseffektivitet i jämförelse med de andra diabetesmedel som ger en annan viktpåverkan.

MSD 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