

SÖKANDE

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
167 15 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att läkemedlet Onglyza ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2010-03-27 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Onglyza	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 28 tabletter	063056	396,85	452,00
Onglyza	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 98 tabletter	063067	1388,99	1464,00

Begränsningar

Onglyza 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.

ANSÖKAN

Bristol-Myers Squibb (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Onglyza	Filmdragerad tablett	5 mg	Blistertabletter (kalenderförp.)	063056	396,85
Onglyza	Filmdragerad tablett	5 mg	Blistertabletter (kalenderförp.)	063067	1388,99

UTREDNING I ÄRENDET

Onglyza är ett läkemedel mot diabetes typ 2. Den verksamma substansen heter saxagliptin och är en så kallad DPP-4-hämmare. Genom att enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4) hämmas, ökar koncentrationen av GLP-1 (glukagonlik peptid) vilket är ett tarmhormon med metabola effekter. GLP-1 i sin tur stimulerar insulinproduktionen och hämmar glukagonproduktionen. Detta resulterar i en bättre glykemisk kontroll och sänkning av HbA1c.

Diabetes mellitus typ 2 innebär att kroppens förmåga att producera insulin är nedsatt. Kroppens celler kan också ha nedsatt känslighet för insulin. Sammantaget leder detta till höga skadliga blodsockerhalter som på sikt ger följdkomplikationer som till exempel hjärt-kärlsjukdomar.

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

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

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

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 GLP-1 analoger, DPP4 hämmare, glitazoner, akarbos eller meglitinider bör ges först i tredje hand eller vid intolerans för något av de ovan nämnda läkemedlen.

Onglyza har indikation att ges i kombination med metformin, tiaolidindion eller sulfonureid när behandling med enbart ett av dessa läkemedel tillsammans med kost och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll hos patienter för vilka behandling med. Kombinationen med sulfonureid eller tiaolidindion är enbart indicerat för patienter som inte kan behandlas med metformin.

I de kliniska studierna som ligger till grund för godkännandet sänkte 5 mg Onglyza jämfört med placebo som tillägg till tiaolidindion HbA1c med 0,63 procentenheter, som tillägg till SU 0,72 procentenheter och med som tillägg till metformin 0,83 procentenheter. HbA1c är ett accepterat surrogatmått i kliniska studier, och används också som ett mått på hur effektiv en behandling är i klinisk praxis. I en direkt jämförande studie har Onglyza i kombination med metformin visat sig inte ha sämre effekt än Januvia i kombination med metformin. För Onglyza, liksom för de andra DPP4- hämmarna, finns det inte tillräckligt underlag för att bedöma långsiktiga effekter på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Kostnaden för tillägg av Onglyza till behandling med metformin, sulfonureid eller tiaolidindion uppgår till 14,9 kronor per dag. Det är identiskt med kostnaden för Januvia. När Galvus används som tillägg till metformin eller tiaolidindion är kostnaden för Galvus lika hög. Som tillägg till sulfonureid är dock kostnaden för Galvus bara hälften så hög som kostnaden för tillägg av Onglyza eller Januvia. Vid tilläggsbehandling med Galvus tillkommer dock kostnader för utförande och bedömning av levertester.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har yttrat sig och anfört följande:

Onglyza ingår i den grupp antidiabetika vilka i Socialstyrelsens nationella riktlinjer prioriteras lägst (prioritet 10) av de befintliga behandlingsalternativen. Fortfarande är det svårt att för dessa preparat bedöma långsiktiga effekter på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död. Onglyza är vid jämförelse likvärdigt med övriga DPP-4-hämmare och tillför inte något nytt vare sig när det gäller effekt eller prisnivå.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Onglyza ges begränsad subvention på samma sätt som för DPP-4-hämmare. Subventionen bör omprövas på nytt i samband med det förnyade ställningstagande TLV ämnar göra senast den 1 juli 2010 om flera andra preparat inom aktuell grupp fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna till då fastställda priserna.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 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.

TLV gör följande bedömning.

Behandling med Onglyza som tillägg till annan tablettbehandling vid diabetes typ 2 har visat en kliniskt relevant effekt på den glykemiska kontrollen, mätt i HbA1c.

Företaget har i sin ansökan jämfört Onglyza med såväl Januvia som Galvus, de två andra DPP4 antagonisterna som finns på marknaden, och som ingår i högkostnadsskyddet. I tidigare beslut för behandling av diabetes typ 2 har jämförelser gjorts inom läkemedelsgrupper när det första läkemedlet inom gruppen bedömts vara ett kostnadseffektivt alternativ. Galvus och Januvia kan därför betraktas som de mest relevanta jämförelsealternativen. Januvia och Galvus ingår i läkemedelsförmånerna endast för patienter som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Båda besluten är förenade med uppföljningsvillkor.

Kostnaderna för behandling med de relevanta jämförelsealternativen i kombination med metformin är densamma som med Onglyza. Som tillägg till sulfonureid är dock priset för Galvus bara hälften så högt som kostnaden för tillägg med Onglyza eller Januvia. Vid behandling med Galvus tillkommer dock kostnader för levertester.

Januvia och Galvus ingår i läkemedelsförmånerna endast för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga. Då inget tyder på att Onglyza i någon större utsträckning skiljer sig från dessa preparat varken till effekt eller till kostnad bör Onglyza ingå i läkemedelsförmånerna med samma begränsning.

Med den angivna begränsningen anser TLV att Onglyza uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner mm för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

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.

Subventionsbesluten för såväl Januvia som Galvus är förenade med uppföljningsvillkor. Företagen ska komma in med kompletterande hälsoekonomiskt underlag som belyser andelen patienter med hypoglykemier eller antal hypoglykemier per år, hur länge insättande av insulinbehandling skjuts upp jämfört med alternativa läkemedelsbehandlingar men även ett underlag som redovisar QALY-vikter baserade på svenska förhållanden För Galvus tillkommer dessutom uppgifter om genomsnittligt antal extra läkarbesök som föranleds av leverfunktionstester. Dessa underlag ska ha kommit in för Januvia senast den 1 juli 2010 och

för Galvus den 1 juli 2011. TLV kommer då att ta ställning till om läkemedlen även i fortsättningen ska få ingå i läkemedelsförmånerna till de fastställda priserna. Eftersom den hälsoekonomiska analysen av Onglyza bygger på effekt och kostnader jämfört med Januvia och Galvus kommer TLV i samband därmed ta ställning till om detta också påverkar bedömningen av Onglyza. TLV finner därför att det för närvarande inte finns anledning att ålägga företaget några uppföljningsvillkor för Onglyza

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, 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 förvaltningsrätten 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, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, ekonomie doktor Niklas Zethraeus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge (skiljaktig), f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, vice förbundsordförande David Magnusson. Föredragande har varit apotekare Jeanette Lagerlund. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Jeanette Lagerlund

SKILJAKTIG MENING

Ellen Vinge var skiljaktig och anförde följande.

Onglyza (saxagliptin) förefaller vara jämförbart med Januvia (sitagliptin) vad avser såväl den dokumenterade effekten på HbA1c som biverkningsmönstret. Eftersom jag inte känner mig övertygad om att Januvia är värt det höga priset (se TLV:s beslut om Januvia från juni 2007), känner jag mig också tveksam till att Onglyza skulle vara värt samma höga pris.

Den hälsoekonomiska kalkylen bakom Januvia vilade tungt på minskad frekvens av hypoglykemi i jämförelse med glipizid, och baserades i huvudsak på data från en studie av Nauck och medarbetare (2007). De jämförde effekten av Januvia (sitagliptin) med glipizid, som tillägg till metformin. Detta är en adekvat jämförelse för svenska förhållanden. Studien var en multinationell, randomiserad, dubbel-blind studie med parallella behandlingsgrupper.

Totalt randomiserades 588 patienter till behandling med sitagliptin och 584 till glipizid, men bara 382 respektive 411 ingår i analysen. Resultatet av studien redovisas endast för patienter som fullföljde enligt "Per protocol". Av totalt 202 patienter som avbröt behandlingen med sitagliptin, var det 86 som avbröt på grund av bristande effekt, 17 på grund av oönskade kliniska effekter och 8 på grund av påverkan på laboratorievärden. Av de 172 patienter som avbröt behandlingen med glipizid avbröt 58 på grund av bristande effekt, 20 på grund av oönskade kliniska effekter och 6 på grund av påverkan på laboratorievärden. Analys enligt Intention-To-Treat redovisas inte.

Dessvärre tycks det saknas en enhetlig definition för "hypoglykemi-episod" i kliniska studier. I Naucks studie definierades hypoglykemi-episoder som "hypoglycaemia symptoms" i kombination med B-glukos <3,9 mmol/L, vilket är en anmärkningsvärt hög gräns, och förklarar de ovanligt höga absoluta frekvenserna av hypoglykemi i båda behandlingsgrupperna. Författarna rapporterar att i 598 episoder av hypoglykemi-symtom i glipizidgruppen erhöles blodprover, och i 73% var värdet för B-glukos <3,9 mmol/L. Motsvarande siffra i sitagliptin-gruppen var 43 episoder, och i 72% var B-glukos <3,9 mmol/L. Totalt anges att hypoglykemi förekom hos 32% av patienterna i glipizid-gruppen, och hos 4,9% i sitagliptin-gruppen. Däremot var det endast 8 (1,4%) patienter i glipizid-gruppen och en (0,2%) i sitagliptin-gruppen som hade en hypoglykemi-episod som krävde assistans av annan person, och 7 (1,2%) patienter i glipizidgruppen och en (0,2%) i sitagliptin-gruppen hade en hypoglykemi-episod som krävde någon form av medicinsk assistans och/eller bedömdes vara allvarlig.

Vidare kan man notera att i Naucks studie bedömdes att 30,2% av patienterna i glipizidgruppen hade negativa effekter som var relaterade till behandlingen, och 14,5% i sitagliptin-gruppen. Man kan dra slutsatsen att några av "hypoglykemi-episoderna" i glipizidgruppen ej bedömdes ha samband med medicineringen och att sitagliptin verkar ha givit fler biverkningar av annan art.

I bakgrundsdokumentationen till Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetes från år 2009, anges att den absoluta skillnaden i risk för hypoglykemier per år mellan SU och metformin beräknas till 0,04 med 95% konfidensintervall från 0,00 till 0,09. Detta baseras på data från 8 randomiserade kliniska studier med tillsammans 2026 patienter. Den absoluta skillnaden mellan SU och glitazoner anges till 0,09 med konfidensintervall 0,03 till 0,15, baserat på 5 kliniska studier med 1921 patienter. Om dessa tal avser hypoglykemi-episoder som kräver assistans av annan person, så är det är rimligt att förvänta sig att skillnaden mellan SU och sitagliptin/saxagliptin är i samma storleksordning. De siffror som anges i Socialstyrelsens riktlinjer förefaller alltså avse hypoglykemier som kräver assistans, eller hypoglykemier som bedöms som allvarliga.

I TLV:s utredning av Januvia gjordes känslighetsanalyser: ”Om effekten över tid antas vara samma för Januvia och SU blir kostnaden per QALY 350 000 kronor för Januvia. I grundanalysen antas, som nämnts, andelen patienter som upplever hypoglykemier vara 6 procent för Januvia och 36 procent för SU. Om man fortsatt antar att relationen hypoglykemier är 1:6 för Januvia och SU, men att den absoluta nivån är 1 procent för Januvia och 6 procent för SU så blir SU ett både billigare och mer effektivt (dominant) alternativ än Januvia (om effekten på HbA1c antas vara samma).” Med denna bakgrund är det förbryllande att det i den nu aktuella ansökan anges att modellering av kostnadseffektiviteten av behandling med metformin+Onglyza jämfört med metformin+glipizid (Mindiab) inte förefaller vara känslig för frekvensen hypoglykemier.

För Onglyza tycks det vara skillnaden i viktuppgång som är det avgörande för modellens resultat, även om skillnaden mellan Onglyza och SU uttraderas efter ett antal år. Jag kan inte finna uppgifter i EPAR för Onglyza hur stor skillnaden i viktuppgång blev mellan Onglyza och glipizid, men har svårt att tro att en övergående skillnad i viktuppgång skulle motivera den stora prisskillnaden mellan Onglyza och glipizid.

Det framgår inte om den hälsoekonomiska modelleringen tar hänsyn till den ökade frekvensen av infektioner hos patienter som behandlats med Onglyza. Detta tycks vara en gemensam egenskap för samtliga tre gliptiner som hittills har lanserats. Denna negativa effekt bör i framtiden vägas in i de hälsoekonomiska modelleringarna av gliptiner. Om infektionssymtomen föranleder sjukfrånvaro, eller ökad användning av antibiotika med åtföljande risk för resistensutveckling hos vanliga bakterier, kan denna biverkan komma att få mycket stora medicinska konsekvenser som givetvis kan ha betydelse för kostnadseffektiviteten.

Eftersom jag inte känner mig övertygad om att Onglyza till föreslaget pris är kostnadseffektivt, så anser jag att Onglyza tills vidare inte skall ingå i läkemedelsförmånerna.

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. Socialstyrelsen: Nationella riktlinjer för diabetes (2009). Arbetsdokument för sulfonylurea-preparat. www.socialstyrelsen.se