

**SÖKANDE**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
192 07 Sollentuna

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-06-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Invokana	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 30 tabletter	547129	397,55	452,50
Invokana	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 90 tabletter	129010	1192,66	1263,50
Invokana	Filmdragerad tablett	300 mg	Blister, 30 tabletter	135362	511,86	569,00
Invokana	Filmdragerad tablett	300 mg	Blister, 90 tabletter	458746	1535,59	1613,50

***Begränsningar***

Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin.

***Villkor***

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

## ANSÖKAN

Janssen-Cilag AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Invokana	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 30 tabletter	547129	397,55
Invokana	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 90 tabletter	129010	1192,66
Invokana	Filmdragerad tablett	300 mg	Blister, 30 tabletter	135362	511,86
Invokana	Filmdragerad tablett	300 mg	Blister, 90 tabletter	458746	1535,59

## UTREDNING I ÄRENDET

Invokana är en så kallad natriumglukos kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare. Den aktiva substansen är kanagliflozin och läkemedlet är avsett att användas för behandling av vuxna patienter från 18 år med diabetes typ 2. Läkemedlet minskar återresorptionen av glukos i njurarna.

Invokana har både indikationen monoterapi (när enbart kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll hos patienter till vilka användning av metformin anses olämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer) och tilläggsbehandling (tillsammans med andra glukossänkande läkemedel inklusive insulin när dessa tillsammans med kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll).

Den rekommenderade startdosen är 100 mg en gång om dagen. Dosen kan ökas till 300 mg en gång om dagen.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2010 ska behandling av diabetes typ 2 individualiseras. Metformin används i första hand. Sulfonureider (SU) och/eller insulin är de läkemedel som oftast används i andra hand i stället för/i kombination med metformin. Därefter finns inga bestämda riktlinjer utan behandlingen individualiseras efter patientens behov.

Invokana har utvärderats i nio kliniska studier med totalt omkring 10 000 vuxna som hade diabetes typ 2.

I placebokontrollerade prövningar har Invokana (kanagliflozin) studerats som monoterapi, dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, och som tilläggsbehandling tillsammans med insulin.

4655/2013

Invokana har även jämförts med glimepirid (SU) som dubbelterapi tillsammans med metformin och jämfördes med sitagliptin (DPP-4-hämmare) som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid.

Vid monoterapi är glimepirid (SU) relevant jämförelsealternativ till Invokana (kanagliflozin). Vid tilläggsbehandling är Forxiga (dapagliflozin) relevant jämförelsealternativ till Invokana eftersom dessa två läkemedel tillhör gruppen SGLT2-hämmare.

Enligt det kliniska underlaget från företaget har kanagliflozin i monoterapi ingen statistiskt signifikant bättre effekt efter 26 veckor avseende sänkning av HbA1c jämfört med glibenklamid (SU).

Enligt en nätverksmetaanalys som företaget har bifogat ansökan är det inte visat att kanagliflozin vid tilläggsbehandling har bättre effekt avseende sänkning av HbA1c jämfört med dapagliflozin 10 mg.

TLV har utfört en justerad indirekt jämförelse (adjusted indirect comparison, AIC) för tilläggsbehandling enligt random effects model. Vid 26 veckors behandling har placebokontrollerade studier använts i jämförelsen, och vid 52 veckors behandling har studier där kanagliflozin och dapagliflozin jämförts med sulfonureider använts. Resultaten vid 26 veckors behandling visar att kanagliflozin i styrkan 300 mg har statistiskt säkerställt bättre HbA1c-sänkande effekt jämfört med dapagliflozin 10 mg, men inte vid 52 veckors behandling.

Företaget har använt en annan statistisk metod, fixed effects model, och har kommit fram till att båda styrkorna av kanagliflozin har bättre effekt än dapagliflozin 10 mg vid 26 veckors behandling. Det finns argument både för och emot de båda alternativa statistiska metoderna. Företaget framhåller att jämförelsen vid 52 veckors behandling är förenad med större osäkerhet eftersom olika sulfonureider användes i jämförelserna med kanagliflozin respektive dapagliflozin, och att dositeringsmetoderna var olika.

Vid 26 veckors behandling visar kanagliflozin 100 mg statistisk signifikant bättre effekt avseende sänkning av HbA1c jämfört med dapagliflozin 10 mg med den ena statistiska metoden men inte med den andra.

I den justerade indirekta jämförelsen utförd av TLV ingår även en analys där de två olika styrkorna av kanagliflozin sammanvägdes. Vid både 26 och 52 veckors behandling visade resultaten att kanagliflozin inte har sämre HbA1c-sänkande effekt än dapagliflozin.

Det ansökta priset för Invokana (kanagliflozin) är högre än priset för SU.

Jämfört med Forxiga (dapagliflozin) 10 mg är det ansökta priset för Invokana 100 mg lägre, och för 300 mg högre. Företaget bedömer att 100 mg kommer förskrivas i större utsträckning än 300 mg, bland annat för att patienten först provar 100 mg, och att endast de som inte uppnår önskad effekt förskrivas 300 mg. Företaget argumenterar även ifrån hur försäljningen sett ut i USA. Företaget menar att genomsnittskostnaden av Invokana därmed blir lägre än för

Forxiga. Detta gäller så länge förskrivningen av 300 mg inte överstiger 60 procent av den totala förskrivningen av Invokana.

TLV har haft överläggningar med företaget.

## 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:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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. En 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.

TLV gör följande bedömning.

Invokana tillhör gruppen SGLT2-hämmare och är avsett för behandling av diabetes typ 2. Invokana kan ges som monoterapi till patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll av blodsockernivån med enbart kost och motion och som inte kan ta metformin. Invokana kan också användas som tillägg till andra diabetesläkemedel, inräknat insulin, när dessa läkemedel tillsammans med motion och kost inte ger tillräcklig kontroll av patientens diabetes. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer är metformin förstahandsval vid behandling av diabetes typ 2, oftast följt av SU och/eller insulin. Därefter finns det inte några bestämda riktlinjer utan behandlingen individualiseras efter patientens behov.

Det saknas direkt jämförande studier både vid monoterapi och vid tilläggsterapi mot relevant jämförelsealternativ. Indirekta jämförelser har ofta ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med stor osäkerhet.

4655/2013

Invokana har inte studerats i någon direkt jämförande studie vid indikationen monoterapi. I en indirekt jämförelse har kanagliflozin (Invokana) i monoterapi inte visat statistiskt signifikant bättre effekt avseende HbA1c-sänkning jämfört med glibenklamid. Priset för Invokana är högre än priset för SU. Företaget har inte visat att Invokana vid monoterapi har en bättre effekt än SU, och därmed inte heller visat att det är ett kostnadseffektivt alternativ vid monoterapi. Invokana kan därför inte beviljas generell subvention.

Gällande tilläggsbehandling har företaget inkommit med en nätverksmetaanalys och det är inte visat att kanagliflozin (Invokana) vid tilläggsbehandling har bättre effekt avseende sänkning av HbA1c jämfört med dapagliflozin 10 mg (Forxiga).

En indirekt jämförelse är förenad med betydligt högre osäkerhet än en direkt jämförande klinisk studie. Men en justerad indirekt jämförelse (AIC, adjusted indirect comparison) är mer transparent och har därför högre trovärdighet än en nätverksmetaanalys.

Enligt en justerad indirekt jämförelse (AIC) vid tilläggsbehandling utförd av TLV förefaller kanagliflozin (Invokana) 100 mg ha en jämförbar HbA1c-sänkande effekt som dapagliflozin 10 mg (Forxiga). Jämförelsen visar också att kanagliflozin 300 mg vid tilläggsbehandling har en statistiskt säkerställd bättre HbA1c sänkande effekt jämfört med dapagliflozin 10 mg vid 26 veckors behandling.

Jämfört med Forxiga 10 mg är det ansökta priset för Invokana 100 mg lägre, och för 300 mg högre. Företaget bedömer att Invokana 100 mg kommer att förskrivas i högre utsträckning än Invokana 300 mg. Behandlingskostnaden är totalt sett likvärdig den av Forxiga.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att Invokana uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att bevilja begränsad subvention med stöd av 11 §, till de patienter som förskrivas Invokana som tillägg till behandling med metformin. Ansökan ska därför beviljas i enlighet med ovanstående begränsning.

Beslutet ska, med stöd av 11 §, förenas med ett villkor om att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt ska informera om ovanstående begränsning.

TLV kommer även kontinuerligt följa upp fördelningen av försäljningen av de två styrkorna, 100 mg och 300 mg. Finns TLV vid ett senare tillfälle att försäljningen visar något annat än det företaget har uppskattat har TLV möjlighet till omprövning av ärendet.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. 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 Nämnden för läkemedelsförmåner. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit Gunilla Eriksson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Katarina Zackrisson Persson.

Stefan Lundgren

Gunilla Eriksson