

MSD (NORGE) AS
Postboks 458 Brakerøya
3002 Drammen

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Seksjon/saksbehandler:
	08-08-2013	12/07838-18	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Erik Stene/ Pilar Martín Vivaldi

REFUSJONSVEDTAK FOR JANUVIA I STYRKENE 25 OG 50 MG

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 09-07-2012 om forhåndsgodkjent refusjon for *sitagliptin (Januvia)* i styrkene 25mg og 50 mg etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Sitagliptin (Januvia) i styrkene 25mg og 50 mg innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre i overnevnte styrke (25mg og 50 mg)

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket tilkommer.

Begrunnelse

Refusjonssøker har ikke vist at kostnadene ved bruk av *sitagliptin (Januvia)* i styrkene 25mg og 50mg står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13.

Legemiddelverket finner derfor at *sitagliptin (Januvia)* i styrkene 25mg og 50mg ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

MSD har søkt refusjon for *sitagliptin* i kombinasjon med insulin og metformin (ref søknad og rapport for Januvia 100 mg, sak nr 12/07838).

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Januvia 100 mg har fra før av forhåndsgodkjent refusjon med følgende refusjonsberettigede bruk:

Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Da kostnadseffektivitet for sitagliptin 100 mg ble vurdert (2009), var ikke styrkene 50mg og 25mg markedsført og derfor ble det ikke vurdert i den forbindelse.

Styrkene 25mg og 50mg er lavere styrker som brukes hos pasienter med nyresvikt. Fra Januvia SPC-en leser man følgende:

Dosering

Dosen av Januvia er 100 mg en gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR γ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR γ -agonisten opprettholdes, og Januvia bør gis samtidig. Når Januvia brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] \geq 50 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen av Januvia.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (CrCl \geq 30 til $<$ 50 ml/min) er dosen av Januvia 50 mg en gang daglig.

Hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (CrCl $<$ 30 ml/min) eller med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er dosen av Januvia 25 mg en gang daglig. Januvia kan gis uten hensyn til tidspunktet for dialyse.

Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Januvia initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen.

Redusert leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat redusert leverfunksjon. Januvia er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter \geq 75 år, og det må derfor utvises forsiktighet.

Fra preparatomtalen kan man konkludere at hos pasienter uten redusert eller lett redusert nyrefunksjon er det ikke nødvendig med dosejustering for Januvia. Styrkene 25mg og 50mg er til behandling av pasienter med redusert nyrefunksjon.

Om det er risiko for hypoglykemier er det metformin eller SU som skal justeres, ikke Januvia.

Pasienter med redusert lever funksjon og eldre pasienter trenger ikke dosejustering.

Med bakgrunn informasjonen over konkluderer Legemiddelverket at Januvia 25mg og 50mg brukes hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon.

Januvia er kun refundert i kombinasjon med metformin og eller SU.

Legemiddelverket anser at Januvia 25mg og 50mg brukes som monoterapi eller i kombinasjon med insulin men ikke i kombinasjon med eller SU (og i liten grad i kombinasjon med metformin).

Kostnadseffektiviteten for Januvia som monoterapi er ikke vurdert av Legemiddelverket. MSD har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for Januvia i kombinasjon med insulin og metformin (trippel terapi).

Gitt at hos pasienter med redusert nyrefunksjon som har behov for justering av Januvia (dvs 25 mg eller 50 mg) er det kontra indisert bruken av metformin mener Legemiddelverket at kostnadseffektivitets vurdering for disse to styrker krever egen helseøkonomisk analyse.

Dette fordi bruken av Januvia 25 mg og 50 mg innebærer en ny pasient populasjon (reduert nyrefunksjon) og en ny behandlingsalgoritme (monoterapi eller i kombinasjon med insulin).

Det finnes, pd, ingen DPP-4hemmer som har forhåndsgodkjentrefusjon som monoterapi eller i kombinasjon med insulin (dobbel terapi). Hos pasienter med redusert nyrefunksjon som krever dosejustering for Januvia er det kun insulin som kan brukes siden alle andre forhåndsgodkjente preparater krever kombinasjon med metformin og eller SU.

Legemiddelverket sendte MSD et brev om krav om helseøkonomisk analyse for Januvia 25mg og 50 mg (referanse 12/07838 og 12/09753), det ble videre avholdt møte hos Legemiddelverket den 12.12. 2012 og et arbeidsmøte den 8. mars 2013.

Det ble diskutert valg av komparator samt valg av helseøkonomisk analyse, CUA versus kostminimeringsanalyse (m.m.). Legemiddelverket anbefalte at ved å velge en kostminimeringsanalyse er det en forutsetning at effekt og bivirkningsprofil mellom komparator og preparatet det søkes refusjon for er sammenlignbare. Dette må dokumenteres via studier, indirekte sammenligninger, metaanalyser og nettverksmetaanalyser.

Det er firmaenes ansvar å skaffe slik dokumentasjon og valget av analyse og komparator er firmaenes valg, siden det er dem som har eierskap til dokumentasjonen.

MSD har valgt å sende en kostnadsminimeringsanalyse. Under er (delvis) svaret på kravet om en selvstendig analyse og valg av komparator:

«Det har ikke vært noen endring i indikasjon for Januvia i forhold til behovet for disse nye styrkene, kun en endring i forsiktighetsregler og dosering ved at man nå har fått dokumentert at legemidlet også kan brukes av pasienter med redusert nyrefunksjon»

I Legemiddelverkets sin vedtak fra 2009 står:

«Vedtaket gjelder følgende varenummer: 76024, 76033

Begrunnelse

Vildagliptin, et legemiddel i samme gruppe som sitagliptin, har tidligere fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Sitagliptin er vist å ha sammenlignbar effekt med vildagliptin. MSD søker om nye priser, noe som gir refusjonspriser lavere enn maksimalpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3. Med de nye prisene er også behandlingskostnadene sammenlignbare for de to legemidlene. Som følge av dette mener Legemiddelverket at Januvia også er et kostnadseffektivt og refusjonsverdig alternativ. Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon av sitagliptin med følgende refusjonsvilkår, som er tilsvarende de for vildagliptin:

- Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og
- kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt»

I en sist mailkorrespondanse mellom MSD og Legemiddelverket (dok nr.12/07838-19) begrunner MSD på følgende måte sin val av komparator:

«Januvia 25 mg og 50 mg er nye styrker og det kreves ikke helseøkonomisk analyse dersom det kan fremlegges dokumentasjon for at søknaden ikke fører til økte kostnader eller endring med hensyn til indikasjon (Mal for refusjonssøknader fra Legemiddelverket). For å kunne dokumentere at søknaden ikke vil føre til økte kostnader, må det velges komparator. MSD valgte Trajenta, som er den raskest voksende og nest største DPP4 hemmer (Januvia 100 mg er størst, men anbefales ikke til pasienter med GFR<50 ml/min), som komparator med utgangspunkt i at denne brukes i henhold til gjeldende refusjonsvilkår. SLV presiserer at ingen DPP4-hemmer per i dag har innvilget refusjon for behandling som monoterapi /sammen med insulin, og således ikke er relevant komparator. Vi bemerker at det fremdeles er relevant, da produktene kan forskrives på hvit resept, og utgifter påløper Folketrygden i form av bidrag (90 % utover egenandel).»

I Legemiddelverkets sin mal for refusjonssøknader står:

«2. Søknaden gjelder legemidler med:

a) nytt virkestoff, b) ny kombinasjon av kjente virkestoff, c) ny indikasjon, d) ny legemiddelform, e) ny styrke, f) synonympreparat, g) ny pakning/nytt varenummer.

Dersom søknaden gjelder for legemidler som faller innunder punktene 2 d)– g), og det blir lagt ved dokumentasjon som viser at søknaden ikke fører til økte kostnader eller endringer med hensyn til indikasjon, ønskes det kun informasjon for punktene 1–7. Dersom søknaden gjelder for legemidler som faller innunder punkt 2 g) og pakningsstørrelsen(e) ikke avviker med mer enn 20 % fra eksisterende pakning med refusjon, er det ikke nødvendig med separat refusjonssøknad dersom det angis i samtidig prissøknad at det også søkes om refusjon.»

I dette tilfelle kan medføre søkt refusjon en økning i kostnader da det gjelder en pasientpopulasjon som per i dag ikke er omfattet i dagens generell refusjonsordning, som nevnt ovenfor.

Når det gjelder valg av komparator fremstår i Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser følgende:

«Hovedprinsippet er at de(t) mest aktuelle alternativene skal være de(t) alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Dette vil ofte være dagens etablerte praksis (i følge den relevante fagmedisinske foreningen definerer det, for eksempel) eller den behandlingen som er mest brukt. Alternativene kan bestå av annen behandling enn legemidler (f. eks kirurgi) og ta form av forebygging, kurativ behandling, lindrende behandling eller vaksom venting. Bare unntaksvis vil det være aktuelt kun å sammenlikne med ingen handling (nullintervensjon).

Når det ikke er klart hva som er det mest brukte alternativet, men finnes flere mye brukte alternativer, bør man inkludere flere sammenlikningsalternativer.»

MSD i sin søknad, har basert sitt valg av komparator for å kunne dokumentere at søknaden ikke vil føre til økte kostnader, slik det fremstår i sist korrespondanse. En slik tilnærming er ikke tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og som oftest medfører feil valg av komparator

Legemiddelverket har vurdert innsendt informasjon og konkluderer som følger:

- Selv om det ikke har vært endringer i indikasjon, utelukker innvilget refusjon fra 2009 pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon.
- Det var kun Januvia 100 mg som fikk refusjon. Januvia 100 mg brukes ikke hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon
- Legemiddelverket mener ikke at effekten for Januvia er annerledes i disse styrkene. Effekten er vurdert i MT prosessen. Kostnadseffektivitet kan derimot være annerledes og dette er ikke vurdert.
- Når det gjelder kostnadseffektivitet, er Januvia vurdert som tilleggsbehandling til metformin og eller SU. Hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon seponeres som regel bruken av metformin og SU. Da vil bruken av insulin trappes opp. Størrelse på en slik justering og konsekvensene er ikke vurdert i henhold til kostnadseffektivitet. Det er heller ikke vurdert kostnadseffektivitet for Januvia som monoterapi.
- MSD har valgt Trajenta som relevant komparator for 25/50 mg ved redusert nyrefunksjon. Det fremstår som noe uklart hva som er relevant komparator her, også fordi søker selv presenterer forslag til refusjonsvilkår som implisitt indikerer at insulin kan være komparator. Dette alternativet er ikke belyst i søknaden.

MSD har konkludert med at Januvia 25 og 50 mg til behandling av pasienter med moderat og alvorlig nyresvikt er kostnadsbesparende sammenlignet med bruk av Trajenta, og dermed representerer et kostnadseffektivt alternativ.

Ingen DPP-4 hemmer (inkludert Trajenta) har forhåndsgodkjent refusjon for pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon, siden det er krav (refusjonsberettiget bruk) at for å få disse preparater på blå resept at de brukes i kombinasjon med metformin og eller SU. MSD baserer seg på refusjonssøknad for Trajenta for å redegjøre at effekt og bivirkningsprofil er lignende. Som nevnt over, er pd. ingen DPP-4 hemmer forhåndsgodkjent som monoterapi. Alle er refundert med metformin og eller SU som tilleggsterapi. Dette ekskluderer pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon. Legemiddelverket mener ut fra medisinske kriterier at det mest relevante alternativet for Januvia 25 og 50 mg er som alternativ til insulin for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dvs. som monoterapi. Et relevant alternativ kan også være som tillegg til insulin. Legemiddelverket anser at Januvia kombinert med sulfonylurea eller metformin eller kombinasjon av disse to virkestoffene dels er kontraindisert og dels mindre relevant.

Legemiddelverket konkluderer at valget av komparator er feil.

- MSD har valg en kostnadsminimeringsanalyse for å vurdere kostnadseffektivitet for Januvia. Legemiddelverket godtar ikke en slik tilnærming, siden valgte komparatorene er ikke vurdert i henhold til kostnadseffektivitet.

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 08-08-2013. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 134 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten/vedtak på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktsbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:

"Selv om det i taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktsbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike opplysninger skal være undergitt taushetsplikt Dette innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.

Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Statens legemiddelverk vil ikke publisere rapporten før klagefristen er utløpt. Påklages avslaget til Helse- og omsorgsdepartementet, vil publisering tidligst skje etter departementets endelige avgjørelse i saken.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Audun Hågå
direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde

Vedlegg: Klageskjema