

Datum
2014-04-01Vår beteckning
3504/2013**SÖKANDE**Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-04-02 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vipdomet	Filmdragerad tablett	12,5 mg/1000 mg	56 tablett(er)	478470	302,5	355,5
Vipdomet	Filmdragerad tablett	12,5 mg/850 mg	56 tablett(er)	124467	302,5	355,5

Begränsningar

Subventioneras 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

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Vipdomet	Filmdragerad tablett	12,5 mg/1000 mg	56 tabletter	478470	302,5
Vipdomet	Filmdragerad tablett	12,5 mg/850 mg	56 tabletter	124467	302,5

UTREDNING I ÄRENDET

Vipdomet är ett peroralt diabetesläkemedel som är indicerat för behandling av vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes:

- som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter för vilka den högsta tolererade dosen av enbart metformin ger otillräcklig kontroll, eller de som redan behandlas med en kombination av alogliptin och metformin.
- i kombination med pioglitazon (dvs. behandling med trippelkombination) som tilläggsbehandling till kost och motion hos vuxna patienter för vilka den högsta tolererade dosen av metformin och pioglitazon ger otillräcklig kontroll.
- i kombination med insulin (dvs. behandling med trippelkombination) som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter för vilka insulin vid en stabil dos och enbart metformin ger otillräcklig glykemisk kontroll.

Diabetes mellitus är en sjukdom som karakteriseras av förhöjt blodsocker. Normalt regleras blodsockernivåerna av hormonet insulin, som insöndras när blodsockret stiger och verkar genom att stimulera upptag av socker i bland annat skelettmuskulatur, fettvävnad och lever. Vid diabetes är insulinproduktionen och/eller känsligheten för insulin rubbad. Det finns två varianter av diabetes, varav typ 2-diabetes är den vanligaste. Vid typ 2-diabetes förekommer en nedsatt känslighet för insulin (insulinresistens) i kombination med en gradvis avtagande insulinproduktion. Läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes går ut på att motverka insulinresistens och stimulera insulinfrisättning. Målet med behandlingen är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer.

Vipdomet är en kombination av två perorala blodglukossänkande läkemedel, metformin och alogliptin. Metformin verkar genom att uppreglera de insulinberoende GLUT4-transportörerna i skelettmuskulatur, och genom att hämma nybildning av socker i levern. Alogliptin hör till gruppen dipeptylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare. Proteinet DPP-4 är ett enzym som finns hos många celltyper, och vars funktion är att inaktivera peptider som innehåller aminosyrorna prolin eller alanin. DPP-4 spelar en viktig roll i blodsockerkontrollen genom inaktivering av hormoner som ökar frisättningen av insulin, s.k. inkretiner. DPP-4-hämmare förhindrar denna inaktivering, med följden att större mängder insulin insöndras,

vilket i sin tur leder till lägre blodsockernivåer. Sedan tidigare finns tre kombinationer av metformin och olika DPP-4-hämmare inom läkemedelsförmånen. De enskilda komponenterna i Vipdomet finns också tillgängliga som separata läkemedel. Alogliptin marknadsförs med namnet Vipidia. För metformin finns generika.

Enligt nationella riktlinjer för diabetesvården (2010) ska metformin användas i första hand vid läkemedelsbehandling för blodsockerkontroll vid typ 2-diabetes. I andra hand rekommenderas sulfonureider (SU) eller insulin. I tredje hand, eller när metformin/SU är kontraindicerade, kan andra perorala läkemedel användas, antingen som monoterapi eller i kombination med andra preparat. Vipdomet, som är en kombination av metformin och en DPP-4-hämmare, kommer därmed in som tredje linjens behandling i läkemedelsbehandling av diabetes.

Vipdomet administreras två gånger dagligen, och finns tillgängligt i två doser, 12,5 mg/850 mg respektive 12,5 mg/1000 mg alogliptin/metformin.

I det kliniska underlaget som utvärderades inom ramen för det regulatoriska godkännandet av alogliptin ingick fem placebokontrollerade fas III-studier. Dessa utfördes på vuxna patienter med typ 2-diabetes som inte uppnått glykemisk kontroll med kost och motion eller med annan diabetesbehandling, och uppföljningstiden för samtliga fas III-studier var 26 veckor. Studierna utvärderade alogliptin som monoterapi, i kombination med metformin, sulfonureider, pioglitazon och insulin.

Företaget har också utfört två långtidsuppföljningar (52 veckor) med aktiv kontroll. I den ena undersöks effekten av alogliptin som tillägg till metformin i en non-inferiorityjämförelse med sulfonureiden glipizid. I den andra jämförs kombinationen av alogliptin, metformin och pioglitazon 30 mg med metformin och pioglitazon 45 mg i en non-inferioritydesign.

Kombinationen av alogliptin och metformin har studerats i sju olika randomiserade studier med sammanlagt ca 4 200 patienter. I en studie med knappt 800 patienter visades att kombinationen alogliptin 12,5 mg och metformin 1000 mg två ggr per dag har en mer gynnsam effekt på HbA1c efter 26 veckor jämfört med alogliptin eller metformin för sig. Vipdomet är en fastdoskombination av alogliptin (12,5 mg) och metformin (850 eller 1000 mg) för dosering två ggr per dag. Bioekvivalensstudier visar att fastdoskombinationen är farmakokinetiskt bioekvivalent med att ta de båda läkemedlen individuellt, och att administrering av 12,5 mg alogliptin två ggr per dag är bioekvivalent med 25 mg en gång per dag med avseende på DPP-4-inhibition.

I fas III-studierna var förändring i HbA1c från baseline det primära utfallsmåttet. Sekundära utfallsmått inkluderar t ex fasteplasmaglukos, incidens av hyperglykemi och hypoglykemi. Från fas III-studierna kan slutsatser dras om effekten av alogliptin i olika kombinationer med andra diabetesläkemedel. Som tillägg till metformin är effekten av alogliptin -0,48 %.

Företaget har också utvärderat alogliptin i en säkerhetsstudie med avseende på risk för kardiovaskulär sjuklighet hos mer än 5 000 patienter med diabetes och kranskärslsjukdom, och ett genomsnittligt HbA1c på ca 8 procent. Patienterna randomiserades till alogliptin eller placebo som tillägg till tidigare antglykemisk behandling och följdes i upp till 40 månader

3504/2013

(median 18 månader). Resultatet visar att dessa högriskpatienter inte löper någon överrisk för allvarliga hjärtkärlhändelser jämfört med placebo. Vikt och blodfetter skilde sig inte över tid mellan gruppen som fick alogliptin respektive placebo. Även HbA1c utvärderades i denna studie, och för de patienter som data finns tillgängliga visades HbA1c ligga ungefär en halv procentenhet lägre än placebo i upp till 36 månader.

CHMP konstaterar i utredningsprotokollet att effekten av alogliptin på blodsockerkontroll liknar effekten av övriga DPP-4-hämmare. Företaget har utfört indirekta jämförelser som visar att den blodsockersänkande effekten av alogliptin är minst lika god som DPP-4-hämmarna sitagliptin och saxagliptin när läkemedlen används som tillägg till metformin.

Relevant jämförelsealternativ för Vipdomet är de enskilt ingående substanserna, alltså alogliptin (Vipidia) och metformin (generiskt). Kostnaden per dag för Vipdomet är något lägre än jämförelsealternativet för styrkan 12,5 mg/850 mg, och ca 10 procent lägre än jämförelsealternativet för styrkan 12,5 mg/1000 mg. Kostnaden per dag för Vipdomet är också lägre än andra kombinationsläkemedel med metformin och DPP-4-hämmare. Eftersom Vipdomet antas ha likvärdig effekt som jämförelsealternativet samt en lägre kostnad per dag hänvisar företaget till att behandling med Vipdomet är kostnadsbesparande samt att övriga kostnader vid behandling är densamma som för jämförelsealternativen.

SKÄLEN 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.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

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.

TLV gör följande bedömning.

Vipdomet är ett peroralt diabetesläkemedel som är en fastdoskombination av metformin och DPP-4-hämmaren alogliptin. De tre tidigare godkända och subventionerade läkemedlen i gruppen ingår i läkemedelsförmånen för patienter som först har provat metformin,

3504/2013

sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är tillämpliga. Relevant jämförelsealternativ till Vipdomet är de enskilt ingående substanserna alogliptin (Vipidia) och metformin (generiskt).

Effekt och säkerhet jämfört med placebo som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesläkemedel eller insulin har demonstrerats för alogliptin i fem fas III-studier. Kardiovaskulär säkerhet jämfört med placebo har också säkerställts i en långtidsstudie på patienter med diabetes och kranskärslsjukdom. I utredningsprotokollet från det regulatoriska godkännandet framhålls att effekten av alogliptin är jämförbar med övriga DPP-4-hämmare på marknaden. Vipdomet är en fastdoskombination

Företaget har i en indirekt jämförelse visat att kombinationen av alogliptin och metformin har en effekt och säkerhet som är likvärdig övriga kombinationer av metformin och DPP-4-hämmare på marknaden.

TLV:s bedömning är att Vipdomet ger en lika gynnsam effekt på blodsockerkontroll som jämförelsealternativet men till en lägre kostnad.

Andra kombinationer av metformin och DPP-4-hämmare 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 Vipdomet i någon större utsträckning skiljer sig från dessa preparat varken till effekt eller säkerhet bör Vipdomet ingå i läkemedelsförmånerna med samma begränsning.

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.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Vipdomet, med stöd av 11 §, ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsning till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin. Ansökan ska därför bifallas.

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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten 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: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren,

3504/2013

professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektör Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Jonas Lindblom. I handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Alicia Ahlberg deltagit.

Stefan Lundgren

Jonas Lindblom