

**SÖKANDE**

Boehringer Ingelheim AB  
Box 47608  
117 94 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-11-26 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Trajenta	Filmdragerad tablett	5 mg	Blisters, 30 x 1 tablett (endos)	091493	304,90	358,00
Trajenta	Filmdragerad tablett	5 mg	Blisters, 90 x 1 tablett (endos)	518897	1007,40	1074,50

***Begränsningar***

Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

***Villkor***

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om ovanstående begränsningar.

## ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Trajenta	Filmdragerad tablett	5 mg	Blistert, 30 x 1 tablett (endos)	091493	304,90
Trajenta	Filmdragerad tablett	5 mg	Blistert, 90 x 1 tablett (endos)	518897	1007,40

## UTREDNING I ÄRENDET

Trajenta (linagliptin) är ett peroralt läkemedel som är indicerat för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att förbättra glykemisk kontroll. Det är avsett att användas antingen i monoterapi till patienter där metformin inte är lämpligt eller i kombination med andra blodsockersänkande läkemedel såsom metformin, sulfonureid (SU) eller insulin, när dessa tillsammans med kost och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.

Diabetes mellitus är en sjukdom som karaktäriseras av för höga nivåer av socker i blodet. Normalt regleras blodsockernivåerna av hormonet insulin, som verkar genom att stimulera upptag av socker till kroppens celler. Vid diabetes är bukspottskörtelns förmåga att producera insulin störd. Detta leder till att sockret höjs till skadliga nivåer i blodet och i kroppens alla vävnader. Det finns olika former av diabetes. Den vanligaste är typ 2-diabetes som oftast debuterar i vuxen ålder. Vid typ 2-diabetes är kroppens celler mindre känsliga för insulin (insulinresistens) i kombination med att insulinproduktionen gradvis avtar. Sjukdomen är ofta ärftlig men kan också bero på livsstilsfaktorer såsom kost, motion, rökning och stress. Läkemedelsbehandling av diabetes typ 2 går ut på att motverka insulinresistens och stimulera insulinfrisättning. Målet med behandlingen är att minska risken för sjukdomskomplikationer.

Trajenta innehåller den aktiva substansen linagliptin. Linagliptin tillhör gruppen DPP-4-hämmare och verkar genom att hämma enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4). Genom att inaktivera DPP-4 förhindras nedbrytning av det kroppsegna hormonet GLP-1, vilket leder till att frisättningen av insulin ökar. Sedan tidigare finns det fyra DPP-4-hämmare inom förmånerna; Januvia, Onglyza, Galvus och Vipidia (där det sistnämnda för närvarande inte tillhandahålls i Sverige). I tidigare subventionsbeslut för DPP-4-hämmare har TLV bedömt att de har likvärdig effekt på gruppnivå. Samtliga har idag en begränsad subvention och subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

Enligt nationella riktlinjer för diabetsvård (Läkemedelsverket 2010, Socialstyrelsen 2010) ska metformin användas i första hand vid läkemedelsbehandling för blodsockerkontroll vid typ 2-diabetes. I andra hand rekommenderas sulfonureider eller insulin. I tredje hand, eller när metformin/sulfonureider är kontraindicerade, kan andra perorala läkemedel användas,

2320/2014

antingen i monoterapi eller i kombination med andra preparat. DPP-4-hämmare, den läkemedelsgrupp som Trajenta tillhör, utgör alltså tredjehandsval i dagens diabetesvård.

Trajenta finns i en styrka, 5 mg, och administreras en gång per dag. Det behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Företaget har jämfört Trajenta med både Januvia och Vipidia. Vipidia är den senaste DPP4-hämmare som godkänts i Sverige och finns sedan 2014-04-02 inom förmånerna. Företagets motivering till Vipidia som jämförelsealternativ var att Vipidia vid ansökningstillfället hade lägst pris av alla DPP-4-hämmare och att DPP-4-hämmare på gruppnivå har likvärdig effekt.

Företaget har redovisat tre kliniska studier där linagliptin utvärderats. Studierna har varit i jämförelse med placebo och företaget har använt studierna för att göra parvisa indirekta jämförelser med motsvarande studier för sitagliptin (Januvia). De studerade patientpopulationerna har varit patienter med pågående basbehandling med insulin, äldre patienter samt patienter med svår nedsatt njurfunktion. Samtliga studier har varit randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade med sänkning av HbA1c (mått på långsiktig blodsockerkontroll) som primärt utfallsmått. Resultatet visar att sänkningen av HbA1c ligger i samma storleksordning för linagliptin som för sitagliptin förutom i studien på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion där det var en större sänkning av HbA1c för linagliptin (-0,60 %) jämfört med sitagliptin (-0,40 %).

Företaget har också låtit utföra en justerad indirekt jämförelse enligt Buchermetoden mellan linagliptin (Trajenta) och alogliptin (Vipidia), baserat på studier som ingick i en publicerad systematisk litteraturöversikt och nätverksmetaanalys<sup>1</sup>. Analysen inkluderade samtliga godkända DPP-4-hämmare (substanserna sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin och vildagliptin). Jämförelsen visar att linagliptin (Trajenta) inte har en sämre effekt på HbA1c än alogliptin (Vipidia), oavsett om det används i monoterapi eller som tillägg till metformin, sulfonureider eller insulin.

För de studier som låg till grund för godkännandet av Trajenta konstaterade EMA i utredningsprotokollet att det rådde en osäkerhet kring effekten av linagliptin hos en europeisk population. Osäkerheten berodde på att det i studiepopulationerna var en hög andel med asiatiskt ursprung och att de placebojusterade effekterna var större i dessa populationer. Subgruppsanalys av de europeiska populationerna visade på lägre effekt och enligt EMA var denna effekt av tveksam klinisk relevans.

Behandlingskostnaden per dag för Trajenta är densamma som för Januvia. Ingen DPP-4-hämmare har lägre pris än Trajenta.

---

<sup>1</sup> Craddy et al. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Therapy*, 2014 Jun; 5(1): 1-41

## 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 gör följande bedömning.

Trajenta är en peroral tablett som används vid behandling av diabetes typ 2, en sjukdom som TLV bedömer har medelhög svårighetsgrad. Trajenta innehåller substansen linagliptin och hör till gruppen DPP-4-hämmare. TLV har i tidigare subventionsbeslut för olika DPP-4-hämmare bedömt att DPP-4-hämmare på gruppnivå har likvärdig effekt. De läkemedel som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna är Januvia, Onglyza, Galvus och Vipidia där samtliga har begränsad subvention. Subvention gäller endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

Företagets motivering till Vipidia som jämförelsealternativ var att Vipidia vid ansökningstillfället hade lägst pris av alla DPP-4-hämmare (cirka 20 % billigare än Januvia och Onglyza) och att DPP-4-hämmare på gruppnivå har likvärdig effekt.

Vipidia tillhandahålls för närvarande inte i Sverige. Priset för läkemedlet Januvia har sedan företaget skickat in ansökan sänkts till samma nivå som Vipidia. Därför bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Trajenta är Januvia.

De parvisa indirekta jämförelser som företaget gjort mellan linagliptin (Trajenta) och sitagliptin (Januvia) för tre olika patientpopulationer tyder på att linagliptin inte är sämre än sitagliptin avseende den blodsockersänkande effekten (HbA1c). Andelen asiater i studierna har varit låg (till skillnad mot den höga andelen i de pivotala studierna vilket EMA särskilt kommenterat i utredningsprotokollet), vilket medför att det är rimligt att anta att resultaten är representativa för motsvarande svenska diabetespatienter. Det finns dock en viss osäkerhet i dessa resultat på grund av att det endast är indirekta jämförelser som gjorts och att inklusionskriterierna i studierna varierat.

2320/2014

Den justerade indirekta jämförelse som företaget gjort mellan Trajenta och Vipidia kan inte utgöra underlag för ett subventionsbeslut eftersom TLV bedömer att jämförelsealternativet ska vara Januvia. Därför har TLV utfört en justerad indirekt jämförelse mellan linagliptin (Trajenta) och sitagliptin (Januvia), baserat på studierna från tidigare nämnda systematiska litteraturöversikt<sup>1</sup>. Resultaten visar att linagliptin inte är sämre än sitagliptin avseende den blodsockersänkande effekten (HbA1c) när det ges i monoterapi eller som tillägg till metformin (non-inferiority, givet en marginal på 0,4 procentenheter HbA1c).

Sammantaget bedömer TLV att effekten av Trajenta är likvärdig med effekten av Januvia.

Det ansökta priset för Trajenta innebär att kostnaden per dygn är lika för Trajenta och Januvia. Ingen DPP-4-hämmare har lägre pris än Trajenta. Både Trajenta och Januvia administreras oralt en gång per dag.

Jämförelsealternativet Januvia ingår i läkemedelsförmånerna med en begränsad subvention. Eftersom inget tyder på att Trajenta avviker effekt- eller säkerhetsmässigt jämfört med Januvia och eftersom behandlingarkostnaden per dygn är lika så bör också Trajenta 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.

Sammanfattningsvis, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och bifaller därför ansökan med följande begränsning:

*(Trajenta) subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.*

## 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 hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska

2320/2014

utredaren Karin Melén. I handläggningen har även medicinske utredaren Jonas Lindblom och hälsoekonomen Stefan Odeberg deltagit.

Stefan Lundgren

Karin Melén