

Datum  
2014-04-01Vår beteckning  
3503/2013**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)
Vipidia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 98 tabletter	581871	1 101	1 170
Vipidia	Filmdragerad tablett	6,25 mg	Blister, 28 tabletter	507653	282	334,5
Vipidia	Filmdragerad tablett	12,5 mg	Blister, 28 tabletter	055726	282	334,5
Vipidia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 28 tabletter	112199	282	334,5

***Begränsningar***

Subventioneras endast för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin.

***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)
Vipidia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 98 tabletter	581871	1 101
Vipidia	Filmdragerad tablett	6,25 mg	Blister, 28 tabletter	507653	282
Vipidia	Filmdragerad tablett	12,5 mg	Blister, 28 tabletter	055726	282
Vipidia	Filmdragerad tablett	25 mg	Blister, 28 tabletter	112199	282

## UTREDNING I ÄRENDET

Vipidia är ett peroralt diabetesläkemedel som är indicerat för behandling av vuxna (18 år och äldre) med typ 2-diabetes för att förbättra glykemisk kontroll i kombination med andra glukossänkande läkemedel, däribland insulin, när dessa, tillsammans med kost och motion, inte ger tillräcklig 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.

Den aktiva substansen i Vipidia, 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 följderna att större mängder insulin insöndras, vilket i sin tur leder till lägre blodsockernivåer. Sedan tidigare finns tre DPP-4-hämmare inom läkemedelsförmånen. Till skillnad från dessa är Vipidia endast indicerat i kombination med andra glukossänkande läkemedel.

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. DPP-4-hämmarna utgör alltså tredjehandsval i dagens diabetesvård.

Vipidia administreras en gång dagligen och finns tillgängligt i tre doser, 25, 12,5 och 6,25 mg. De lägre doserna är avsedda för patienter med olika grader av njursvikt. Alogliptin är också godkänt i fastdoskombination med metformin (Vipdomet) och med pioglitazon, Incresync.

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.

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 %, som tillägg till sulfonureider -0,53 %, som tillägg till TZD -0,49 % och som tillägg till insulin -0,59 %.

Företaget har också utvärderat alogliptin i en säkerhetsstudie med avseende på risk för kardiovaskulär sjuklighet hos mer än 5 000 patienter med diabetes och kranskärlssjukdom, 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 (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 jämförelsealternativen sitagliptin och saxagliptin när läkemedlen används som monoterapi eller som tillägg till metformin. I kombination med andra preparat – SU och pioglitazon – är det inte statistiskt säkerställt att effekten av alogliptin är minst lika god som jämförelsealternativen. Underlaget stöder å andra sidan inte påståendet att alogliptin skulle ha en sämre effekt än jämförelsealternativen i dessa kombinationer.

Kostnaden per dag för Vipidia är ca 20 procent lägre än för jämförelsealternativen. Eftersom Vipidia antas ha likvärdig effekt som övriga DPP4-hämmare eller kombinationspreparat med metformin samt en lägre kostnad per dag hänvisar företaget till att behandling med Vipidia 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.

Vipidia är ett peroralt diabetesläkemedel som ingår i gruppen DPP-4-hämmare. De tre tidigare godkända och subventionerade läkemedlen i gruppen ingår i läkemedelsförmånen för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är tillämpliga. Januvia och Onglyza har tidigare bedömts ha likvärdig effekt, och de har samma pris. Galvus har ett lägre pris än Januvia och Onglyza, men är förenad med risk för leverbivirningar. Med anledning av detta bedömer TLV att Januvia och Onglyza är relevanta jämförelsealternativ till Vipidia. Till skillnad från jämförelsealternativen, som kan användas som monoterapi, är Vipidia endast godkänt för användning i kombination med andra perorala diabetesläkemedel eller insulin.

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

3503/2013

Företaget har i en indirekt jämförelse visat att Vipidia har en effekt och säkerhet som är likvärdig jämförelsealternativen Januvia och Onglyza när läkemedlen används i kombination med metformin. I ren statistisk bemärkelse har företaget inte visat att Vipidia är likvärdigt jämförelsealternativen i andra kombinationer (t ex med sulfonureider, pioglitazon eller insulin), men det finns heller ingen anledning att misstänka att Vipidia skulle ha en sämre effekt än jämförelsealternativen i dessa kombinationer.

Alogliptin är enligt de regulatoriska myndigheterna effektivt och säkert även hos äldre patienter, hos patienter med hjärt-kärlsjukdom och hos patienter med nedsatt njurfunktion. För den sistnämnda gruppen bör dock dosen justeras.

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

Jämförelsealternativen till Vipidia 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 Vipidia i någon större utsträckning skiljer sig från dessa preparat varken till effekt eller säkerhet bör Vipidia ingå i läkemedelsförmånerna med liknande begränsning. Eftersom alogliptin inte godkänt för monoterapi, bör läkemedlet endast subventioneras för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin.

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 Vipidia, 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, 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