

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Lyumjev (insulin lispro)

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna med diabetes mellitus.

Förslag till beslut

Bifall för Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 enheter/ml och Kwikpen förfylld penna 200 enheter/ml

Avslag för Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna 100 enheter/ml

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lyumjev
Aktiv substans	insulin lispro
ATC-kod	A10AB04
Beredningsform	Injektionsvätska
Företag	Eli Lilly Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-09-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Typ 1- och typ 2-diabetes
Relevant jämförelsealternativ	Insulin lispro Sanofi ¹ och Humalog ²
Antal patienter i Sverige	Cirka 200 000 vuxna patienter mellan 20 – 85+ år använde insuliner eller insulinanaloger år 2020 enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor AUP år [-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 97 miljoner kronor AUP de senaste 12 månaderna ³

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lyumjev	100 E ⁴ /ml	Injektionsvätska, 10 ml	151,69	199,49
Lyumjev	100 E/ml	Cylinderampull, 5 x 3 ml	231,30	281,49
Lyumjev	100 E/ml	Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	265,28	316,49
Lyumjev	100 E/ml	Junior Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	265,28	316,49
Lyumjev	200 E/ml	Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	530,56	587,42

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Jien Long (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

¹ jämfört med Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna 100 E/ml

² jämfört med Lyumjev Junior förfylld penna 100 E/ml och förfylld penna 200 E/ml

³ avser ATC-kod A10AB04 och hämtades från Concise

⁴ enheter

Diarienummer: 699/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 enheter/ml
- Kwikpen förfylld penna 200 enheter/ml.

Förslag till beslut: **Avslag**

- Lyumjev injektionsvätska 100 enheter/ml
- Cylinderampull 100 enheter/ml
- Kwikpen förfylld penna 100 enheter/ml.

- Diabetes innebär en kroniskt förhöjd nivå av blodsocker, så kallad hyperglykemi. Sjukdomen orsakas av att kroppen saknar eller har nedsatt förmåga att bilda insulin, eller att kroppens känslighet för insulin är nedsatt. De långsiktiga komplikationerna av förhöjt blodsocker innebär en ökad risk för olika mikro- och makrovaskulära sjukdomar, exempelvis skador på njurar, ögon och fötter, samt hjärt- och kärlsjukdom.
- Lyumjev är avsett för behandling av diabetes mellitus hos vuxna.
- Lyumjev är ett direktverkande måltidsinsulin avsett att injiceras i direkt anslutning till måltid (0–2 minuter innan) alternativt upp till 20 minuter efter måltidsstart. Måltidsinsuliner tas tillsammans med ett basinsulin i en så kallad basal-bolus regim, alternativt som enda insulin vid administrering med insulinpump.
- TLV bedömer att Insulin lispro Sanofi⁵ och Humalog⁶ är relevanta jämförelsealternativ till Lyumjev.
- TLV bedömde i ärendet Fiasp (dnr 177/2017) att samtliga direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna (Apidra, Humalog och NovoRapid) var jämförbara med Fiasp avseende effekt och säkerhet. I aktuellt ärende visar företaget genom två indirekta jämförande studier att Lyumjev har jämförbar effekt med Fiasp avseende sänkning av HbA_{1c} som är ett mått på blodsockernivån.
- TLV bedömer att Lyumjev har jämförbar effekt med samtliga direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna avseende sänkning av blodsockernivån (HbA_{1c}). Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar har TLV baserat den hälsoekonomiska bedömningen på en kostnadsjämförelse.
- Insulin Lispro Sanofi är en biosimilar till Humalog och har lägst fastställt AUP av alla direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna, men finns dock endast i vissa av de aktuella förpackningarna; injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna med styrka 100 E/ml. Avseende Kwikpen förfylld penna 200 E/ml och Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml har Humalog lägst fastställt AUP.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att för tre av förpackningarna, injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna 100 E/ml, är kostnaden för Lyumjev högre än för Insulin lispro Sanofi.
- För två av förpackningarna för Lyumjev, Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml, är kostnaden densamma som för motsvarande förpackningar av Humalog.
- TLV bedömer att kostnaderna för användning av Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas avseende dessa förpackningar.
- TLV bedömer att kostnaderna för användning av Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna med styrka 100 E/ml inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås avseende dessa förpackningar.

⁵ jämfört med Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna 100 E/ml

⁶ jämfört med Lyumjev Junior förfylld penna 100 E/ml och förfylld penna 200 E/ml

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Diabetes mellitus	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	7
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	7
2.2	Budgetpåverkan.....	8
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	9
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	9
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	9
4	Regler och praxis	12
4.1	Den etiska plattformen	12
4.2	Författningstext m.m.	12
4.3	Praxis.....	12
5	Sammanvägning	13
6	Referenser	14
	Bilagor	15
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	15

1 Medicinskt underlag

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes innebär en kroniskt förhöjd nivå av blodsocker, så kallad hyperglykemi. Sjukdomen orsakas av att kroppen saknar eller har nedsatt förmåga att bilda insulin, eller att kroppens känslighet för insulin är nedsatt.

Diabetes delas upp i två huvudgrupper, typ 1- och typ 2-diabetes, men andra typer finns (exempelvis graviditetsutlöst diabetes och Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA). Diabetesförbundet uppskattar att antalet personer med diabetes i Sverige idag överstiger 500 000, av vilka 85-90 procent har typ 2-diabetes. Cirka 150 000 personer har sjukdomen i Sverige utan att veta om det [1]. Skattningen är baserad på data från Nationella diabetesregistret [2] och IDF [3].

Typ 1-diabetes innebär att kroppen förlorar sin förmåga att producera insulin och den bakomliggande orsaken är vanligen att kroppens immunförsvar angriper de insulinproducerande cellerna (de Langerhanska öarna) i bukspottskörteln. Typ 1-diabetes är inte beroende av livsstilsfaktorer. Typ 1-diabetes utvecklas oftast när man är barn eller i tonåren, men man kan även få sjukdomen som vuxen.

Typ 2-diabetes är en progredierande sjukdom och innebär att kroppen av okänd anledning reagerar svagare på insulin. Typ 2-diabetes har starkt ärftlig koppling och är livsstilsberoende där fetma, kost och motionsvanor utgör betydande riskfaktorer.

Den kortsiktiga och akuta komplikationen av obehandlad diabetes är akut hyperglykemi, vilket kan leda till ketoacidosis (främst vid Typ 1-diabetes) och hyperosmolärt syndrom (främst äldre patienter med Typ 2-diabetes), båda potentiellt livshotande tillstånd. De långsiktiga komplikationerna av förhöjt blodsocker innebär en ökad risk för olika mikro- och makrovaskulära sjukdomar, exempelvis skador på njurar, ögon och fötter, samt hjärt- och kärlsjukdom.

1.2 Läkemedlet

Lyumjev är ett direktverkande måltidsinsulin och innehåller substansen insulin lispro med ny formulering som ger en snabbare absorption.

Lyumjev godkändes i mars 2020 av Europeiska Kommissionen i en centraliserad procedur (referensland Nederländerna).

1.2.1 Indikation

Behandling av vuxna med diabetes mellitus.

1.2.2 Verkningsmekanism

Lyumjev verkar främst genom att reglera glukosmetabolismen. Insuliner, däribland insulin lispro som är den aktiva substansen i Lyumjev, utövar sin specifika verkan genom att binda till insulinreceptorer. Receptorbundet insulin sänker blodsockervärdet genom att stimulera det perifera glukosupptaget i skelettmuskulatur och fettvävnad och hämma glukosproduktionen i levern. Insulin hämmar lipolys och proteolys och stimulerar proteinsyntensen.

Lyumjev är en beredning av insulin lispro som innehåller citrat och treprostininil. Citrat ökar kärlpermeabiliteten lokalt och treprostininil framkallar lokal kärlvidgning för att ge en snabbare absorption av insulin lispro.

1.2.3 Dosering/administrering

Det dagliga insulinbehovet hos vuxna är olika och delvis varierande, men ligger ofta mellan 0,5–1,0 enheter/kg/dygn.

Lyumjev är ett måltidsinsulin för subkutan administrering 0–2 minuter innan en måltid inleds, med möjlighet att administrera upp till 20 minuter efter att måltiden startat. Initial dosering ska bestämmas med hänsyn tagen till typen av diabetes och patientens vikt samt blodsockernivå.

Vid förskrivning av Lyumjev måste den snabbt insättande effekten beaktas. Fortsatta justeringar av Lyumjev-dosen ska baseras på patientens metabola behov, blodsockervärden och målvärde för glykemisk kontroll.

Dosjustering kan behövas vid byte från annat insulinpreparat samt vid förändring av fysisk aktivitet, samtidigt givna läkemedel, måltidsmönster (till exempel mängd och typ av föda, tidpunkt för måltider), njur- eller leverfunktion och vid akut sjukdom för att minska risken för hypo- eller hyperglykemi.

Lyumjev givet som subkutan injektion bör användas i kombination med medel- eller långverkande insulin som ges minst en gång om dagen, så kallad basal-bolusregim.

Om subkutan administrering med spruta krävs ska injektionsflaska användas. Lyumjev i cylinderrampuller ska endast användas för subkutana injektioner med flergångspennor från Lilly.

Lyumjev 100 enheter/ml Kwikpen och Junior Kwikpen samt Lyumjev 200 enheter/ml Kwikpen finns även för subkutan injektion. En Kwikpen ger 1-60 enheter i steg om 1 enhet i varje injektion. En Junior Kwikpen ger 0,5-30 enheter i steg om 0,5 enheter i varje injektion. Junior Kwikpen är lämplig för patienter som behöver mer exakta dosjusteringar.

Lyumjev kan även användas i insulinpumpsystem, så kallat kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII) och används då både som bolus- och basinsulin.

Vid behov kan Lyumjev ges intravenöst av hälso- och sjukvårdspersonal.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

De övergripande målen vid behandling av diabetes är att bibehålla livskvaliteten och minimera kort- och långsiktiga biverkningar. Primärt uppnås detta genom att patienten med hjälp av behandlingen får kontroll på sin blodsockernivå. Det främsta måttet på långsiktig glukosnivå är HbA1c. Socialstyrelsen har publicerat nationella riktlinjer för diabetesvård [4] där bland annat målnivåer för HbA1c framgår.

HbA1c är en form av hemoglobin och bildas när hemoglobin reagerar med blodsocker, det vill säga glukos. HbA1c mäter hur mycket socker (glukos) som fastnat på hemoglobinet i de röda blodkropparna. Vid högt blodsocker fastnar mer socker än vid lågt. HbA1c – eller "långtidssocker" – speglar hur blodsockret varit i genomsnitt under cirka två till tre månader före provtagningen (REF diabetesförbundet).

Typ 1-diabetes behandlas med insulin, vanligen ett basinsulin (långverkande eller medellångverkande) i kombination med ett måltidsinsulin, så kallade basal-bolusregim. Detta kan innebära sex till åtta injektioner per dag. Insulinet kan även distribueras med hjälp av insulinpump (CSII-system), då enbart ett direktverkande insulin används.

Allmänna behandlingsrekommendationer för Typ 2-diabetes finns publicerade av Läkemedelsverket [5]. Även i Socialstyrelsens riktlinjer för diabetesvård [4] finns rekommendationer för typ 2-patienter. Primärt behandlas patienter med typ 2-diabetes med ändringar i kost och motion, samt med viktreduktion. När detta inte har effekt finns olika tablettbehandlingar som bland annat ökar insulinkänsligheten, främst metformin. Insulin, inklusive måltidsinsulin, kan bli aktuellt om inte tillräcklig glukoskontroll uppnås med annan behandling.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Inom läkemedelsförmånen finns sedan tidigare sex direktverkande måltidsinsuliner: Humalog, Insulin lispro Sanofi, Fiasp, Insulin aspart Sanofi, NovoRapid och Apidra.

Företaget anser att Fiasp och Humalog är de relevanta jämförelsealternativen till Lyumjev. Fiasp innehåller insulin aspart tillsammans med nikotinamid (vitamin B3) för att få en snabbare absorption. Företaget motiverar valet med likheter i absorption och tid-effektprofil, samt att egenskaperna kan ge ökad flexibilitet för patienterna, varför Fiasp utgör det mest relevanta jämförelsealternativet för tre av Lyumjevs förpackningar med styrka 100 E/ml, injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna. Detta har även bekräftats av företagets kliniska experter.

För två av Lyumjevs förpackningar, Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml, finns ingen motsvarighet för Fiasp. Här finns enbart Humalog Junior Kwikpen och Humalog Kwikpen 200 E/ml. Företaget anger Humalog som jämförelsealternativ för dessa två förpackningar.

TLV:s diskussion

Det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta och tillgängliga behandlingsalternativen ska utgöra relevant jämförelsealternativ. Insulin Lispro Sanofi är en biosimilar till Humalog och har lägst fastställt AUP av alla direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna, men finns dock endast i vissa av de aktuella förpackningsstorlekarna; injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna med styrka 100 E/ml. Avseende Kwikpen förfylld penna 200 E/ml och Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml har Humalog lägst fastställt AUP.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Insulin lispro Sanofi är relevant jämförelsealternativ för tre av Lyumjevs förpackningar med styrka 100 E/ml; injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna.

Vidare bedömer TLV i enlighet med företaget att Humalog är relevant jämförelsealternativ för två av Lyumjevs förpackningar; Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten av Lyumjev undersöktes i tre randomiserade, kontrollerade studier på vuxna patienter.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PRONTO-T1D 2020 [6]	Randomiserad, blindad och oblin-dad, treat-to-tar-get. Tre-armad.	Insulin lispro (Lyumjev) vid måltid eller 20 min efter måltids-start jämfört med	1222 patienter med Typ 1-dia-betes	Insulin lispro (Lyumjev) har jäm-förbar effekt med referensprodukten

		referensprodukt insulin lispro (Humalog) vid måltid. Samtliga som tillägg till antingen insulin glargin eller insulin degludek		insulin lispro (Humalog) i att sänka HbA1c.
PRONTO-T2D 2020 [7]	Randomiserad, blindad, treat-to-target. Två-armed.	Insulin lispro (Lyumjev) vid måltid jämfört med referensprodukt insulin lispro (Humalog) vid måltid. Båda som tillägg till antingen insulin glargin eller insulin degludek	673 patienter med Typ 2-diabetes	Insulin lispro (Lyumjev) har jämförbar effekt med referensprodukten insulin lispro (Humalog) i att sänka HbA1c.
PRONTO-Pump 2020 [8]	Randomiserad, dubbelblindad överkorsningsstudie	Insulin lispro (Lyumjev) jämfört med referensprodukt insulin lispro (Humalog) i pumpsystem för kontinuerlig insulininfusion (CSII)	49 patienter med Typ 1-diabetes	Pumpkompatibilitet bekräftad.

Typ 1-diabetes – PRONTO-T1D

Metod

PRONTO-T1D [6] var en 26 veckor lång treat-to-target-prövning⁷ (non-inferiorstudie) där man undersökte effekten av insulin lispro (Lyumjev) hos 1 222 patienter som behandlades med flera injektioner dagligen. Patienterna randomiserades till antingen blindat insulin lispro (Lyumjev) vid måltid, blindat referensprodukt insulin lispro (Humalog) vid måltid, eller öppet insulin lispro (Lyumjev) efter måltid, samtliga i kombination med antingen insulin glargin eller insulin degludek. De patienter som fick blindat insulin vid måltid injicerade detta 0–2 minuter före måltid. Patienter som fick oblatat insulin lispro (Lyumjev) injicerade detta 20 min efter påbörjad måltid.

Resultat

Ett målvärde för HbA1c på < 7 procent (non-inferiority) nåddes efter måltidens början för 37,4 procent av patienterna behandlade med måltidsinsulin lispro (Lyumjev), 33,6 procent av patienterna behandlade med måltidsinsulin lispro (Humalog) och 25,6 procent av patienterna som fick insulin lispro (Lyumjev).

Basal-, bolus- och total insulindos var likartade i studiearmarna vid 26 veckor.

Efter 26-veckorsperioden fortsatte de två blindade behandlingsarmarna till en total studielängd på 52 veckor. Skillnaden i HbA1c mellan behandlingarna vid 52 veckor var inte statistiskt signifikant.

⁷ Patienter behandlas till ett målvärde för HbA1c

Typ 2-diabetes – PRONTO-T2D

Metod

PRONTO-T2D [7] var en 26 veckor lång treat-to-target-prövning där man undersökte effekten av Lyumjev hos 673 patienter som randomiserades till antingen blindat måltidsinsulin lispro (Lyumjev) eller blindat måltidsinsulin lispro (Humalog), båda i kombination med ett basalininsulin (insulin glargin eller insulin degludek) i en basal-bolus-regim. Måltidsinsulin lispro (Lyumjev) eller måltidsinsulin lispro (Humalog) injicerades 0-2 minuter före måltiden.

Resultat

Ett målvärde för HbA1c på < 7 procent (non-inferiority) nåddes för 58,2 procent av patienterna behandlade med måltidsinsulin lispro (Lyumjev) och 52,5 procent av patienterna behandlade med insulin lispro (Humalog).

Basal-, bolus- och total insulindos var likartade i studiearmarna i slutet av prövningen.

Typ 1-diabetes – vuxna. CSII

Metod

PRONTO-Pump [8] var en 12 veckor lång, dubbelblindad överkorsningsstudie (2 veckor om 6 veckor) där man undersökte kompatibilitet och säkerhet för insulin lispro (Lyumjev) och referensprodukten insulin lispro (Humalog) med ett externt system för kontinuerlig subkutan insulininfusion hos patienter som använde kontinuerlig glukosmonitor under hela studien.

Resultat

Det fanns ingen statistiskt signifikant behandlingsskillnad vad gällde frekvens eller incidens av felaktig behandling via infusionsset (n = 49).

Under period 1 i överkorsningsstudien gav insulin lispro (Lyumjev) ett numeriskt bättre resultat än insulin lispro (Humalog) vad gällde sänkning av genomsnittligt HbA1c. Insulin lispro (Lyumjev) sänkte HbA1c med -0,39 procent [-4,23 mmol/mol] från ett baslinjevärde på 6,97 procent [52,68 mmol/mol] och insulin lispro (Humalog) sänkte värdet med -0,25 procent [-2,78 mmol/mol] från ett baslinjevärde på 7,17 procent [54,89 mmol/mol]. Insulin lispro (Lyumjev) uppvisade statistiskt signifikant längre duration för den tid då glukosvärdet låg inom målområdet 71-140 mg/dl (3,9-7,8 mmol/l) inom 1 och 2 timmar efter frukoststarten jämfört med insulin lispro (Humalog).

Biverkningar

Den främsta biverkningen av insulinbehandling är hypoglykemi, både av lättare karaktär (insulinkänningar) som patienten själv kan behandla, men även allvarlig och akut som patienten inte kan behandla själv. Akut hypoglykemi kan leda till koma och är direkt livshotande. Vid basal-bolusregim är den totala förekomsten av hypoglykemi med direktverkande insulin inte högre än med humaninsulin [9].

TLV:s bedömning: Företagets kliniska studier visar att insulin lispro (Lyumjev) har jämförbar effekt med det relevanta jämförelsealternativet insulin lispro (Humalog) avseende sänkning av blodsockernivån (HbA1c).

1.4.2 Indirekta jämförelser

Företaget har jämfört effekt och säkerhet mellan de två direktverkande måltidsinsulinerna insulin lispro (Lyumjev) och insulin aspart (Fiasp) i två indirekta studier, med hjälp av Buchermetoden, hos patienter med typ 1-diabetes [10] och hos patienter med typ 2-diabetes [11].

Sammanfattningsvis visade de två indirekta jämförelserna att insulin lispro (Lyumjev) sänkte HbA1c från studiestart till vecka 26 minst lika effektivt som insulin aspart (Fiasp) både hos

patienter med typ 1- och typ 2-diabetes. Inga signifikanta skillnader gällande säkerhet observerades.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultatet från de indirekta jämförelserna visar att insulin lispro (Lyumjev) har jämförbar effekt med insulin aspart (Fiasp) avseende sänkning av HbA_{1c}.

TLV bedömde i ärendet Fiasp (dnr 177/2017) att samtliga direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna (Apidra, Humalog och NovoRapid) var jämförbara med Fiasp avseende effekt och säkerhet.

2 Hälsoekonomi

Lyumjev finns i fem förpackningar och företaget ansöker om att alla förpackningar ska ingå i läkemedelsförmånen. Företaget har i sin ansökan jämfört Lyumjev med Fiasp och Humalog. Priserna på förpackningarna av Lyumjev är desamma som motsvarande förpackningar av Fiasp och Humalog.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar (se avsnitt 1.4) har TLV baserat sin hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse mellan Lyumjev och Insulin lispro Sanofi⁸ och Humalog⁹, se avsnitt 1.3.2.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering

Enligt produktresuméerna för Lyumjev, Insulin lispro Sanofi och Humalog är doseringen individuell. Det dagliga insulinbehovet hos vuxna är olika och delvis varierande, men ligger ofta mellan 0,5–1,0 enheter per kg per dygn.

2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Det ansökta priset för Lyumjev finns redovisade i tabell 2 nedan.

Tabell 2 Läkemedelspriser (SEK)

Produkt	Styrka	Pris per förpackning (AUP)
Lyumjev injektionsvätska, 10 ml	100 E/ml	199,49 kr
Lyumjev cylinderampull, 5 x 3 ml	100 E/ml	281,49 kr
Lyumjev Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	100 E/ml	316,49 kr
Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	100 E/ml	316,49 kr
Lyumjev Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	200 E/ml	587,42 kr

2.1.3 Kostnadsjämförelse

Två av Lyumjevs förpackningar, Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml jämförs med Humalog Junior Kwikpen förfylld penna och Humalog Kwikpen förfylld penna 200 E/ml som har samma pris som motsvarande förpackning av Lyumjev.

För tre av Lyumjevs förpackningar, injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna 100 E/ml är kostnaden högre än för motsvarande förpackningar av Insulin lispro Sanofi.

Tabell 3 TLV:s kostnadsjämförelse

Produkt	Styrka	Pris per förpackning (AUP)	Pris per enhet (AUP)
Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	100 E/ml	316,49 kr	0,21 kr
Humalog Junior Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	100 E/ml	316,49 kr	0,21 kr
Lyumjev Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	200 E/ml	587,42 kr	0,20 kr
Humalog Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	200 E/ml	587,42 kr	0,20 kr
Lyumjev injektionsvätska, 10 ml	100 E/ml	199,49 kr	0,20 kr
Insulin Lispro Sanofi injektionsvätska, 10 ml	100 E/ml	168,96 kr	0,17 kr
Lyumjev cylinderampull, 5 x 3 ml	100 E/ml	281,49 kr	0,19 kr
Insulin Lispro Sanofi cylinderampull, 5 x 3 ml	100 E/ml	232,32 kr	0,15 kr
Lyumjev Kwikpen förfylld penna, 5 x 3 ml	100 E/ml	316,49 kr	0,21 kr
Insulin Lispro Sanofi förfylld penna, 15 ml	100 E/ml	253,19 kr	0,17 kr

⁸ jämfört med Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna 100 E/ml

⁹ jämfört med Lyumjev Junior förfylld penna 100 E/ml och förfylld penna 200 E/ml

TLV:s bedömning: TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för två av Lyumjevs förpackningar (Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Lyumjev Kwikpen förfylld penna 200 E/ml) är kostnaden densamma som motsvarande förpackningar av Humalog (Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Humalog Kwikpen förfylld penna 200 E/ml).

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för tre av Lyumjevs förpackningar med styrka 100 E/ml (injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna) är kostnaden högre än för motsvarande förpackningar av Insulin lispro Sanofi (injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna).

2.2 Budgetpåverkan

[-----]
-----].

Enligt företagets uppgifter hämtade från Socialstyrelsens läkemedelsstatistik använde 208 010 patienter insuliner eller insulinanaloger. [-----]
-----].

[-----]. Enligt företagets siffror hämtade från Socialstyrelsen, såldes totalt cirka 5,7 miljoner förpackningar av insuliner och insulinanaloger under 2020 [-----].

[-----]
-----].

TLV:s bedömning: Lyumjev bedöms ta andelar av befintlig marknad inom läkemedelsformånerna. TLV bedömer att företagets fullskaliga försäljning utgör en rimlig skattning.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV konstaterar att det inte finns någon publicerad rekommendation från National Institute of Health Excellence (NICE) eller Scottish Medicines Consortium (SMC).

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har gett företaget tillfälle att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 3 Företagets uppgifter om internationella priser och subventionsstatus för Lyumjev

[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[----- ----- -----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

4.3 Praxis

Fiasp

TLV biföll den 15 juni 2017 delvis Fisp (dnr 177/2017) ansökan om subvention. TLV beviljade Fiasp FlexTouch förfylld injektionspenna subvention.

TLV bedömde att effekten av Fiasp var jämförbar med effekten av Humalog och Apidra. TLV ansåg att den nytta som Fiasp tillför i form av flexibilitet avseende tidpunkt för injektion samt det snabbare anslaget i effekt kan potentiellt vara av värde för vissa patienter. Dock bedömdes inte värdet av denna nytta ha kvantifierats och därför inte kunna motivera ett högre pris än för jämförelsealternativen Humalog och Apidra.

Det ansökta priset för Fiasp FlexTouch injektionspenna var samma som det fastställda priset för Apidra SoloStar och Humalog KwikPen. TLV bedömde därför att kostnaden för behandling med Fiasp FlexTouch var rimlig.

5 Sammanvägning

Lyumjev är ett direktverkande måltidsinsulin avsett för behandling av diabetes mellitus hos vuxna.

Lyumjev innehåller insulin lispro (samma insulin som i Humalog) med tillsats av citrat och treprostiniil. Citrat ökar kärlpermeabiliteten lokalt och treprostiniil framkallar lokal vasodilatation för att ge en snabbare absorption av insulin lispro.

TLV bedömer att Insulin lispro Sanofi¹⁰ och Humalog¹¹ är relevanta jämförelsealternativ för patienter med typ 1-diabetes som behandlas i kombination med basinsulin och för patienter med typ 2-diabetes där behandling med metformin inte har gett tillräcklig effekt.

TLV bedömde i ärendet Fiasp (dnr 177/2017) att samtliga direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna (Apidra, Humalog och NovoRapid) var jämförbara med Fiasp avseende effekt och säkerhet. I aktuellt ärende visar företaget genom två indirekta jämförande studier att Lyumjev har jämförbar effekt med Fiasp avseende sänkning av HbA1c som är ett mått på blodsockernivån.

TLV bedömer att Lyumjev har jämförbar effekt med samtliga direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna avseende sänkning av blodsockernivån (HbA1c). Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar har TLV baserat sin hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

Insulin Lispro Sanofi är en biosimilar till Humalog och har lägst fastställt AUP av alla direktverkande måltidsinsuliner inom läkemedelsförmånerna, men finns endast i vissa av de aktuella förpackningarna; injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna 100 E/ml.

Avseende Kwikpen förfylld penna 200 E/ml och Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml har Humalog lägst fastställt AUP.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att för tre av Lyumjevs förpackningar, injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna 100 E/ml är kostnaden högre än för motsvarande förpackningar av Insulin lispro Sanofi.

För två av förpackningarna Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml är kostnaden densamma som för motsvarande förpackningar av Humalog.

TLV bedömer att kostnaderna för användning av Lyumjev Junior Kwikpen förfylld penna 100 E/ml och Kwikpen förfylld penna 200 E/ml är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas avseende dessa förpackningar.

TLV bedömer att kostnaderna för användning av Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och Kwikpen förfylld penna 100 E/ml inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås avseende dessa förpackningar.

¹⁰ jämfört med Lyumjev injektionsvätska, cylinderampull och förfylld penna 100 E/ml

¹¹ jämfört med Lyumjev Junior förfylld penna 100 E/ml och förfylld penna 200 E/ml

6 Referenser

- [1] Diabetesförbundet, "Diabetes i siffror," 2021.
- [2] "Nationella Diabetesregistret," <https://www.ndr.nu/#/>, 2019.
- [3] "International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/en/resources/>," 2019.
- [4] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för diabetesvård - Stöd för styrning och ledning.," <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-10-25.pdf>, 2018.
- [5] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation," <https://www.lakemedelsverket.se/48d5c7/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-typ-2-diabetes.pdf>, 2017.
- [6] L. Klaff *et al.*, "Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study," (in eng), *Diabetes Obes Metab*, vol. 22, no. 10, pp. 1799-1807, Oct 2020, doi: 10.1111/dom.14100.
- [7] T. Blevins, Q. Zhang, J. P. Frias, H. Jinnouchi, and A. M. Chang, "Randomized Double-Blind Clinical Trial Comparing Ultra Rapid Lispro With Lispro in a Basal-Bolus Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: PRONTO-T2D," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 43, no. 12, pp. 2991-2998, Dec 2020, doi: 10.2337/dc19-2550.
- [8] B. W. Bode *et al.*, "Compatibility and Safety of Ultra Rapid Lispro with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-Pump Study," (in eng), *Diabetes Technol Ther*, vol. 23, no. 1, pp. 41-50, Jan 2021, doi: 10.1089/dia.2020.0224.
- [9] A. Siebenhofer *et al.*, "Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, no. 2, p. Cd003287, Apr 19 2006, doi: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
- [10] B. Osumili, R. Paczkowski, E. Spaepen, B. Liao, and J. Tobian, "PDB6 Indirect Treatment Comparison (ITC) of ULTRA-RAPID Lispro Insulin (URLI) Versus FAST-Acting Insulin Aspart (FASTER ASPART) in Patients with Type 1 Diabetes (T1DM)," DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.603>, Abstract vol. 23, pp. 506 - 507, 2020.
- [11] A. S, "Indirect Treatment Comparison of Ultra Rapid Lispro insulin (URLi) vs. Fast Acting Insulin Aspart (Fiasp) in T2DM.," *Report, Eli Lilly and Company*, 2019.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.