



SÖKANDE

NOVO NORDISK SCANDINAVIA AB
Box 50587
202 15 Malmö

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Levemir ska ingå i läkemedelsförmånerna till de i tabellen angivna priserna även för behandling av patienter med diabetes typ 2 från och med den 19 juni 2007.

Läkemedelsförmånsnämnden upphäver därmed den begränsning av subventionen som fastställdes i beslutet den 6 oktober 2004 om Levemir (dnr. 527/2004).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Levemir®	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 E/ml	Förfylld penna, Flexpen 5x 3 ml	019758	538,95	596,50
Levemir®	Injektionsvätska, lösning, cylinderampull	100 E/ml	Cylinderampull, 5x 3 ml	019718	524,77	582,50

ANSÖKAN

Novo Nordisk Scandinavia AB (företaget) har ansökt om utökning av subventionen för Levemir att även omfatta patienter med diabetes typ 2. Levemir är sedan oktober 2004 subventionerat för patienter med typ 1 diabetes. Ansökan omfattar nedanstående produkter

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Levemir®	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 E/ml	Förfylld penna, Flexpen 5x 3 ml	019758	538,95
Levemir®	Injektionsvätska, lösning, cylinderampull	100 E/ml	Cylinderampull, 5x 3 ml	019718	524,77

BAKGRUND

Levemir är godkänt för behandling av diabetes mellitus och innehåller den verksamma substansen insulin detemir. Det är ett långverkande insulin som liknar det insulin som produceras i bukspottkörteln.

Företaget ansökte om subvention och pris hos läkemedelsförmånsnämnden. Merparten av de kliniska studierna som låg till grund för ansökan avsåg patienter med diabetes typ 1 och det hälsoekonomiska materialet var helt baserat på studier av patienter med diabetes typ 1.

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade den 6 oktober 2004 att läkemedlet Levemir skulle få ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av diabetes typ 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Levemir underlättar för glukos (blodsocker) att från blodet komma in i celler. Genom att kontrollera blodsockret minskas symtomen och komplikationerna av diabetes. Levemir kan ges en eller två gånger per dygn.

Indikationen för Levemir är densamma som vid tidpunkten för den tidigare ansökan om subvention. Däremot har doseringsanvisningarna ändrats. Tidigare innehöll doseringsanvisningarna inte kombinationen med diabetesläkemedel i tablettform som används vid diabetes typ 2. Detta har förändrats och doseringsanvisningar tar upp kombinationen med perorala läkemedel.

Företaget har nu ansökt om att Levemir ska få ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av diabetes typ 2 och har bifogat underlag som belyser behandling av patienter med denna typ av diabetes. Företaget har även gjort hälsoekonomiska analyser på denna grupp.

Data från tre randomiserade, parallella, multicenterstudier och en observationsstudie på patienter med diabetes typ 2 visade att Levemir som tillägg till perorala diabetesläkemedel inte är sämre än NPH insulin (ett medellångverkande insulin) och insulin glargin (ett

långverkande insulin) när det gäller blodsocker kontroll. Resultaten från studierna tyder också på att Levemir som tillägg till perorala diabetesmedel är förenat med mindre viktuppgång än jämförelsepreparaten. Vidare var Levemir som tillägg till perorala diabetesmedel generellt vältolererat. Särskilt säkerhetsprofilen i form av hypoglykemier var till fördel för Levemir.

I de hälsoekonomiska analyserna har Levemir jämförts med insulin glargin och NPH-insulin, vilka är de två andra tillgängliga basinsulinerna i Sverige. I analyserna antas dessutom patienterna stå på tablettbehandling.

Behandlingskostnaden för insulin är beroende av vilken dos som ges och detta är individuellt, men kostnaden för en person som väger 70 kg uppges till exempel vara 7,85 kr per dag (en dos på 20 E). Insulin glargin har samma kostnad som Levemir, medan NPH insulin kostar ca 20 öre mindre per enhet, det vill säga cirka 4 kr per dag.

Till detta kommer bland annat kostnader för mätstickor. Diabetes medför dessutom en ökad risk för olika komplikationer och dessa är ofta kostsamma. Om samtliga direkta sjukvårdskostnader räknas med under ett livstidsperspektiv, varierar kostnaden för Levemir (och även insulin glargin) mellan drygt 280 000 kr och drygt 320 000 kr beroende på antaganden. På samma sätt varierar den totala kostnaden för NPH-behandling mellan drygt 250 000 kr och drygt 270 000 kr.

Osäkerheten runt dagskostnaden för insulinbehandling är liten, men osäkerheten runt livstidskostnader är av naturliga skäl stor, eftersom det ofta rör sig om komplikationer som undviks långt in i framtiden.

Levemir och insulin glargin förefaller vara ungefär likvärdiga vad gäller såväl effekter som kostnader.

Jämfört med NPH-insulin framstår Levemir som dyrare, men ger färre hypoglykemier och mindre viktuppgång. Reduktionen av antalet hypoglykemier med Levemir ökade den förväntade kvalitetsjusterade livslängden med mellan 0,06 och 0,27 år, beroende på vilken klinisk studie som används som underlag. Kostnadseffektivitetskvoten för Levemir jämfört med NPH-insulin beräknades då till från 100 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) upp till drygt 500 000 kronor per QALY beroende på vilken studie som användes som underlag för effektdata och vilken dos som antogs (DDD eller doser från studiedata). Dessa kostnadseffektivitetskvoter gäller för genomsnittet av patienter och för den stora grupp patienter som *inte* besväras av hypoglykemier eller viktuppgång förefaller det rimligt att anta att Levemir inte kan vara kostnadseffektivt.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Levemir inte ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med diabetes typ 2. Gruppen har anfört:

”Landstingen läkemedelsförmånsgrupp ser ett problem med en ökande användning av insulin till patienter med diabetes typ II. Den enda studie av god kvalitet som redovisat utfallsdata med s.k hårda endpoints för denna patientgrupp är UKPDS. Insulinarmen i denna studie var ganska liten

och resultaten inte övertygande, varför det evidensbaserade underlaget för insulinanvändning till typ II diabetespatienter är svagt. Den argumentation baserad på olika HbA1C-grupper som företaget framför är byggd på indirekt bevisföring. I Läke-medelsverkets senaste workshop (2006) om förebyggande av aterosklerotisk kärlsjukdom framgår de olika behandlingsprincipernas vikt i förhållande till varandra tydligt i relation till den förebyggande effekten på mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ II diabetes. Insulinbehandling nämns där bara indirekt utan evidensgradering.

Nu lanseras flera insuliner som visar på fördelar vad avser nattliga hypoglykemier och doseras en gång per dag. Detta riskerar att bredda användningen och patienter introduceras tidigare i sjukdomsförloppet. Evidens för denna tidigare introduktion av insulin har inte förstärkts.

Levemir är ett intressant läkemedel. Vid typ I diabetes har det en plats i terapin. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser dock inte att dokumentationen för användning vid typ II har stärkts. Företaget hänvisar till en icke publicerad observationsstudie som vi inte kan dra några slutsatser av. För övrigt är de flesta data på typ I patienter.

Företaget skriver i sin sammanfattning att "...så finns det både kliniska och experimentella data som visar att Levemir har en unik effekt bland insulinerna genom att minska eller t.o.m. förhindra viktuppgång vid behandling av individer med diabetes." Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser inte att dokumentation som visar detta ännu har presenterats utan att ansökan har skickats in för tidigt. Den observationsstudie som företaget i mycket hänvisar till har ännu inte genomgått den vetenskapliga granskning som en publicering i medicinsk tidskrift innebär."

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Av central betydelse för bedömningen av om Levemir ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av diabetes typ 2 är vad som kan betraktas som det mest relevanta behandlingsalternativet. För patienter som behöver ett längre verkande insulin framstår NPH-insulin som det mest relevanta behandlingsalternativet men även insulin glargin framstår som en relevant jämförelse. Jämfört med NPH-insulin är Levemir visserligen dyrare, men det ger av allt att döma troligen färre hypoglykemier och mindre viktuppgång. För de patienter som besvärar av hypoglykemier eller som tenderar att gå upp i vikt är därför insulin glargin den mest relevanta jämförelsen.

204/2007

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att det tillgängliga underlaget ger stöd för att anse att Levemir och insulin glargin i stort sett är likvärdiga vad gäller såväl effekter som behandlingskostnader. Användningen av Levemir får därmed anses kostnadseffektiv vid behandling av diabetes typ 2 i de fall patienten kräver långverkande insulin. Det saknas därför numera grund för att begränsa subventionen.

Med hänsyn till detta finner Läkemedelsförmånsnämnden att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Levemir ska ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset även för behandling av diabetes typ 2. Ansökan ska därför bifallas och begränsningen av subventionen upphävas.

Levemir kommer i likhet med övriga läkemedel vid behandling av diabetes att prövas inom ramen för den genomgång av läkemedelssortimentet som för närvarande pågår. Läkemedlet kommer i det sammanhanget att bedömas mot bakgrund av den kunskap som där framkommer.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden 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 länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även Joakim Ramsberg och Anna Märta Stenberg deltagit.

Axel Edling

Fredrika Rydén