

**Datum**  
2004-10-06

**Vår beteckning**  
527/2004

**SÖKANDE**

NOVO NORDISK  
SCANDINAVIA AB  
Box 50587  
202 15 Malmö

Företrädare: Malin Lenre

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

**LÄKEMEDELSFÖRHÅLLNINGSMYNDIGHETENS BESLUT**

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att nedanstående läkemedel skall ingå i läkemedelsförhållningarna från och med den 7 oktober 2004 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förpackning	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Levemir	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 IE/ml	Förfylld spruta 5x3 ml	019758	538,95	603,50
Levemir	Injektionsvätska cylinderampull	100 IE/ml	Penfil 5x3 ml	019718	524,77	589,00

***Begränsningar***

Levemir skall ingå i läkemedelsförhållningarna vid behandling av patienter som lider av diabetes typ 1.

***Villkor***

Företaget skall senast den 30 september 2006 lämna in ett underlag som redovisar frekvensen nattliga hypoglykemier och sambandet mellan denna och patientens livskvalitet.

## ANSÖKAN

NOVO NORDISK SCANDINAVIA AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förpackning	Varunr	AIP (SEK)
Levemir	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 IE/ml	Förfylld spruta 5x3 ml	019758	538,95
Levemir	Injektionsvätska cylinderampull	100 IE/ml	Penfil 5x3 ml	019718	524,77

## UTREDNING I ÄRENDET

Levemir är ett nytt långverkande insulin. Insulinmolekylen har modifierats och härigenom åstadkommer man dels en långsam frisättning av insulinet från injektionsstället, dels en bindning till och långsam frisättning från albumin.

Den indikation som godkänts för Levemir är behandling av diabetes mellitus. Enligt doseringsanvisningarna är Levemir en långverkande insulinanalog som används som basinsulin i kombination med måltidsrelaterat kortverkande eller snabbverkande insulin. Enligt företaget innebär detta att Levemir huvudsakligen kommer att användas av typ 1-diabetiker, men det kan till en liten del också komma att användas av typ 2-diabetiker som då står på en så kallad basal-bolusbehandling, dvs. ett långverkande insulin i kombination med kort- eller snabbverkande måltidsinsulin. Levemir ska alltså inte användas i kombination med perorala diabetesmedel.

Merparten av de kliniska studier företaget åberopat i sin ansökan är sådana där Levemir ingått som det långverkande basinsulinet i en kombination med måltidsinsulin och merparten avser patienter med typ 1-diabetes. Jämförelserna är gjorda med behandlingar där NPH-insulin använts som basinsulin. Det hälsoekonomiska materialet är helt baserat på studier av patienter med typ 1-diabetes.

De resultat företaget redovisat för nämnden kan sammanfattas som att en övergång från NPH-insulin till Levemir ger

- oförändrad eller mycket begränsad sänkning av blodsockernivån, dvs. oförändrad eller mycket begränsad sänkning av HbA1c-värden
- minskat antal nattliga hypoglykemier, minskat totalt antal hypoglykemier men oförändrat antal svåra hypoglykemier.

I merparten av studierna har Levemir använts i ett 2-dosförfarande vilket pekar på att ett 2-dosförfarande bör gälla i klinisk praxis. Studierna pekar vidare på att Levemir ger patienterna en större flexibilitet med avseende på med vilka tidsintervall och vid vilka tidpunkter insulinet kan tas.

Varken studierna eller doseringsangivelserna ger underlag för användning av Levemir i kombination med perorala diabetesmedel.

The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), en icke-vinstdrivande organisation finansierad av federala, provinsiala och territoriella myndigheter i Canada, har baserat på tillgänglig litteratur gjort en värdering av Levemir. Grundat på tre publicerade studier samt ett antal sammanfattningar, vilka sammantaget täcker det underlag LFN fått tillgång till, finner CCOHTA att studierna inte visar förbättrad kontroll av HbA1c eller minskat totalt antal hypoglykemiska episoder. Man finner vidare att Levemir skulle kunna vara till nytta för patienter som har problem med nattliga hypoglykemier eller viktökning till följd av NPH-insulinbehandling. Fler publicerade studier krävs, enligt CCOHTA, för att klargöra Levemirs plats i terapin.

Av utredningen i ärendet har framkommit att det finns en effektmässig skillnad mellan Levemir och NPH-insulin. Däremot finns inte någon skillnad med avseende på vilka biverkningar som förekommer och med vilken frekvens de uppträder, hypoglykemier undantagna.

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsstudie baserad på resultaten från kliniska studier där behandling med Levemir + måltidsinsulin jämförs med NPH + måltidsinsulin. Modellen som används tar i beaktande behandlingens effekt på HbA1c-nivå, antalet allvarliga hypoglykemier och Body Mass Index. Den modellerar hur förändringar i dessa faktorer påverkar förväntad livslängd och livskvalitet för typ 1-diabetiker. Modellen används för att beräkna kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid olika antaganden för HbA1c-nivå, antal hypoglykemier och nyttoförlusten på grund av patientens rädsla att drabbas av en hypoglykemi – ”fear-of-hypos”.

[ - - - - ]

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i sitt yttrande hänvisat till de resonemang och det beslut LFN tagit rörande Lantus och att resonemangen runt Lantus och Levemir är jämförbara. Med hänvisning härtill förordar man att Levemir enbart skall omfattas av läkemedelsförmånen för typ 1-diabetes. Om LFN väljer att ta in Levemir i förmånen utan begränsning i indikation, anser gruppen att samma uppföljningsvillkor på preparatet bör ställas som för Lantus.

### **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmåner 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. De resultat som hittills framkommit från de kliniska prövningarna av Levemir visar att en övergång från NPH-insulin till Levemir ger en oförändrad eller en mycket begränsad sänkning av HbA1c. Vidare att en övergång från NPH-insulin till Levemir minskar antalet nattliga hypoglykemier och att antalet hypoglykemier totalt blir lägre medan antalet svåra hypoglykemier blir oförändrat. Resultaten pekar vidare på att Levemir ger patienten större flexibilitet än NPH-insulin när det gäller tidpunkterna för att ta insulinet.

Då det inte är övertygande visat att Levemir sänker HbA1c-nivån utan det råder osäkerhet kring detta, bör man inte som ett grundantagande i de hälsoekonomiska analyserna anta en sänkning i HbA1c. Kostnadseffektiviteten kommer då att vara i hög grad beroende av hur stora nyttoförluster som hypoglykemier ger upphov till, direkt såväl som indirekt via en oro för att drabbas av hypoglykemier. Det kan diskuteras huruvida denna nyttoförlust av oron bör vara med i analysen. Så vitt känt finns endast en (ännu opublicerad) studie där nyttoförlusterna på grund av "fear-of-hypos" studeras. Resultaten i denna visar att nyttoförlusterna är substantiella, vilket alltså talar för att rädslan ska beaktas i analysen. Den brittiska organisationen för utvärdering av medicinska metoder NICE (National Institute for Clinical Excellence) har i sin utredning om Lantus också tagit ställning för att det är rimligt att inkludera själva rädslan. Huruvida man i klinisk praxis uppnår en livskvalitetsvinst genom en minskad rädsla för nattliga hypoglykemier är dock inte visat.

Sammanfattningsvis kan sägas att hypoglykemier som patienten drabbas av och risken för att drabbas av sådana är två faktorer av stor betydelse för patientens livskvalitet. En övergång från den nuvarande basal-bolusbehandlingen där NPH-insulin används som basalinsulin till en där NPH-insulinet ersätts av Levemir ger ökad kostnad för behandlingen men kan ge vinster i form av ökad livskvalitet. Detta är en bedömning baserad på resultatet för patientpopulationen. Ser man till enskilda patienter ger ett byte från NPH-insulin till Levemir sannolikt ingen vinst i livskvalitet för de patienter som inte har problem med nattliga hypoglykemier.

Vid en samlad bedömning finner nämnden att förutsättningarna enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Levemir skall få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Detta ställningstagande är i hög grad baserat på antagandet att patienterna gör nyttovinster till följd av minskat antal nattliga hypoglykemier. Men för att skapa större säkerhet i denna fråga ålägger nämnden företaget att senast den 30 september 2006 inkomma med ett underlag som redovisar hur stor denna nyttovinster är över längre tid i den aktuella patientgruppen.

De studier som utgjort underlag för företagets ansökan är med något undantag studier på patienter med typ 1-diabetes och de hälsoekonomiska beräkningarna är baserade på resultat från kliniska studier med enbart patienter med typ 1-diabetes. Med anledning av detta begränsas subventionen av Levemir till denna patientgrupp.

**HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall 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, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen, projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Anders Wessling.

Axel Edling

Anders Wessling