

SÖKANDE

Sanofi-Aventis
Box 14142
167 14 Bromma

SAKEN

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedel vid diabetes.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att läkemedlet Lantus ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 mars 2010 med nedanstående begränsningar och villkor.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
Lantus®	Injektionsvätska, lösning	100 enheter/ml	Cylinderampuller för OptiPen Pro, 5 x 3 ml	090456
Lantus®	Injektionsvätska, lösning	100 enheter/ml	Injektionsflaska, 1 x 10 ml	089953
Lantus®	Injektionsvätska, lösning	100 enheter/ml	Cylinderampull för OptiClik, 5 x 3 ml	019788
Lantus®	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 enheter/ml	Förf. penna (Optiset), 5 x 3 ml	002954
Lantus®	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	100 enheter/ml	Förf. penna (Solostar), 5 x 3 ml	078623

Begränsningar

Lantus ingår i läkemedelsförmånerna vid behandling av typ 2-diabetes endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmåner inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmåner 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.

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, liksom människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmåner endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m.

TLV gör följande bedömning.

Lantus, med insulin glargin som verksamt beståndsdel, är ett läkemedel avsett för behandling av behandling av såväl typ 1 som typ 2-diabetes. Lantus är det ena av två läkemedel som ingår i gruppen med långverkande insulinanaloger. Levemir är det andra.

Som ett förstahandsalternativ ger de långverkande insulinerna i jämförelse med NPH-insulin färre hypoglykemier även om det är oklart vilka svårhetsgrader av hypoglykemi som påverkas. Det finns visst underlag för att de långverkande insulinanalogerna ger en lägre viktuppgång, men skillnaden framstår som försumbar. Effekten på HbA1c verkar dock vara densamma för Lantus som för NPH-insulin.

Observationsstudier av patienter som inte nått behandlingsmålet med NPH-insulin visar att patienterna efter bytet till en långverkande insulinanalog var nöjda, hade lägre frekvens av hypoglykemier, jämnare blodsockernivå, om möjligt lägre HbA1c och högre livskvalitet.

Enbart den förbättrade livskvaliteten motiverar enligt TLV:s bedömning inte den högre kostnaden, vilket innebär att de långverkande insulinanalogerna inte är kostnadseffektiva som förstahandsalternativ. Däremot kan det för patienter som har ett stort antal hypoglykemier vara motiverat att acceptera den högre kostnaden vid behandling med Lantus.

De långverkande insulinanalogerna kan även vara kostnadseffektiva som andrahandsalternativ när patienten inte når behandlingsmålet på NPH-behandling eller där det på förhand kan bedömas att det finns mycket starka skäl för att inte inleda en behandling med NPH-insulin.

TLV:s utredning ger visst stöd för att anta att användningen av Lantus är kostnadseffektiv vid behandling av typ 1-diabetes.

Jämfört med patienter som har typ 1-diabetes är fördelarna med de långverkande insulinanalogerna mindre hos patienter med typ 2-diabetes. Detta påverkar kostnadseffektiviteten för Lantus vid behandling av denna patientgrupp. TLV bedömer därför att kostnadseffektiviteten vid typ 2-diabetes är osäker.

Mot den bakgrunden bedömer TLV att behandling med Lantus generellt sett inte är kostnadseffektiv i jämförelse med behandling med NPH-insulin vid typ 2-diabetes. Däremot kan behandling med Lantus vara kostnadseffektiv för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

TLV anser att användningen av långverkande insulinanaloger vid typ 2-diabetes är motiverad endast när upprepade hypoglykemier leder till att behandlingsmålet inte uppnås hos patienter som har provat annan insulinbehandling.

Mot den bakgrunden anser TLV att Lantus med den begränsningen uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna

För att bidra till att denna begränsning får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

TLV anser dock att det finns starka skäl att kontinuerligt övervaka försäljningsutvecklingen av de långverkande insulinanalogerna. Om det finns skäl att anta att begränsningarna inte följs, kan TLV komma att ompröva beslutet.

Sanofi-Aventis har framhållit att det finns studier som visar att det föreligger stora doskillnader mellan Lantus och Levemir och att detta påverkar storleken av behandlingskostnaden. Det är således inte uteslutet att det kan komma att visa sig att det finns skillnader i kostnadseffektivitet mellan Lantus och Levemir. Det finns också av detta skäl anledning för TLV att följa upp beslutet.

BAKGRUND

Genom lagen om läkemedelsförmåner m.m. infördes nya regler för subventionering av läkemedel. För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i den nya lagen.

TLV har i uppgift att gå igenom det befintliga läkemedelssortimentet och pröva om de produkter som subventioneras efter beslut enligt tidigare gällande ordning även uppfyller förutsättningarna i den nya lagen.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Lantus uppfyller förutsättningarna för subvention enligt den nya lagen har skett inom ramen för genomgången av gruppen Läkemedel vid diabetes.

Läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frågå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen

Diabetes är en av de stora folksjukdomarna. I Sverige uppgår antalet läkemedelsbehandlade diabetespatienter till ca 330 000. Det finns två huvudtyper av diabetes mellitus – typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Vid typ 1-diabetes har kroppen själv förstört de insulinbildande betacellerna som finns i bukspottskörteln. Detta leder till att insulinproduktionen upphör. Typ 1-diabetes debuterar i barn- och ungdomsåren hos hälften av patienterna, men det förekommer lika ofta att sjukdomen debuterar hos yngre vuxna. Debut före 30 år anses generellt oftast vara typ 1-diabetes. Patienter med typ 1-diabetes behandlas med insulin.

Hos patienter med typ 2-diabetes har bukspottskörteln fortfarande en viss förmåga att utsöndra insulin. När insulinbehovet är som störst, exempelvis efter måltider, kan dock kroppen inte utsöndra insulin i tillräcklig mängd. Förutom detta kan cellernas känslighet för insulin vara nedsatt varför det krävs mer insulin än normalt för att cellerna ska kunna ta upp glukos från blodet. Detta kallas insulinresistens.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där insulinproduktionen avtar alltmer i takt med att sjukdomen fortskrider. I tidigt skede av sjukdomen dominerar insulinresistensen.

Behandlingen

Med dagens moderna intensivbehandling vid typ 1- och typ 2-diabetes har prognosen under de sista 15 åren förbättrats drastiskt avseende risken för komplikationer från de små kärlen (mikroangiopati; ögon, njurar och nervsystem) liksom från de stora kärlen (makroangiopati; stroke och hjärtinfarkt).

Förstahandsbehandling av patienter med typ 2-diabetes är livsstilsförändringar, men det stora flertalet behöver även behandling med perorala blodsockersänkande läkemedel.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. Allvarliga akuta tillstånd är ovanliga vid typ 2 diabetes men för att nå en god livskvalitet krävs att även mindre allvarliga symptom orsakade av för hög respektive för låg blodsockernivå undviks.

När kombination av läkemedel krävs väljer man vanligtvis att till basbehandlingen med metformin antingen lägga ett peroralt preparat såsom sulfonureider (SU) eller att lägga till insulin. Insulin kommer även att behöva användas av de flesta typ 2-diabetes patienter när de har haft sjukdomen tillräckligt länge.

Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar 2009, samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer kan sammanfattas på följande sätt.

Vid typ 1-diabetes behandlas patienterna med insulin. Vid behandling av typ 2-diabetes är metformin förstahandsval och SU är ett alternativ till metformin för patienter som inte tolererar metformin. Om behandling med metformin inte ger tillfredställande blodsockersänkande effekt bör andrahandsvalet vara ett tillägg av SU eller insulin (eller i undantagsfall meglitinider). Övriga diabetesläkemedel som inkretinläkemedel, glitazoner, akarbos och meglitinider bör ges först i tredje hand eller vid intolerans för något av de ovan nämnda läkemedlen.

Medellångverkande humaninsulin (NPH) och långverkande insulinanaloger

NPH-insulinen kostar per dag cirka 5 kr per dag vid typ 1-diabetes och 15 kr per dag vid typ 2-diabetes. Kostnaden för de långverkande insulinanalogerna är cirka 8 kronor per dag vid typ 1-diabetes och 19 kr vid typ 2-diabetes.

Enligt Socialstyrelse ger behandling med NPH-insulin och de långverkande insulinanalogerna Lantus och Levemir samma HbA1c-nivå. Risken för allvarliga hypoglykemier tycks minskas när Lantus kombineras med humaninsulin som bolusdoser (en större dos läkemedel som ges initialt för snabb effekt). Detsamma förefaller att gälla för Levemir. Underlaget är dock otillräckligt för att värdera effekten av långverkande insulinanaloger på livskvalitet och mortalitet.

Den främsta källan för Socialstyrelsens bedömning av Lantus och Levemirs kostnadseffektivitet är en nyligen publicerad kanadensisk studie. Insulinanaloger jämförs där med motsvarande humaninsulin för behandling av typ 2- och typ 1-diabetes. Effekten på

HbA1c och hypoglykemier är tagna från metaanalyser. Dessa metaanalyser har Socialstyrelsen valt att använda sig av i arbetet med det kliniska underlaget till de nationella riktlinjerna.

Kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår vid användning av insulin glargin (Lantus) istället för NPH-insulin var hög för patienter med typ 1-diabetes och mycket hög för patienter med typ 2-diabetes.

NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence) drar slutsatser och ger rekommendationer som ligger mycket nära de som Socialstyrelsen redovisar. NICE drar även slutsatsen att behandling med Lantus och Levemir ger lägre risk för hypoglykemier än NPH-insulin men kan dock inte se någon statistisk signifikant skillnad i risken för allvarliga hypoglykemier mellan de olika insulinsorterna.

NICE finner att Lantus eller Levemir är något mer effektiva än NPH-insulin för patienter med typ 2-diabetes. Den ökade kostnaden med Lantus eller Levemir är dock så pass stor att NICE drar slutsatsen att varken Lantus eller Levemir är kostnadseffektiva som förstahandsalternativ.

Sanofi-Aventis har gett in en ny hälsoekonomisk analys av Lantus ställt mot NPH vid behandling av typ 2-diabetes. Enligt denna var kostnaden per vunnet, kvalitetsjusterat levnadsår låg genom att den inkluderade rädslan för hypoglykemier. Detta reducerades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till en tiondel. Det råder dock osäkerhet om kopplingen mellan läkemedlens effekt och patientens livskvalitet. Kostnadseffektanalyserna som utförts av Sanofi-Aventis och som lämnats i till TLV överskattar det hälsoekonomiska värdet av de långverkande insulinanalogerna mot NPH-insulin. För de patienter som behöver hjälp av vårdpersonal för sin injicering så är Lantus sannolikt kostnadsbesparande om bytet till en långverkande insulinanalog sparar vårdpersonalens tid.

Sanofi-Aventis har utöver detta framhållit att det finns studier som visar att det föreligger stora doskillnader mellan Lantus och Levemir. Eftersom de båda läkemedlen har samma pris per enhet påverkar detta storleken av behandlingskostnaden. Det är därför missvisande att likställa behandlingskostnaderna.

Sanofi-Aventis har haft överläggning med TLV.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp (LFG) har yttrat sig över hela produktgenomgången till TLV. Av yttrandet framgår att gruppen delar TLV:s slutsatser.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, 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 länsrätten 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. F.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit medicinske utredaren Björn Södergård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Mikael Moutakis och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Björn Södergård