

SÖKANDE

Novo Nordisk Scandinavia AB
Box 50587
202 15 Malmö

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-06-19 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tresiba	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	100 enheter/ml	Förfylld injektionspenna, 5 x 3 ml	152543	754,00	816,00
Tresiba	Injektionsvätska, lösning i cylinderampull	100 enheter/ml	Cylinderampull, 5 x 3 ml	566683	754,00	816,00

Begränsningar

Tresiba 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.

ANSÖKAN

Novo Nordisk Scandinavia AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Tresiba	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	100 enheter/ml	Förfylld injektionspenna, 5 x 3 ml	152543	754,00
Tresiba	Injektionsvätska, lösning i cylinderampull	100 enheter/ml	Cylinderampull, 5 x 3 ml	566683	754,00

UTREDNING I ÄRENDET

Tresiba (insulin degludek) är en långverkande insulinanalog som är godkänd för behandling av vuxna patienter med typ 1-diabetes (T1D) och typ 2-diabetes (T2D). Det finns sedan tidigare två långverkande insulinanaloger inom läkemedelsförmånerna: Lantus (insulin glargin) och Levemir (insulin detemir).

Lantus och Levemir ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning från den 1 mars 2010 som en följd av TLV:s genomgång av läkemedel vid diabetes. I genomgången gjorde TLV ingen skillnad mellan Lantus och Levemir. Det kan konstateras att priset är detsamma för Lantus och Levemir. Läkemedlen subventioneras vid T2D endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. Det innebär att de subventioneras för patienter med T1D och för patienter med T2D som uppfyller kriterierna enligt begränsningen. Begränsningen för patienter med T2D stämmer överens med de nationella riktlinjerna för diabetesvården från Socialstyrelsen¹.

Effekten av Tresiba har studerats hos patienter med T1D, hos insulinnaiva patienter med T2D och hos patienter med T2D som använt insulin tidigare. Tresiba har administrerats med fasta eller flexibla doseringstider. I de flesta fall administrerades Tresiba en gång varje kväll.

Tresiba har undersökts i tre huvudstudier som inkluderar patienter med T1D. Totalt inkluderades 1578 patienter med T1D. Av dessa behandlades 1104 av patienterna med Tresiba, medan övriga patienter fick Lantus eller Levemir. Samtliga patienter med T1D fick även injektioner av snabbverkande insulin vid måltider. Ingen annan samtidig behandling var tillåten för patienter med T1D.

I huvudstudierna av patienter med T2D jämfördes Tresiba med Lantus i fem studier och med det orala läkemedlet Januvia (sitagliptin) i en studie. De sex studierna inkluderade totalt 4076 patienter med T2D varav 2733 patienter fick Tresiba. Fyra av studierna inkluderade endast insulinnaiva patienter medan en studie inkluderade både insulinnaiva och insulinbehandlade

¹ Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 - Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2010.

och ytterligare en annan studie inkluderade enbart patienter som tidigare behandlats med insulin. Patienter med T2D kunde vid behov få andra perorala diabetesläkemedel och snabbverkande insulin vid måltiderna beroende på studiens upplägg.

Samtliga fas 3-studier är kontrollerade, öppna, randomiserade studier som pågick under 26 eller 52 veckor. Studierna genomfördes med en treat-to-target-design, det vill säga patienterna behandlades individuellt så att de nådde samma blodsockermål (HbA1c^2) $< 7\%$ (< 52 mmol/l) samt fastande egenmätt blodglukosvärde (SMBG) $< 5,0$ mmol/l. Det primära effektmåttet var att bekräfta effekten avseende glykemisk kontroll angiven som reduktion av HbA1c från studiestart (baseline).

I samtliga studier bekräftades att minskningen i HbA1c var non-inferior (inte underlägsen) i förhållande till jämförelsepreparaten Lantus och Levemir. Behandling med Tresiba resulterade i en statistiskt signifikant större reduktion av HbA1c jämfört med Januvia.

I en prospektiv planerad metaanalys av sju bekräftande treat-to-target-prövningar mellan Tresiba och Lantus, där patienter med T1D och T2D ingick, var frekvensen av bekräftade nattliga hypoglykemier lägre vid behandling med Tresiba jämfört med Lantus. Även risken för samtliga bekräftade hypoglykemier var lägre hos patienter med T2D vid behandling med Tresiba jämfört med Lantus. Antalet allvarliga hypoglykemier var lågt i hela studieprogrammet och inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna, varken för T1D eller för T2D.

Företaget har utfört studier som visar att det är möjligt med flexibel dosering. I produktresumén för Tresiba anges att Tresiba är ett basinsulin för subkutan administrering en gång dagligen vid valfri tidpunkt, men lämpligen vid samma tidpunkt varje dag. Vidare anges att när administrering vid samma tidpunkt varje dag inte är möjlig, ger Tresiba möjlighet till flexibilitet i tidpunkt för administrering av insulinet. Det ska alltid vara minst 8 timmar mellan injektionerna.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som tar hänsyn till flexibilitet, skillnader i antalet hypoglykemier och i antalet blodsockermätningar. Utifrån detta beräknar modellen totala kostnader och nyttor av dessa. Modellen tar inte hänsyn till någon skillnad i HbA1c då man utgår ifrån att patienterna behandlas så att de når samma blodsockermål.

I modellen jämförs Tresiba med Lantus och NPH-insulin för T1D och T2D. Patienterna med T2D delas upp i två grupper. Den ena gruppen omfattar patienter med T2D som får en bas-bolusbehandling med insulin, dvs. ett långverkande insulin i kombination med kort- eller snabbverkande måltidsinsulin. Den andra gruppen omfattar patienter med T2D som behandlas med enbart basinsulin i monoterapi eller i kombination med oral behandling.

Effektdata är hämtat från de kliniska studierna. Det förväntade antalet hypoglykemier i patientgrupperna har beräknats genom att applicera den relativa effektskillnaden mellan

² HbA1c är en substans i blodet som kallas glykosylerat hemoglobin (HbA1c), som anger procentandelen av hemoglobin i blodet fäst till blodsocker. HbA1c ger en indikation på hur väl blodsockret regleras.

jämförelsealternativen på svenska observationsdata. I modellen delas hypoglykemier upp i lindriga hypoglykemier på dagen, lindriga hypoglykemier på natten och allvarliga hypoglykemier.

Livskvaliteten påverkas av antalet och typen av hypoglykemier, antalet blodsockermätningar och flexibiliteten i behandlingen. Det finns två tillvägagångssätt för att skatta effekten av hypoglykemier på livskvaliteten. I det ena används den i de kliniska studierna uppmätta skillnaden i hälsorelaterad livskvalitet mellan Tresiba och Lantus. Detta tillvägagångssätt är endast tillgängligt i jämförelsen mot Lantus. I det andra tillvägagångssättet appliceras nyttoförluster för varje förväntad hypoglykemi. Nyttoförlusterna är skattade med time-trade-off-metod på diabetespatienter från Sverige. För blodsockermätningars påverkan på livskvalitet appliceras också en nyttoförlust för varje väntad blodsockermätning. För flexibilitetsvinsten används en nyttoskillnad som skattades med time-trade-off-metod på diabetespatienter från bland annat Sverige.

Ett antal scenarioanalyser har studerat effekten av olika antaganden gällande bland annat antalet blodsockermätningar, hypoglykemier och vilken dos av läkemedlet som används.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte kommit in med något yttrande i ärendet.

TLV har haft överläggning med företaget.

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.

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 läkemedelsförmånerna 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. En 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.

344/2013

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

TLV anser att långverkande insulinanaloger är det relevanta jämförelsealternativet till Tresiba för patienter med T1D. Vidare anser TLV att långverkande insulinanaloger är det relevanta jämförelsealternativet för patienter med T2D där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. För patienter med T2D som emellertid inte har problem med hypoglykemier bedömer TLV att NPH-insulin är det relevanta jämförelsealternativet.

TLV bedömer att antalet blodsockermätningar sannolikt inte kommer att skilja mellan jämförelsealternativen i klinisk vardag.

Utifrån ett antal scenarioanalyser bedömer TLV att kostnaden per QALY för patienter med T1D inte överstiger 110 000 kr i jämförelse med Lantus. För patienter med T2D där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier bedöms kostnaden per QALY inte överstiga 250 000 kr i jämförelse med Lantus. För de T2D-patienter som inte har problem med upprepade hypoglykemier bedömer TLV att kostnaden kan uppgå till 670 000 kr per QALY i jämförelse med NPH-insulin. Samtliga dessa skattningar grundas på antagandet att patienterna får en ökad livskvalitet av möjligheten till flexibel dosering med Tresiba.

TLV finner att företaget visat att Tresiba är kostnadseffektivt för patienter med T1D och för patienter med T2D där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. TLV bedömer däremot att företaget inte visat att Tresiba är kostnadseffektivt för patienter med T2D som inte har problem med upprepade hypoglykemier.

Vid en sammantagen bedömning finner TLV att Tresiba uppfyller villkoren i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m., för patienter med T1D samt för patienter med T2D där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. Ansökan ska därför beviljas i enlighet med ovanstående begränsning.

Beslutet ska även förenas med villkor om att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt ska informera om ovanstående begränsning.

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.

344/2013

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Katarina Berglund.

Catarina Andersson Forsman

Lisa Landerholm