

DIABETES

---

# Genomgången av läkemedel vid diabetes

---



*Författare:*  
Medicinsk utredare, Björn Södergård  
Hälsoekonom, Mikael Moutakis  
Jurist, Anna Märta Stenberg

DIABETES

---

# Genomgången av läkemedel vid diabetes

---

**TLV**

---

TANDVÅRDS- OCH  
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

---

Genomgången av läkemedel vid diabetes  
[www.tlv.se/diabetes](http://www.tlv.se/diabetes)

TLV, Tandvård- och läkemedelsförmånsverket  
Box 55  
171 11 Solna  
Telefon: 08-568 420 50  
1:a upplagan.  
Första tryckningen, januari 2010  
Denna rapport kan beställas hos:  
[registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

---

- Författare:* medicinsk utredare, farm dr Björn Södergård  
hälsoekonom, fil mag Mikael Moutakis  
chefsjurist Anna Märta Stenberg
- Externa experter:* professor Christian Berne  
distriktsläkare Stefan Jansson  
överläkare Gun Forsander  
diabetessjuksköterska Lars Berg
- Projektgrupp:* Björn Södergård, projektledare  
Mikael Moutakis, hälsoekonom  
Anna Märta Stenberg, chefsjurist  
Cecilia Hultin, informationsansvarig
- Beslutande:* Axel Edling, ordförande, Nämnden för läkemedels-  
förmåner, TLV  
professor Per Carlsson  
överläkare Eva Andersén-Karlsson  
docent Lars-Åke Levin  
överläkare Rurik Löfmark  
specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund  
professor Rune Dahlqvist  
överläkare Mikael Hoffmann  
överläkare Gunilla Melltorp  
f d riksdagsledamot Ingrid Andersson  
förbundsordförande Christina Bergdahl
- Aktuell läkemedelsgrupp:* ATC-kod: A10 och H04, läkemedel vid diabetes mellitus



# Innehåll

<b>Därför gör TLV läkemedelsgenomgångar</b>	<b>7</b>
<b>Sammanfattning</b>	<b>10</b>
<b>1 Sjukdomen diabetes</b>	<b>14</b>
1.1 Typ 1-diabetes utvecklas ofta i unga år	14
1.2 Typ 2-diabetes påverkas av levnadsvanor	15
1.3 Förekomsten av diabetes ökar	15
<b>2 Läkemedelsbehandling av diabetes</b>	<b>16</b>
2.1 Den vanligaste läkemedelsbehandlingen idag	16
2.2 Vanliga biverkningar av behandling med diabetesläkemedel	17
2.3 Den svenska marknaden för diabetesläkemedel är 1,2 miljarder	18
<b>3 En effektiv läkemedelsbehandling sparar pengar och ger bättre hälsa</b>	<b>20</b>
<b>4 Informationskällor/Litteratursökning</b>	<b>22</b>
4.1 Litteratursökning	22
<b>5 Nya behandlingsriktlinjer</b>	<b>25</b>
5.1 Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar	25
5.2 Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes	27
5.3 American Diabetes Association (ADA) och European Association for the Study of Diabetes (EASD) behandlingsrekommendationer	27
5.4 Behandlingsrekommendationer enligt NICE	28
<b>6 Insulin – klinisk effekt och kostnadseffektivitet</b>	<b>30</b>
6.1 Snabbverkande humaninsuliner och snabbverkande insulinanaloger	30
6.2 Medellångverkande humaninsulin (NPH) och långverkande insulinanaloger	32
6.3 Medellångverkande insuliner med snabb insättning (2-fas)	38
<b>7 Övriga diabetesläkemedel – klinisk effekt och kostnadseffektivitet</b>	<b>39</b>
7.1 Metformin och sulfonureider	40
7.2 Akarbos	41
7.3 Pioglitazon och rosiglitazon	42

7.4	Sitagliptin och vidagliptin	45
7.5	Repaglinid och nateglinid	47
7.6	Exenatid	48
7.7	Glukagon	49
<b>8</b>	<b>Principer för TLV:s beslutsfattande</b>	<b>51</b>
8.1	Generella förutsättningar för TLV:s arbete	51
8.2	Speciella förutsättningar för genomgången av läkemedelssortimentet	51
<b>9</b>	<b>Beslut</b>	<b>57</b>
9.1	Beslut om begränsning av de långverkande insulinanalogerna (Lantus och Levemir)	59
9.2	Beslut om uteslutning av Daonil och begränsning av Glibenklamid Recip	60
9.3	Beslut om begränsning av akarbos (Glucobay)	61
9.4	Beslut om begränsning av rosiglitazon (Avandia) och pioglitazon (Actos) och uteslutning av kombinationsläkemedlet Avaglim ur förmånssystemet	62
9.5	Beslut om begränsning av sitagliptin (Januvia) och vildagliptin (Galvus)	62
9.6	Beslut om uteslutning av läkemedel med nateglinid (Starlix) ur förmånssystemet och begränsning av repaglinid (NovoNorm)	63
9.7	Beslut om begränsning av exenatid (Byetta)	64
9.8	Beslut om övriga diabetesläkemedel	65
<b>10</b>	<b>Referenser</b>	<b>66</b>
	Förkortningar, förklaringar och definitioner	71
	<b>Bilaga 1 Litteratursökning av hälsoekonomi</b>	<b>73</b>

# Därför gör TLV läkemedels- genomgångar

När Sverige fick nya regler för subvention 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. Av den anledningen går vi igenom de cirka 2 000 läkemedel som ingår i förmånssystemet för att se om de ska vara subventionerade även i framtiden. Vart och ett av läkemedlen prövas enligt de nya reglerna och kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention. Denna genomgång är den sjunde läkemedelsgenomgången av totalt 49 genomgångar som vi har i uppdrag att utföra.

## Mer hälsa för pengarna

Syftet är att få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel. Vi sorterar ut de läkemedel som inte ger tillräcklig nytta ställd i relation till vad de kostar. Men det innebär inte att vi ska ha billiga läkemedel i förmånssystemet. Har läkemedlet tillräckligt positiva effekter på människors hälsa och livskvalitet och på samhällsekonomin i stort, då får de också kosta.

## Tre principer för beslut

Vid varje beslut om subvention av ett läkemedel ska vi bland annat bedöma om det är kostnadseffektivt, vilket alltså innebär att vi väger nyttan av läkemedlet mot kostnaden. I bedömningen ska kostnadseffektiviteten vägas samman med två andra principer: 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.

## 49 grupper ska granskas

I genomgången prövar vi läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde. Totalt omfattar genomgången 49 läkemedelsgrupper och turordningen bestäms av hur stort försäljningsvärdet var i respektive grupp under 2003. De läkemedel som sålde mest kommer först.

## Omfattande utredningsarbete

Innan beslut fattas genomför vi en omfattande utredning och analys av data om medicinsk effekt och kostnadseffektivitet som vi ber företagen skicka in om sina läkemedel. Vi går också igenom den vetenskapliga medicinska och hälsoekonomiska



litteratur som finns för den grupp av läkemedel som granskas. Vidare behöver vi ibland konstruera egna hälsoekonomiska modeller. Varje genomgång avslutas med att vi publicerar en rapport. Rapporten innehåller bland annat en redovisning av kunskapsläget om den aktuella gruppen. Till rapporten gör vi en sammanfattning som trycks separat.

### Granskas av utomstående

Den kunskapssammanställning av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation som vi presenterar i rapporten har granskats av utomstående medicinska experter. Rapporten har också skickats för synpunkter till Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Berörda företag och patientorganisationer samt Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har också fått lämna synpunkter.

### Vad är ett kostnadseffektivt läkemedel?

När vi beslutar om ett läkemedel ska subventioneras ska vi bland annat bedöma om läkemedlet är kostnadseffektivt. Eller enklare uttryckt om läkemedlet är prisvärt – det vill säga om behandling med läkemedlet kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som läkemedlet ger. Hur stor läkemedelsnotan blir är alltså inget bra mått på om vi använder tillräckligt mycket och rätt läkemedel. Det viktiga är istället att användningen av ett läkemedel är kostnads effektiv, inte bara för sjukvården, utan för samhället i stort. Att ta reda på hur kostnadseffektivt ett läkemedel är ger oss ett underlag för att kunna prioritera och därmed använda resurserna på bästa sätt.

### Nyttan vägs mot kostnaden

Vad betyder det då att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv? Det är inte så enkelt som att alla billiga läkemedel är kostnadseffektiva. Det kan de vara men ett kostsamt läkemedel kan i en del fall vara mer kostnadseffektivt än ett billigt. När vi räknar ut om ett läkemedel är kostnadseffektivt, lägger vi först ihop alla kostnader som är förknippade med att använda det. Det är först och främst priset på produkten. Men kostnader kan också uppstå om patienten måste besöka läkare för att få läkemedlet, om ytterligare sjukvårdsinsatser eventuellt krävs, om läkemedlet eventuellt medför biverkningar med mera.

Sen väger vi den totala kostnaden mot den nytta läkemedlet för med sig, främst i form av bot, lindring och ökad livskvalitet för patienten. Vi räknar också in att användningen av läkemedlet kanske innebär besparingar på andra ställen inom sjukvården genom att patienten inte behöver besöka läkare så ofta, slipper läggas in på sjukhus, opereras med mera. Men det räcker inte för att få ett samhällsperspektiv. Vi väger också in om läkemedlet gör att patienten kan arbeta och försörja sig och bidra till vårt gemensamma välbefinnande i stället för att vara sjukskriven och kanske

förtidspensioneras. Här hamnar vinsterna både hos den enskilda människan, i produktionen och hos staten som slipper utgifter för sjukskrivningar och förtidspensioneringar. Om patienten är äldre kanske användningen leder till att hon eller han klarar sig bättre själv utan att behöva så mycket hjälp från kommunens äldreomsorg eller av anhöriga. Det är också en samhällsekonomisk vinst som sätts på plus-sidan i en kostnadseffektivitetsanalys.

### **Behöver inte leda till besparingar**

Ibland händer det att de goda effekterna av ett läkemedel är så stora att de helt väger upp alla kostnader. Då säger man att behandlingen är kostnadsbesparande. Men så höga krav ställer vi inte för att anse att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, det vill säga har en rimlig kostnad ställd i relation till effekten och därför bör subventioneras. Att människor blir friska, slipper ha ont och kan leva ett mer normalt liv genom att ta ett läkemedel har ett stort värde som samhället är berett att betala för.

# Sammanfattning

I genomgången av läkemedel som används för behandling av diabetes (diabetes mellitus) har vi enbart granskat läkemedel. Hjälpmedel och förbrukningsartiklar omfattas inte av denna genomgång. Vårt arbete bygger på underlag från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket.

Vår slutsats är att i Sverige är behandling av diabetes med diabetesläkemedel kostnadseffektiv med några undantag. Våra beslut börjar gälla den 1 mars 2010.

## Sjukdomen diabetes

Omkring 350 000 personer i Sverige behandlas för diabetes, sjukdomen är klassad som en folksjukdom. Vid diabetes är bukspottskörtelns förmåga att producera insulin störd. Insulinet reglerar halten av glukos (en sockerart) i blodet. Sjukdomen diabetes leder till att cellerna i kroppen tar upp mindre glukos och att glukosnivån i blodet därför stiger till skadliga nivåer. Det finns två typer av diabetes: typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Omkring 50 000 personer i Sverige har typ 1-diabetes som oftast uppträder i ungdomsåren och som delvis är ärftlig. Omkring 300 000 personer i Sverige behandlas för typ 2-diabetes. Sjukdomen drabbar oftast personer i vuxen ålder och kan vara ärftlig, men kan också bero på vilka levnadsvanor man har. Till exempel kan övervikt, stress och rökning öka risken för att få typ 2-diabetes.

## Behandling av diabetes

Typ 1-diabetes och typ 2-diabetes behandlas på olika sätt. I båda fallen syftar behandlingen till att minska akuta och långsiktiga komplikationer av sjukdomen såsom njurskador och hjärt-kärlsjukdomar.

Typ 1-diabetes behandlas med olika former av insulin som injiceras i kroppen. Insuliner finns i två former. Det finns humant insulin (som framställs biosyntetiskt med hjälp av rekombinant DNA-teknik) respektive insulinanaloger (som framställs genom att förändra strukturen av insulinet något, vilket gör att egenskaperna hos insulinet förändras). Insulinerna finns även i olika varianter som har olika snabb effekt. Det finns insuliner som är snabbverkande, medellångverkande (NPH-insuliner), medellångverkande med snabbt insättande effekt samt insuliner som är långverkande.

Typ 2-diabetes behandlas främst med olika diabetesläkemedel i tablettform (perorala läkemedel). Till dessa hör, förutom biguanider (metformin) och sulfonureider (SU), alfa-glukosidashämmare (akarbos), glitazoner, DPP-4-hämmare, meglitinider, GLP-1 analoger samt hypoglykemihävande läkemedel.

Insuliner respektive metformin eller SU är förstahandsvalen beroende på diabetesform. De är effektiva, väldokumenterade, billiga och de flesta patienter klarar av biverkningarna.

### Den totala marknaden för diabetesläkemedel är 1,2 miljarder i Sverige

Under 2008 såldes diabetesläkemedel för cirka 1,2 miljarder kronor. Insulinerna stod för 925 miljoner kronor av försäljningen. Gruppen långverkande insulinanaloger utgjorde nästan 300 miljoner kronor av denna försäljning. De perorala diabetesläkemedlen såldes för nästan 260 miljoner kronor. Av dessa läkemedel såldes metformin mest, cirka 100 miljoner kronor, följt av repaglinid som såldes för drygt 35 miljoner kronor och rosiglitazon som såldes för 25 miljoner kronor.

### Priserna varierar mellan de olika diabetesläkemedlen

Dygnspriset för insuliner beror på patientens vikt och den dos som krävs för att uppnå effekt. Prisjämförelser är därför svåra att göra.

Snabbverkande insulinanaloger varierar i pris mellan 8 och 21 kronor per dag. Priset för medellångverkande insuliner med snabb insättande effekt varierar mellan 7 och 16 kronor per dag. NPH-insulin kostar mellan 4 och 13 kronor per dag. De långverkande insulinanalogerna kostar cirka 8 till 19 kronor per dag.

Metformin och SU kostar cirka 3 kronor respektive 1 krona per dag och de övriga perorala diabetesläkemedlen kostar mellan 7 kronor och 15 kronor per dag om bortsett från läkemedlet Byetta som kostar 32 kronor per dag.

### Flera behandlingsalternativ behövs

Det är vanligt att patienten drabbas av biverkningar till följd av behandling med diabetesläkemedel. Exempel på biverkningar är för låg blodsockerhalt (hypoglykemi) och viktuppgång. De olika läkemedlen har olika benägenhet att leda till dessa biverkningar och patienterna drabbas olika lätt av biverkningar. Att byta till ett annat läkemedel löser inte alltid problemet med biverkningar men en patient som inte tål ett visst diabetesläkemedel kan tåla ett annat bättre. Det är därför viktigt att ha flera behandlingsalternativ tillgängliga för att kunna erbjuda en god diabetesvård.

### Några perorala diabetesläkemedel förlorar sin subvention

Läkemedlet Starlix med substansen nateglinid förlorar sin subvention. Patienter

som tar detta läkemedel måste se över sin medicinering tillsammans med behandlande läkare.

Läkemedlet Daonil (glibenklamid) som tillhör gruppen SU förlorar subventionen för alla förpackningar. Substansen finns dock kvar i generisk form.

Kombinationsläkemedlet Avaglim förlorar sin subvention. De ingående substanserna finns kvar men som enskilda läkemedel.

Förutom ovanstående finns det förpackningar som inte kommer att vara subventionerade. Orsaken är att priset för just dessa förpackningar är för höga i jämförelse med de övriga förpackningarna som ingår i förmånerna.

### De flesta läkemedel får begränsad subvention

De långverkande insulinanalogerna, Lantus och Levemir, subventioneras vid typ 2-diabetes endast om annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. De ingår i läkemedelsförmånerna för typ 1-diabetes.

Glibenklamid Recip (glibenklamid) subventioneras inte vid nyinsättning.

Glucobay (akarbos), Avandia (rosiglitazon), Actos (pioglitazon), Januvia (sitagliptin), Galvus (vildagliptin), NovoNorm (repaglinid), Byetta (exenatid) samt kombinationsläkemedlen Avandamet, Competact, Janumet och Eucreas subventioneras endast för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

### TLV:s beslut kan frigöra pengar

Besluten i denna genomgång innebär att kostnaden för läkemedelssubvention minskar med minst 12 miljoner kronor per år.

Syftet med våra genomgångar är att vi ska få ut så mycket hälsa som möjligt för varje skattekrona som går till läkemedel.

### Diabetes

- 350 000 människor i Sverige har diabetes
- 50 000 människor i Sverige har typ 1-diabetes
- 300 000 människor i Sverige har typ 2-diabetes
- Diabetesläkemedlen sålde under 2008 för cirka 1,2 miljarder kronor
- Insulinerna sålde 2008 för 925 miljoner kronor
- Övriga diabetesläkemedel såldes 2008 för 260 miljoner kronor. Den enskilt största försäljningen bland övriga diabetes läkemedlen hade metformin.

## Beslut

- Läkemedlet Starlix med substansen nateglinid förlorar sin subvention. Kostnaden är för hög i relation till den medicinska effekt läkemedlet ger.
- Läkemedlet Daonil förlorar sin subvention, den ingående substansen glibenklamid finns dock kvar i generisk form. Originalläkemedlet är för dyrt i relation till de generiska alternativens pris bild.
- Flera läkemedel får begränsad subvention.
- Besluten i denna genomgång börjar gälla den 1 mars 2010.

## Informationsmaterial

- Mer information om denna genomgång finns på [www.tlv.se/diabetes](http://www.tlv.se/diabetes) och [www.tlv.se/databas](http://www.tlv.se/databas)
- Information om TLV:s genomgångar av läkemedelssortimentet finns på [www.tlv.se/genomgang](http://www.tlv.se/genomgang) och går även att rekvirera via [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

### Myndighetssamverkan inom diabetesområdet

Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Socialstyrelsen och TLV har samverkat för att ta fram kunskapsunderlag för hälso- och sjukvården inom diabetesområdet.

Läkemedelsverket har utarbetat rekommendationer för läkemedelsbehandling av diabetes, SBU har utvärderat nytta, risker och kostnader som är förknippade med vissa metoder i omhändertagandet av patienterna, Socialstyrelsen har tagit fram nationella riktlinjer för vård av diabetes och TLV har fattat beslut om subvention av diabetesläkemedel.

De fyra myndigheterna har utifrån sina olika uppgifter samarbetat för att förse hälso- och sjukvården med ett sammanhållet kunskapsunderlag. Syftet med samverkan har varit att ge en samlad bild av hur diabetesvården bör utformas.

På TLV har vi använt den sammanställning som SBU och Socialstyrelsen gjort av den medicinska vetenskapliga litteraturen som underlag för våra beslut om läkemedelssubvention. Vi har sammanställt hälsoekonomisk litteratur om diabetesläkemedel. Denna sammanställning utgör en del i Socialstyrelsens underlag för Nationella riktlinjer. Vidare deltog TLV och representanter från andra myndigheter i den workshop med experter som Läkemedelsverket anordnade för att ta fram rekommendationer för läkemedelsbehandling vid diabetes. Denna workshop hade Socialstyrelsens vetenskapliga underlag som utgångspunkt.

# 1 Sjukdomen diabetes

- Diabetes mellitus (det vill säga diabetes) är en av de stora folksjukdomarna.
- Vid diabetes är bukspottskörtelns förmåga att producera insulin påverkad.
- Det finns två huvudtyper av diabetes mellitus – typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Diabetes mellitus (det vill säga diabetes) är en av de stora folksjukdomarna. I Sverige uppgår antalet diabetespatienter till cirka 350 000.

Vid diabetes är bukspottskörtelns förmåga att producera insulin påverkad. Följden blir att cellerna kan ta upp mindre glukos och att sockernivån i blodet därför stiger till skadliga nivåer. Det finns två huvudtyper av diabetes mellitus – typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Det finns även en speciell form av diabetes med drag av såväl typ 1 som typ 2, LADA, vilken utvecklas under längre tid jämfört med typ 1-diabetes [1].

## 1.1 Typ 1-diabetes utvecklas ofta i unga år

Vid typ 1-diabetes har kroppen själv förstört de insulinbildande betacellerna som finns i bukspottskörteln. Detta leder till att insulinproduktionen upphör. Typ 1-diabetes uppträder 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. Flest barn och ungdomar insjuknar mellan 5 och 14 år. Denna form av diabetes förekommer även hos vuxna i alla åldrar. Antalet nya diabetesfall är densamma i 70-årsåldern som vid 30 år [1]. Idag uppskattas cirka 50 000 personer ha typ 1-diabetes.

De patienter som drabbas av sjukdomen som unga, genomgår ofta ett snabbt insjuknandeförlopp med bland annat 2-3 veckors polyuri (stora urinmängder), törst, trötthet och viktnedgång. Hos vuxna är inte debuten lika akut utan sker gradvis över flera månader.

Som en följd av sjukdomen drabbas patienterna av olika svåra komplikationer. Trots behandling får så gott som alla patienter med typ 1-diabetes någon typ av retinopati

(kärlförändringar i näthinnan). Knappt 20 procent av patienterna får svåra njurskador som en följd av sjukdomen. Åderförkalkningssjukdomar uppkommer snabbare hos personer med diabetes än hos andra. Insjuknande och dödlighet i koronarsjukdom (sjukdom i de blodkärl som finns runt hjärtat och försörjer hjärtmuskulaturen med syre), stroke (slaganfall) och perifer kärlsjukdom (förträngningar i de blodkärl som försörjer lår- och underbensmuskulaturen) är dubbelt eller tredubbelt högre hos dessa patienter än normalbefolkningen [1].

## 1.2 Typ 2-diabetes påverkas av levnadsvanor

Hos patienter med typ 2-diabetes har bukspottkörteln fortfarande en viss förmåga att utsöndra insulin. När insulinbehovet är som störst, exempelvis efter måltider, kan dock kroppen inte utsöndra insulin i tillräcklig mängd. Därutöver kan cellernas känslighet för insulin vara nedsatt. Därför krävs det mer insulin än normalt för att cellerna ska kunna ta upp glukos från blodet. Detta kallas insulinresistens. Det kan också vara så att kroppen producerar för mycket glukos. Typ 2-diabetes drabbar personer i allt yngre åldrar. Tidigare drabbade det främst äldre personer.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där insulinproduktionen avtar alltmer i takt med att sjukdomen fortskrider. I tidigt skede av sjukdomen dominerar insulinresistensen, som i sin tur utvecklas som en följd av genetiska faktorer och omgivningsfaktorer såsom övervikt, rökning och fysisk inaktivitet. Idag uppskattas cirka 300 000 personer ha typ 2-diabetes.

Ungefär två av tre patienter med typ 2-diabetes har någon form av hjärt-kärlsjukdom. En mindre del av patienterna är normalviktiga och dessa patienter skiljer sig från de överviktiga typ 2-diabetespatienterna eftersom de normalviktiga patienternas insulinfrisättning är mer nedsatt och den perifera insulinresistensen är mindre uttalad.

## 1.3 Förekomsten av diabetes ökar

Forskare beräknar att förekomsten av diabetes kommer att öka. Den stora ökningen kommer att ske bland patienter med typ 2-diabetes och en del av orsaken är ändrade levnadsvanor med en tilltagande övervikt.

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



## 2 Läkemedelsbehandling av diabetes

- De två diabetesformerna behandlas på olika sätt.
- Typ 1-diabetes behandlas med olika former av insulin som injiceras i kroppen.
- Typ 2-diabetes behandlas främst med olika diabetesläkemedel i tablettform.
- I början av sjukdomen behandlas typ 2-diabetiker med främst metformin eller sulfonureider. Läkemedlen är effektiva, väldokumenterade och billiga och de flesta patienterna klarar av biverkningarna.
- Det finns även ett antal nyare läkemedel.

### 2.1 Den vanligaste läkemedelsbehandlingen idag

Patienter med typ 1-diabetes behandlas med insulin (se tabell 1).

Behandling av patienter med typ 2-diabetes brukar inledas med livsstilsförändringar, men det stora flertalet behöver även behandling med perorala (läkemedel som tas via munnen) blodsockersänkande läkemedel (se tabell 1) [1].

Det övergripande målet med behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer [1]. Allvarliga akuta tillstånd är ovanliga vid typ 2-diabetes. Det krävs dock att även mindre allvarliga symptom orsakade av för hög respektive för låg blodsockernivå (mängden glukos i plasma, mäts i enheten HbA1c) undviks för att nå en god livskvalitet.

När kombination av läkemedel krävs, väljs vanligtvis att till basbehandlingen med läkemedel innehållande 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. För mer detaljer om läkemedelsbehandlingen se punkt 5, nya behandlingsriktlinjer.

**Tabell 1.** Översikt över de läkemedel som ingår i genomgången av läkemedel vid diabetes och vilken typ av diabetes de används för.

Läkemedelsgrupp	Läkemedelssubstans	Läkemedel	Typ 1-diabetes	Typ 2-diabetes
Insulin	Kortverkande, medellångverkande, långverkande insuliner samt mixer av insuliner	-	x	x
Biguanider	metformin	Generiskt metformin		x
Sulfonureider (SU)	glibenklamid, glipizid, glimepirid	Daonil*, Mindiab, Amaryl*		x
Alfa- glukosidashämmare	akarbos	Glucobay		x
Tiazolidindioner (glitazoner)	pioglitazon, rosiglitazon	Actos, Avandia		x
DPP-4-hämmare	sitagliptin, vildagliptin	Januvia, Galvus		x
Meglitinider	repaglinid, nateglinid	NovoNorm, Starlix		x
GLP-1 analog	exenatid	Byetta		x
Hypoglykemihävande läkemedel	glukagon	Glucagon NovoNordisk	x	x

\* Generiska läkemedel finns tillgängliga.

## 2.2 Vanliga biverkningar av behandling med diabetesläkemedel

Till akuta behandlingskomplikationer hör bland annat hypoglykemi, det vill säga tillstånd med lågt blodsocker. Med allvarlig hypoglykemi menas en hypoglykemi som kräver assistans av utomstående för att kunna hävas. Hypoglykemi kan i svåra fall leda till koma med dödlig utgång. Hypoglykemi anses ovanlig vid tablettbehandling av typ 2-diabetes, men förekommer ibland, särskilt hos patienter som behandlas med SU. Hypoglykemier är vanligare bland patienter som även behandlas med insulin.

Hypoglykemi har flera negativa konsekvenser för patienten. Patientens livskvalitet påverkas direkt under själva hypoglykemiaanfallet, men också av rädslan för hypoglykemier. Rädslan för hypoglykemier kan också leda till att patienten missköter sin behandling. Hypoglykemier följs ofta av perioder med för höga blodsockernivåer [2]. De vanligaste problemen med nuvarande behandlingar förutom risken för hypoglykemi är viktökning (med SU, meglitinider, insulin, glitazoner), och besvär från mage/tarm (med metformin och akarbos).

## 2.3 Den svenska marknaden för diabetesläkemedel är 1,2 miljarder

Diabetesläkemedlen sålde under 2008 för cirka 1,2 miljarder kronor och det var insulinerna som stod för den största delen; 925 miljoner kronor. De perorala diabetesläkemedlen såldes för totalt 257 miljoner kronor. Det var dock de perorala diabetesläkemedlen som ökade mest i försäljning, med knappt 10 procent.

Bland insulinerna (se tabell 2) var det gruppen långverkande insuliner och framförallt det långverkande insulinet insulin glargin (Lantus) som sålde mest.

Tabell 2. Försäljning av insuliner under 2008.

ATC-kod	Insulintyp	Försäljning 2008 i kronor
A10AB01	Snabbverkande humant insulin	9 331 439
A10AB04	Snabbverkande insulin lispro	84 505 193
A10AB05	Snabbverkande insulin aspart	196 515 270
A10AB06	Snabbverkande insulin glulisin	2 729 929
A10AC01	Medellångverkande humant insulin	126 433 234
A10AD01	Medellångverkande humant insulin med snabb insättande effekt	1 306 912
A10AD04	Medellångverkande insulin lispro med snabb insättande effekt	21 901 654
A10AD05	Medellångverkande insulin aspart med snabb insättande effekt	195 248 236
A10AE04	Långverkande insulin glargin (Lantus)	221 580 420
A10AE05	Långverkande insulin detemir (Levemir)	65 312 744
<b>Totalt</b>		<b>924 865 029</b>

Inom gruppen perorala diabetesläkemedel (se tabell 3) är det metformin som säljer mest (cirka 100 miljoner kronor) följt av repaglinid (36 miljoner kronor) och rosiglitazon (25 miljoner kronor). Av de nyaste läkemedlen är det sitagliptin (Januvia) som säljer mest med en försäljning på 19 miljoner kronor.

**Tabell 3.** *Perorala diabetesläkemedlens försäljning år 2008.*

ATC-kod	Läkemedelssubstans	Försäljning 2008 (AUP) i kronor
A10BA02	metformin	100 199 544
A10BB01	glibenklamid	22 980 999
A10BB07	glipizid	6 606 375
A10BB12	glimepirid	4 611 665
A10BF01	akarbos	4 048 006
A10BG02	rosiglitazon	25 037 760
A10BG03	pioglitazon	15 553 626
A10BH01	sitagliptin	19 158 404
A10BH02	vildagliptin	15 880
A10BX02	repaglinid	36 274 741
A10BX03	nateglinid	2 889 164
A10BX04	exenatid	4 811 290
<b>Totalt</b>		<b>257 769 502</b>

### 3. En effektiv läkemedelsbehandling sparar pengar och ger bättre hälsa

I de hälsoekonomiska modellstudier som TLV haft tillgång till var läkemedlets effekt på den genomsnittliga blodsockernivån, vikt, blodtryck samt påverkan på blodfetterna de viktigaste faktorerna som hade störst betydelse för kostnads-effektiviteten. I en modellstudie från 2004 prövade man hur mycket en 10 procentig förändring av dessa faktorer hos patienter med typ 2-diabetes påverkade livskvalitet, överlevnad och behandlingskostnader (se tabell 4) [3]. I studien analyserades den förväntade sjukdomsutvecklingen hos två patientgrupper, med en genomsnittlig ålder på 52 år. Analysen följde patienterna livet ut (i genomsnitt 14 år). Analysen visar att en liten förändring av dessa faktorer idag kan ha en stor effekt på patientens behandlingskostnader i framtiden.

**Tabell 4:** En simulering av hur 10-procentig förändring av patientens blodsockernivå, blodfetsnivå eller blodtryck påverkar deras sjuklighet, livskvalitet och sjukvårdskostnader enligt amerikanska enhetspriser från 2003 [3]. Motsvarande besparingar inom svensk sjukvård uppskattas vara ungefär likvärdiga vid dagens prisnivå.

Analys av behandlingseffekt	Överlevnadsvinst (standardavvikelse)	Livskvalitetsvinst, vunna QALY:s (standardavvikelse)	Förändring av sjukvårdskostnader i kronor
En 10 % sänkning av HbA1c	1,00 år (0,29)	0,81 (0,20)	-69 000
En 10 % sänkning av blodtrycket	0,67 år (0,28)	0,55 (0,19)	-45 000
En 10 % sänkning av den totala kolesterolnivån	0,29 år (0,25)	0,20 (0,17)	+13 000
En 10 % höjning av HDL (ett av flera mått på kolesterolnivån)	0,28 år (0,23)	0,16 (1,72)	+14 000
En kombination av ovanstående förändringar	2,17 år (0,31)	1,72 (0,21)	-93 000

När det gäller biverkningar av diabetesläkemedlen som inte är livshotande, som milda hypoglykemier, illamående, diarré, måttlig viktökning och ödem är det svårare att bedöma hur dessa faktorer påverkar kostnadseffektiviteten. Även lindriga biverkningar är viktiga för patienterna om de tvingas leva med dem i många år. Problemet ligger i hur man ska kvantifiera patienternas livskvalitet på ett så tillförlitligt sätt som möjligt. Ett bra exempel är hur mycket är det värt att minska de lätta och medelsvåra nattliga hypoglykemierna.

## 4 Informationskällor/ Litteratursökning

- Litteratursökningen gällande de medicinska effekterna gjordes av Socialstyrelsen som en del av den myndighetens arbete med Nationella riktlinjer för diabetes vården.
- Vi har tagit del av andra myndigheters kunskapssammanställningar gällande diabetes (Socialstyrelsen, SBU och Läkemedelsverket).
- TLV har även gjort egna litteratursökningar gällande det hälsoekonomiska faktaunderlaget.
- Vi har också använt oss av det underlag företagen lämnat in till TLV i samband med tidigare subventionsansökningar.

### 4.1 Litteratursökning

TLV och de andra myndigheter inom hälso- och sjukvårdsområdet (Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen) samarbetar när det gäller Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården, Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes och TLV:s genomgången av läkemedel vid diabetes.

Syftet med detta samarbete är att dra nytta av de olika myndigheternas kompetens samt att få ett samlat och tillförlitligt beslutsstöd för vården. För att uppnå detta bygger de olika myndigheterna sina dokument och beslut på respektive myndigheters faktabaser.

När det gäller vår genomgång har vi bland annat använt oss av det medicinska och hälsoekonomiska faktaunderlag som ligger till grund för Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården. För den litteratursökning som Socialstyrelsen har gjort hänvisas läsaren till Socialstyrelsens rapport.

TLV beställde av Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi vid Linköpings universitet en litteratursökning gällande det hälsoekonomiska faktaunderlaget som finns beskrivet mer i detalj i bilaga 1.

Vi har också använt oss av de underlag företagen lämnat in i samband med tidigare subventionsansökningar, de allmänna frågor som utgick 2006 i samband med att diabetesgenomgången påbörjades samt de synpunkter och kompletterande material som lämnats in under arbetets gång.

#### 4.1.1 Värdering av det hälsoekonomiska underlaget

Utgångsläget för bedömningen av det hälsoekonomiska underlaget beror givetvis på hur trovärdigt det underliggande kliniska underlaget är. Så kallade randomiserade, kliniska prövningar ansågs vara mer pålitliga än observationsstudier för att avgöra ett läkemedels effekt på dödlighet och mått på sjuklighet som HbA1c, risk för hypoglykemier eller övriga biverkningar.

För det hälsoekonomiska underlaget har vi utgått ifrån vår egen litteratursökning, det underlag företagen lämnat in i samband med tidigare subventionsansökningar, de allmänna frågor som utgick 2006 i samband med att diabetesgenomgången påbörjades samt de synpunkter och kompletterade material som lämnats in under arbetets gång.

TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar har legat till grund för bedömningen av de hälsoekonomiska studierna. I praktiken är inte alla punkter i de allmänna råden lika viktiga och därför bedöms relevansen i första hand efter följande villkor: jämförelsealternativ, land, perspektiv, tidshorisont samt effektmått.

Om allt annat var lika ansåg vi att företagsberoende hälsoekonomiska studier var mer trovärdiga än de företagssponsrade. Publicerade hälsoekonomiska studier ansågs vara ungefär lika pålitliga som de som enbart lämnats in till TLV. De publicerade studierna hade genomgått en kvalitetsgranskning av externa personer, men de studier som lämnats in till TLV var oftast bättre anpassade till svenska förhållanden och TLV:s allmänna råd. Egna kalkyler utfördes enbart i sista hand.

Tyvärr var inte någon av de hälsoekonomiska studier vi fann helt kompletta som beslutsunderlag i denna genomgång. Problem såsom orealistiska antaganden, fel jämförelsealternativ, priser som skiljer sig markant ifrån de svenska, avsaknaden av samhällsperspektiv, dålig kvalitet på skattningen av effekt och livskvalitet etcetera gjorde att vi inte oreserverat kunde använda oss av underlaget.

Vi fann dock att vi utifrån det kliniska underlaget samt enkel analys kunde fatta beslut med rimlig säkerhet. I de flesta fall fann vi att när man jämförde två läkemedel med varandra så var den huvudsakliga effektskillnaden försumbar. Samtidigt så kan vi med stöd i de hälsoekonomiska studierna anta att läkemedelsbehandling så gott som alltid är mer kostnadseffektiv när alternativet är ingen behandling. Det finns ett begränsat utbud av diabetesläkemedel, och för de perorala diabetesläkemedlen är det viktiga skillnader i biverkningar mellan de olika produktfamiljerna.

Om man antar att det behövs en bredd av olika diabetesläkemedel att ta till för de enskilda patienter som av olika skäl misslyckats med sin behandling, så finns det då



också skäl att anta att läkemedel som inte är kostnadseffektiva som förstahandsalternativ kan vara kostnadseffektiva som andrahandsalternativ. Vi kan därför anta att det finns ett samhällsekonomiskt värde av att ha en sortimentsbredd, och att det troligtvis inte skulle vara samhällsekonomiskt försvarbart att helt utesluta flertalet av de diabetesläkemedel där kostnadseffektiviteten kunde ifrågasättas.

## 5 Nya behandlingsriktlinjer

**De svenska behandlingsrekommendationerna går att sammanfatta på följande sätt:**

- Vid typ 1-diabetes behandlas patienterna med insulin.
- Metformin är förstahandsval när det gäller behandling av typ 2-diabetes och SU är ett alternativ till metformin för patienter som inte kan ta 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 om man inte tål något av de ovan nämnda läkemedlen.

TLV tar i första hand hänsyn till nationella behandlingsrekommendationer om sådana finns att tillgå. Vi lägger därför stor vikt vid underlagen för Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar, samt Läke-medelsverkets behandlingsrekommendationer. Båda dessa stödjer sig på det arbete som Socialstyrelsen har gjort gällande faktagranskningen.

### 5.1 Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar

**De centrala områdena i Nationella riktlinjer för diabetesvårdens avser:**

- Screening, prevention och levnadsvanor
- Glukoskontroll
- Hjärta och kärl
- Omvårdnad
- Komplikationer
- Graviditet

Den del som rör läkemedel gäller glukoskontroll och behandling med läkemedel. Det är den del av underlaget som TLV således stödjer sig på.

## Socialstyrelsens centrala rekommendationer och deras konsekvenser gällande glukoskontroll

### Glukoskontroll – läkemedel

En patient med typ 2-diabetes bör i första hand få metformin och om målen för glukosnivån inte uppnås med enbart metformin bör patienten få tillägg antingen av sulfonureider eller insulin, eller av båda.

#### Hälso- och sjukvården bör

- vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes ordinera metformin som förstahandsval om inte intolerans eller kontraindikationer föreligger.
- vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes ordinera SU eller insulin som andrahandsval.

**Övriga läkemedel (DPP-4-hämmare, GLP-1 analoger, glitazoner, akarbos och meglitinider)** bör diabetesvården ge först i tredje hand eller vid intolerans för något av de ovan nämnda.

#### Hälso- och sjukvården kan

- vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes ordinera meglitinider som monoterapi eller som tillägg till andra läkemedel.
- vid intolerans för andra läkemedel ordinera pioglitazon eller akarbos.
- vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes ordinera rosiglitazon, exenatid eller DPP-4-hämmare i kombination med andra glukossänkande läkemedel som tredjehandsval.

**Långverkande insulinanaloger** bör ges först sedan NPH-insulin eller tvåfasinsulin (snabb- och medellångverkande) har prövats och patienten av det drabbats av hypoglykemier.

#### Hälso- och sjukvården bör

- vid insulinbehandling av typ 2-diabetes välja NPH-insulin, kombinationsinsulin eller måltidsinsulin med eller utan NPH-insulin som förstahandsval.
- välja långverkande insulinanaloger om behandling med NPH-insulin ger upprepade hypoglykemier.

#### Hälso- och sjukvården bör inte

- välja långverkande insulinanaloger, det vill säga insulin glargin (Lantus) eller insulin detemir (Levemir) som förstahandsval.

## 5.2 Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes

Resultatet av Läkemedelsverkets workshop gällande behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes kommer att publiceras i början av 2010. TLV deltog i workshopen och de slutsatser som drogs där har tagits med i denna slutrapport.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer överensstämmer till stora delar med Socialstyrelsens slutsatser i de nationella riktlinjerna för diabetesvården. De kan alltså i stora drag sammanfattas på samma sätt som i riktlinjerna: En patient med typ 2-diabetes bör i första hand få metformin. Om målen för glukosnivån inte uppnås med enbart metformin bör patienten få tillägg antingen av sulfonureider eller insulin, eller båda. Först i tredje hand eller vid intolerans för något av de ovan nämnda bör de övriga läkemedlen (inkretinläkemedel, glitazoner, akarbos och meglitinider) ges.

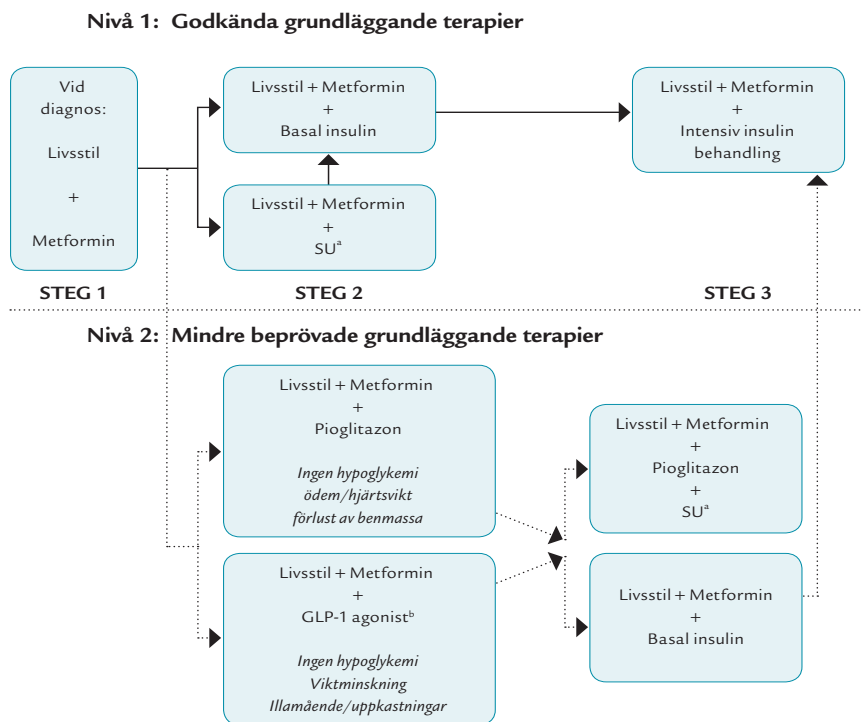
## 5.3 American Diabetes Association (ADA) och European Association for the Study of Diabetes (EASD) behandlingsrekommendationer

I januari 2009 uppdaterade ADA och EASD sitt förslag till behandlingstrappa för behandling av typ 2-diabetes (se bild 1).

Denna överensstämmer till stora delar med de svenska behandlingsrekommendationerna. Man nämner däremot inte rosiglitazon, meglitinider, akarbos eller DPP-4-hämmare som ett tänkbart behandlingsalternativ i behandlingstrappan. Dessa inkluderas inte av olika skäl, antingen på grund av den HbA1c sänkande effekten (som är sämre eller lika bra som de läkemedel som ingår i behandlingstrappan), begränsad tillgängligt kliniskt underlag eller på grund av kostnaderna.

**Bild 1.** Behandlingstrappa för behandling av typ 2-diabetes skapad av ADA och EASD.

Källa: ADA och EASD



Algoritm för den metaboliska behandlingen av typ 2-diabetes; förstärk livsstilsinterventioner vid varje besök samt undersök HbA1C var 3:e månad tills HbA1C är < 7% efter detta undersök HbA1C minst var 6:e månad. Behandlingen ska ändras om HbA1C är  $\geq 7\%$ .<sup>a</sup> SU annan än glibenklamid eller klorpropamid.<sup>b</sup> Otillräckligt kliniskt användande för att man kan vara trygg beträffande säkerhet.

## 5.4 Behandlingsrekommendationer enligt NICE

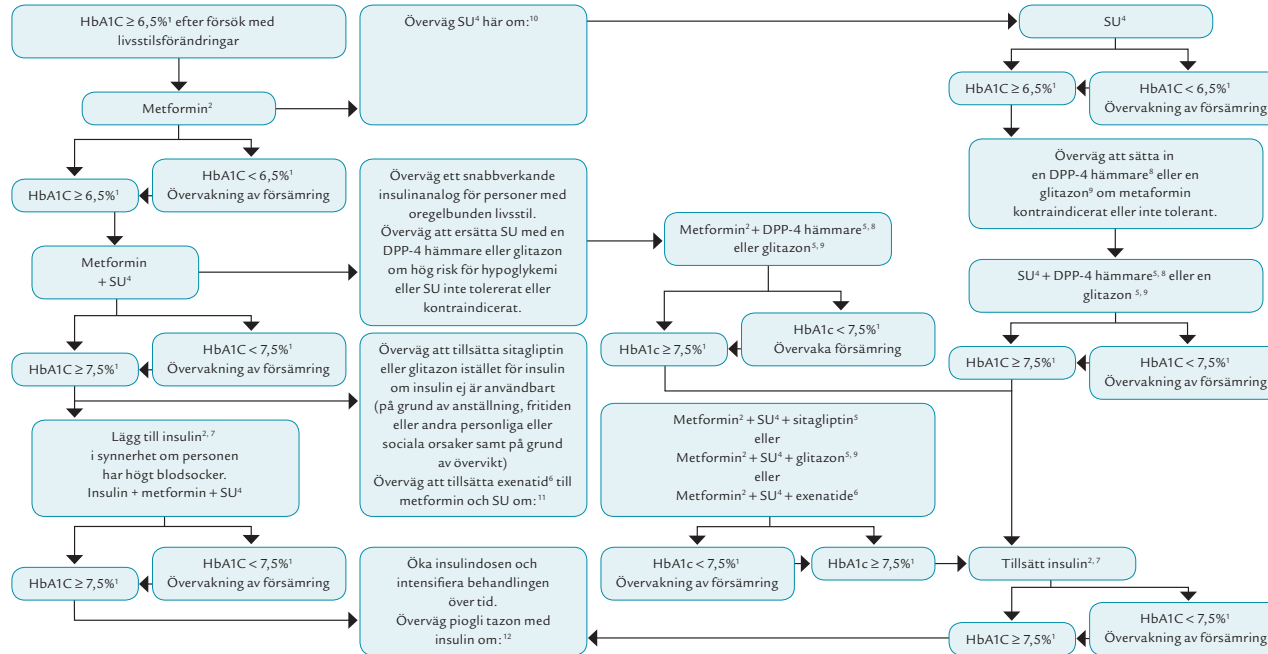
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) gav ut behandlingsrekommendationer gällande typ 2-diabetes och de nyare läkemedlen i maj 2009. Behandlingstrappan är presenterad i Bild 2 nedan.

Det finns knappast någon skillnad mellan de svenska behandlingsrekommendationerna och NICE. Deras behandlingstrappa är dock mer detaljerad än vad som kan utläsas ur till exempel Socialstyrelsens prioriteringsarbete.

## Bild 2. Behandlingstrappa vid typ 2-diabetes.

Källa: NICE

### Blodglukos – sänkande terapi



1 Eller individuellt överrenskomet mål.

2 Med aktiv dositering.

3 Se NICE riktlinjer om övervikt ([www.nice.org.uk/CG43](http://www.nice.org.uk/CG43)).

4 Erbjud SU en gång dagligen om följsamheten är ett problem.

5 Fortsätt endast användning av DPP-4 hämmare eller glitazon om minskningen av HbA1c sker med minst 0,5% under 6 månader.

6 Fortgå endast om HbA1c minskat med minst 1% samt en viktninskning med 3% av ursprunglig kroppsvikt efter 6 månader.

7 Fortsätt med metformin och SU (och akarbos om det används) men fortsätt endast användandet av andra mediciner som är godkända för användning med insulin. Se över användandet av SU om hypoglykemi uppkommer.

8 DPP-4 hämmare hänvisar till sitagliptin och vildagliptin.

9 Glitazon hänvisar till pioglitazon och rosiglitazon.

10 Inte övervärtigt<sup>3</sup>, metformin inte är tolererat eller är kontraindicerat eller ett snabbt terapeutiskt svar behövs pga hyperglykemi.

11 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> för individer med europeisk härkomst där det finns problem associerade till övervikt. Eller BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> och insulin ej är användbart på grund av sysselsättning, eller om viktninskning skulle ge andra fördelar för hälsan.

12 Glitazon tidigare haft en märkbar glukossänkande effekt eller blodglukoskontrollen är otillräcklig med höga doser insulin.

## 6 Insulin - klinisk effekt och kostnadseffektivitet

### 6.1 Snabbverkande humaninsuliner och snabbverkande insulinanaloger

#### 6.1.1 Pris

Dygnskostnaden beror på patientens vikt, vilket insulin som används och hur hög dos per kg kroppsvikt som krävs för att uppnå rätt effekt. Vi utgår ifrån Cameron och Bennets skattning av insulinbehovet samt de svenska priserna för de snabbverkande insulin som finns tillgängliga som ampuller för flergångspennor [4].

Tabell 5. Dygnskostnader och dygnsdoser för snabbverkande insuliner.

	Typ I	Typ II
Vikt för genomsnittspatient (kg)	69	91
<b>Dygnsdoser/kg</b>		
Insulin aspart eller insulin lispro	0,52	0,98
Humaninsulin	0,68	1,20
<b>Läkemedelspriser</b>		
Insulin aspart eller insulin lispro	8 kronor	21 kronor
Humaninsulin	9 kronor	20 kronor

#### 6.1.2 Klinisk effekt

När det gäller snabbverkande insuliner kom Socialstyrelsen fram till följande slutsatser gällande deras användning vid typ 1-diabetes.

Vid typ 1-diabetes ger behandling med de snabbverkande insulinanalogerna insulin lispro eller insulin aspart något lägre HbA1c jämfört med humaninsulin. Det verkar även som att antalet hypoglykemier - totala antalet registrerade hypoglykemier eller antalet allvarliga hypoglykemier - var lika i de två behandlingsformerna, men nattlig hypoglykemi tycks vara mindre frekvent med insulin lispro jämfört med humaninsulin. Det föreligger heller inga säkra skillnader i livskvalitet för insulin lispro jämfört med humaninsulin.

Litteratursökningen som Socialstyrelsen baserar sina slutsatser på identifierade en

systematisk översikt [5] från 2007. Översikten jämför effekten av snabbverkande insulinanaloger med humaninsulin för behandling av diabetes i sammanlagt 841 studier. Baserat på ett begränsat underlag så drar Socialstyrelsens faktagrupp slutsatsen att insulin lispro är bättre än humant insulin och mer användarvänligt än humant insulin.

### 6.1.3 Kostnadseffektivitet

TLV har baserat bedömningen av kostnadseffektivitet för de snabbverkande insulinanalogerna insulin aspart och insulin lispro i jämförelse med snabbverkande humaninsulin på en nyligen publicerad studie av kanadensiska motsvarigheten till SBU. Insulinanaloger jämförs där med motsvarande humaninsulin för behandling av typ 2- och typ 1-diabetes[4].

Cameron och Bennet [4] jämförde i en kostnadseffektstudie insulinanalogerna insulin aspart och insulin lispro mot snabbverkande humaninsulin med den validerade och publicerade CORE-modellen. Man tog ett kanadensiskt sjukvårdsperspektiv och inkluderade därför enbart direkta sjukvårdskostnader och inte indirekta kostnader som efterfrågas av TLV. Grunden för den medicinska effekten baserades på tidigare metaanalyser. Måtten på livskvalitet som användes i modellen togs främst från en stor amerikansk tvärsnittsstudie. Forskarna utförde separata analyser för patienter med typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

För patienter med typ 1-diabetes fann man att insulin aspart (NovoRapid) gav ett lägre HbA1c-värde och fler livskvalitetsjusterade levnadsår, till ett lägre totalpris än snabbverkande humaninsulin. Insulin lispro (Humalog) gav ett något lägre blodsockervärde än humaninsulin, till en måttlig kostnad per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår.

För patienter med typ 2-diabetes fann författarna att kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår var måttlig för insulin aspart, och mycket hög för insulin lispro.

Cameron och Bennet gjorde dock ingen skillnad mellan preparaten vad gällande effekten på blodtryck, blodfetter och kroppsvikt. En annan viktig nackdel med Camerons och Bennets studie var att de kanadensiska läkemedelspriserna skiljer sig från de svenska. I den kanadensiska modellen så räknade man med att priset för insulin lispro har ett högre pris än insulin aspart, medan de har samma pris i Sverige. Om vi tittar på priserna för de mest säljande snabbverkande insulinerna i ampullform så verkar dygnspriset vara ungefär det samma. Vi kan därför utgå ifrån att de snabbverkande insulinanalogerna är ett kostnadseffektivt alternativ till snabbverkande humaninsulin.



## 6.2 Medellångverkande humaninsulin (NPH) och långverkande insulinanaloger

### 6.2.1 Pris

Dygnskostnaden beror även här på patientens vikt, vilket insulin som används och hur hög dos per kg kroppsvikt som krävs för att uppnå rätt effekt. Vi utgår ifrån Cameron och Bennets skattning av insulinbehovet samt de svenska priserna för Insulatard (NPH), Lantus (insulin glargin) samt Levemir (insulin detemir) i ampullform för flergångspennor [4].

**Tabell 6.** Dygnskostnader och dygnsdoser för långverkande insulinanaloger och NPH insulin.

	Typ I	Typ II
Vikt för genomsnittspatient (kg)	69	91
<b>Dygnsdoser/kg</b>		
Långverkande insulinanalog	0,28	0,53
NPH-insulin	0,34	0,75
<b>Läkemedelspriser</b>		
Långverkande insulinanaloger (ampull för flergångspenna)	8 kronor	19 kronor
NPH-insulin (Insulatard Penfill)	4 kronor	13 kronor

### 6.2.2 Klinisk effekt

I Socialstyrelsens faktaunderlag dras följande slutsatser gällande medellångverkande NPH-insulin vid typ 1-diabetes. Behandling med NPH-insulin och de långverkande insulinanalogerna Lantus och Levemir ger samma HbA1c-nivå. Risken för allvarliga hypoglykemier tycks minska 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.

I litteratursökningen identifierade Socialstyrelsen en systematisk översikt [6] från 2007 som slutsatserna baseras på. Översikten jämför långverkande insulinanaloger, särskilt läkemedlen Lantus och Levemir, med NPH-insulin för behandling av diabetes i sammanlagt 841 studier.

Läkemedelsföretaget Sanofi-Aventis ansökte om subvention av Lantus i maj 2003. Eftersom beslutsfattarna på TLV var osäkra på kostnadseffektiviteten gällande Lantus så bad man företaget lämna in kompletterande uppgifter senast juli 2005.

Företaget lämnade vid sin komplettering in resultatet från två patientenkäter samt

tre retrospektiva journalstudier från svenska sjukhus. De patienter som fick Lantus hade oftast särskilda behandlingsproblem. Anledningen till att en patient bytt över från ett tidigare insulin till Lantus var främst otillräcklig blodsockerkontroll, och i andra hand besvär med hypoglykemier. Patienterna var i regel nöjda med Lantus och få önskade byta tillbaka till sitt tidigare insulin. Majoriteten av de som bytt över upplevde att problemen med hypoglykemier hade förbättrats och att blodsockernivån hade stabiliserat sig. Patienterna upplevde också att deras livskvalitet hade ökat.

Företaget lämnade även in en enkätstudie över hur mycket svenska Lantusanvändare skulle vara villiga att betala för insulinet ifall de inte fick läkemedlet gratis. Man var i genomsnitt villig att betala hela eller en del av merkostnaden för läkemedlet. Osäkerheten kring resultatet var dock stor.

TLV beviljade subvention för Levemir i oktober 2004. Subventionen begränsades till att gälla patienter med typ 1-diabetes. Företaget bakom Levemir fick i uppdrag att senast september 2006 redovisa frekvensen av nattliga hypoglykemier och sambandet mellan dessa och patientens livskvalitet.

Utifrån resultatet av de randomiserade kliniska studierna som lämnades in 2006 drog TLV slutsatsen att för patienter med typ 2-diabetes var Levemir som tillägg till peroral diabetesmedel inte sämre än Lantus och NPH-insulin när det gäller glykemisk kontroll. TLV drog även slutsatsen att Levemir var förenat med mindre viktuppgång än jämförelsealternativen och att risken för hypoglykemier var lägre.

Företaget redovisade i sin ansökan 2006 även resultatet från en europeisk analys av registerdata för behandling av typ 2-diabetes. Denna undersökte utvecklingen hos de patienter som tidigare använt NPH-insulin och sedan bytt över till Levemir. Forskarna fann att patienternas genomsnittsvikt minskade något och att antalet hypoglykemier minskade kraftigt samt att blodsockerkontrollen mätt i HbA1c förbättrades.

NICE publicerade sina uppdaterade rekommendationer för behandling av typ 2-diabetes under våren 2009. Beslutsunderlaget baseras på bland annat litteraturgenomgångar, metaanalyser samt hälsoekonomiska modeller. Överlag ligger deras slutsatser och rekommendationer väldigt nära Socialstyrelsens.

NICE drar i sin analys av läkemedelsbehandling med långverkande insuliner för typ 2-diabetes slutsatsen att NPH-insulin, Lantus och Levemir alla ger samma effekt på HbA1c.

Författarna refererade till studier där man observerat i genomsnitt ungefär ett kilo

lägre kroppsvikt vid en behandling med Lantus eller Levemir i jämförelse med NPH-insulin, och en annan studie där Lantus gav lägre kroppsvikt än Levemir. Författarna drog ändå slutsatsen att insulin-sorterna hade samma effekt på vikten och att skillnaden mellan Lantus och Levemir inte var kliniskt meningsfull.

NICE drog även slutsatsen att behandling med Lantus och Levemir gav lägre risk för hypoglykemier än med NPH-insulin. De kunde dock inte se någon statistisk signifikant skillnad i risken för allvarliga hypoglykemier mellan de olika insulin-sorterna.

### 6.2.3 Kostnadseffektivitet

NICE utförde en egen kostnadseffektanalys av långverkande insulin med den sedan tidigare kvalitetsgranskade UKPDS-modellen. [7] Man jämförde Lantus och Levemir med NPH-insulin. Analysen baserades på enbart kostnaderna för det brittiska sjukvårdsväsendet. En viktig punkt är att NICE även tog hänsyn till effekten på patientens livskvalitet av minskad risk för hypoglykemier och effekterna av viktförändring.

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

I sin tolkning av resultatet argumenterar NICE för att NPH-insulin ska användas som förstahandsalternativ och att det finns situationer där Lantus eller Levemir endast är att rekommendera efter ett försök med NPH-insulin.

NICE anser att hypoglykemi kan ha en starkt negativ effekt på patientens livskvalitet och att patientens rädsla för hypoglykemier är en del av detta. Man argumenterar dock vidare att man försökt fånga upp detta i den hälsoekonomiska modellen.

Myndigheten avslutar med att rekommendera att användandet av långverkande insulinanaloger ska riktas till de patienter som har störst chans att dra nytta av produkterna. De menar att detta gäller särskilt de personer vars livsstil i hög grad begränsas av risken för hypoglykemi. Man drar också slutsatsen att det inte finns några övertygande bevis för att Lantus skulle vara mer kostnadseffektiv än Levemir, eller tvärt om.

NICE lyfter även upp förskrivningen av långverkande insulinanaloger till personer som behöver hjälp av sjukvården med sin injicering. Man argumenterar för att de

sjukvårdsresurser som kan sparas in med färre injiceringstillfällen gör att det är troligt att de långverkande insulinanalogenerna är kostnadseffektiva för denna patientgrupp.

Vår litteratursökning fann ett antal hälsoekonomiska studier som jämförde de långverkande insulinerna, Lantus och Levemir, med de medellångverkande, både för behandling av typ 1-diabetes och för typ 2-diabetes [8-11]. Dessa var i regel sponsrade av läkemedelsföretagen bakom Lantus eller Levemir och baserades på tidiga kliniska studier.

Den främsta källan för Socialstyrelsen i bedömning av Lantus och Levemirs kostnadseffektivitet är en nyligen publicerad studie av kanadensiska motsvarigheten till SBU där insulinanaloger jämförs med motsvarande humaninsulin för behandling av typ 2- och typ 1-diabetes [4]. Effekten på HbA1c och hypoglykemier är tagna från metaanalyser. Dessa metaanalyser har Socialstyrelsen valt i arbetet med det kliniska underlaget till de nationella riktlinjerna.

Analysen är gjord med den publicerade och välvaliderade CORE-modellen. Man fann att 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.

Kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med insulin detemir (Levemir) istället för NPH-insulin var mycket hög för typ 1-diabetes. För patienter med typ 2-diabetes var Levemir både dyrare och sämre än jämförelsealternativet. Precis som i NICE äldre genomgång så fann man att kostnadseffektiviteten var starkt beroende av hur negativt patienter uppfattar att det är med en högre frekvens av hypoglykemier [4].

Dock ska man vara medveten om att med de metoder som används för att mäta livskvalitet är det svårt att fånga upp patienternas värdering av det minskade antalet hypoglykemier. Vi fann en betalningsviljestudie som gjordes med syftet att fånga upp diabetespatienternas preferenser för de olika egenskaperna hos en insulinbehandling. Den gav en viss indikation om att patienterna skulle vara villiga att betala åtminstone en del av merkostnaden för de långverkande insulinerna för att minska de nattliga hypoglykemierna [12].

Sanofi-Aventis, företaget bakom Lantus, lämnade i sambandet med diabetesgenomgångens slutskede in en ny hälsoekonomisk analys av Lantus ställt mot NPH vid behandling av typ 2-diabetes. Man fann att kostnaden per vunnet, kvalitetsjusterat levnadsår var låg. Man använde sig av samma modell som i Cameron och

Bennet och i stort liknande antaganden[4]. En av de viktigaste skillnaderna gentemot analysen av Cameron och Bennet, var att man inkluderade rädslan för hypoglykemier. Detta reducerade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till en tiondel. Vi ställer oss dock tveksamma till företagets metod för att skatta kopplingen mellan läkemedlens effekt och patientens livskvalitet.

För att skatta Lantus effekt på patientens livskvalitet så utgick man ifrån basrisken för olika sorters hypoglykemier hos patienter med typ 2-diabetes, den förväntade risksänkningen med Lantus samt kopplingen mellan frekvens av hypoglykemier, rädsla för hypoglykemier och livskvalitet. Alla dessa parametrar skattades med hjälp av helt skilda källor, vilket är olyckligt då rädslan för hypoglykemier hade så stor effekt på resultatet av kostnadseffektanalysen.

Vi är av den åsikten att ingen del av det hälsoekonomiska underlaget var helt tillfredställande som beslutsunderlag. De oberoende kostnadseffektstudierna (NICE, Cameron och Bennet) lider av att de inte är anpassade till det svenska förhållanden. Kostnadseffektanalyserna som utförts av Sanofi-Aventis respektive NovoNordisk och som lämnats i till TLV överskattar det hälsoekonomiska värdet av de långverkande insulinanalogerna mot NPH-insulin.

För att komplettera det hälsoekonomiska underlaget så har vi utför en förenklad analys som tar hänsyn till två av de viktigaste fördelarna med de långverkande insulinanalogerna: färre injektionstillfällen och lägre risk för hypoglykemi när patienterna når sina behandlingsmål.

Lantus behöver bara injiceras en gång om dygnet. Levemir injiceras vid ett till två tillfällen per dygn. För de patienter som behöver hjälp av vårdpersonal för sin injicering så kan de långverkande insulinanalogerna möjligen vara kostnadsbesparande om bytet till en långverkande insulinanalog sparar tid.

Den andra fördelen med de långverkande insulinanalogerna är att risken för hypoglykemier inte ökar lika mycket som med NPH-insulin när man ökar insulindosen. Mullins med flera demonstrerar kopplingen mellan patientens risk för hypoglykemier och blodsockerkontroll före och efter en ny behandling. [13] En patient kan i teorin nå god blodsockerkontroll med både NPH-insulin och långverkande insulinanaloger. Priset för den förbättrade blodsockerkontrollen är en ökad risk för hypoglykemier. För den patient som själv styr sin insulinbehandling betyder det en avvägning mellan risken för hypoglykemier idag och risken för följsjukdomar i framtiden [14].

I syftet att få ett alternativt perspektiv på kostnadseffektiviteten så beräknade vi

kostnaden för att nå behandlingsmålet. Vi utgick från risken för hypoglykemier när patienten når 7 procent i HbA1c i artikeln av Mullins med flera [13]. Författarna skattar att patienter med typ 1-diabetes hade ca 5 färre hypoglykemetillfällen per år med Lantus än med NPH-insulin, och 0,5 färre hypoglykemetillfällen för patienter med typ 2-diabetes. Hypoglykemierna var antingen symptomatiska hypoglykemier som bekräftats med blodglukosprov eller svåra fall där patienten behövt få hjälp för att häva hypoglykemin. Vi beräknade sedan den årliga läkemedelskostnaden utifrån svenska läkemedelspriser samt den förväntade läkemedelskonsumtionen i Cameron och Bennet [4]. Merkostnaden för att undvika en hypoglykemi då patienten når behandlingsmålet blev då ca 200 kronor för patienter med typ 1-diabetes och ca 3 000 kronor för patienter med typ 2-diabetes. Skillnaden beror på att hypoglykemierna är mer vanligt förekommande hos typ 1-diabetes och att det krävs en högre läkemedelsdos hos typ 2-diabetes.

Detta mått ger inte ett svar på frågan hur mycket det är värt att undvika en hypoglykemi. Tyvärr är underlaget svagt även här. Aristides med flera [12] undersökte hur mycket patienter från fem europeiska länder skulle kunna tänka sig betala för ett hypotetiskt insulin som kortar tiden från injektion till måltiden, förbättrar den blodglukosnivån två timmar efter måltid, samt minskar antalet nattliga hypoglykemier från två till en på ett år [12]. Man fann att patienterna i genomsnitt var villiga att betala ca 650 euro per år för att slippa en nattlig hypoglykemi. Man plockade bort de som svarade irrationellt, men gjorde inga ytterligare försök att sortera ut de personer som inte svarade ärligt, vilket gör att man kan misstänka att betalningsviljan överskattades.

Den andra betalningsviljestudien var den Sanofi-Aventis lämnade in till TLV 2005. Författarna hade för avsikt att mäta hur mycket svenska diabetespatienter som tidigare stått på ett annat insulin och sedan bytt över till Lantus var villiga att betala extra för att få behålla sin behandling med Lantus. En överväldigande majoritet av patienterna var nöjda eller mycket nöjda, och få ville byta tillbaka. Patienterna var villiga att betala 1 400 - 2 400 kronor extra per år för att behålla Lantus. Studien har ett antal svagheter. Några av de viktigaste är att betalningsviljestudien inte skiljde på patienter med typ 1- eller 2-diabetes, att det inte gjordes några större försök att bekräfta att patienterna svarade uppriktigt, att det inte klargjordes varför de enskilda patienterna inkluderades i studien, samt att det var ett relativt litet antal patienter som svarade på betalningsviljefrågorna. Någon liknande betalningsviljestudie för Levemir som den för Lantus har vi inte funnit.

För att summera det hälsoekonomiska underlaget så finns det en tydlig fördel med de långverkande insulinanalogerna gentemot NPH-insulinen. För patienter som råkar ut för många hypoglykemier när de når sina målvärden, eller för patienter

som behöver hjälp med sin injicering så framstår de långverkande insulinanalogerna som kostnadseffektiva. För majoriteten av patienterna är det dock osäkert ifall fördelen med de långverkande insulinanalogerna motiverar deras högre kostnad. De långverkande insulinanalogerna hade under 2008 en försäljning på strax under 300 miljoner kronor.

## 6.3 Medellångverkande insuliner med snabb insättning (2-fas)

### 6.3.1 Pris

Vi utgår ifrån en dygnsdos på 40 enheter. Priset per dag varierar då mellan 6,50 kronor och 16 kronor.

### 6.3.2 Klinisk effekt

Medellångverkande insuliner med snabb insättning är ett kombinationsläkemedel av medellångverkande insuliner och snabbverkande insuliner. Dess effekt förutsätts därför inte skilja sig från de ingående insulintyperna.

### 6.3.3 Kostnadseffektivitet

En studie [15] visade att bifasisk insulin aspart 70/30 (en mix av snabbverkande och medellångverkande insulin) var mer kostnadseffektiv än insulin glargin (Lantus) för behandling av typ 2-diabetes. Resultatet vilade på en klinisk studie där mixinsulinet gav 0,33 procentenheter större HbA1c-sänkning än Lantus, men högre vikt och fler antal hypoglykemier. Studien var baserad på amerikanska kostnadsförhållanden och har därför måttlig relevans [15]. Vi fann en andra hälsoekonomisk studie baserad på samma kliniska studie, fast här med brittiska enhetskostnader. Kostnaden per vunnen QALY skattades till ungefär 100 000 kronor. För svenska förhållanden skulle denna kostnad motsvara måttlig kostnadseffektivitet enligt Socialstyrelsen klassificering för kostnaden per vunnen QALY.

## 7 Övriga diabetesläkemedel - klinisk effekt och kostnads-effektivitet

De övriga diabetesläkemedlen riktar sig uteslutande till patienter med typ 2-diabetes och förutsätter att kroppen fortfarande kan producera insulin.

Metformin och SU utgör den rekommenderade grundbehandlingen vid typ 2-diabetes och de övriga läkemedlen utgör tilläggsbehandling till metformin eller SU eller grundbehandling när patienten inte kan ta eller inte tål metformin eller SU.

En bedömning av kostnadseffektiviteten av ett läkemedel måste ta hänsyn till omställningskostnaderna samt vilka preparat patienterna kan antas få istället. Som ett exempel kan nämnas substansen akarbos. Läkemedlet har ett högre pris men egentligen inte några direkta fördelar mot de andra diabetesläkemedlen som rekommenderas som tilläggsbehandling till metformin eller SU. Det är dock inte givet att en uteslutning skulle leda till att samhället frigör resurser eller förbättrar patienternas hälsa.

Tabell 7. Pris per dygn samt försäljning av perorala diabetesmedel under år 2008.

ATC-kod	Läkemedelssubstans	Pris per dygn i kronor	Försäljning 2008 (AUP) i kronor
A10BA02	metformin (generika finns)	2,56	100 199 544
A10BB01	glibenklamid (generika finns)	1,30	22 980 999
A10BB07	glipizid (Mindiab)	1,28	6 606 375
A10BB12	glimepirid (generika finns)	1,32	4 611 665
A10BF01	akarbos (Glucobay)	6,65	4 048 006
A10BG02	rosiglitazon (Avandia)	10,67	25 037 760
A10BG03	pioglitazon (Actos)	8,01	15 553 626
A10BH01	sitagliptin (Januvia)	14,94	19 158 404
A10BH02	vildagliptin (Galvus)	14,94	15 880
A10BX02	repaglinid (Novonorm)	7,94	36 274 741
A10BX03	nateglinid (Starlix)	11,20	2 889 164
A10BX04	exenatid (Byetta)	31,84	4 811 290
<b>Totalt</b>			<b>257 769 502</b>



## 7.1 Metformin och sulfonureider

### 7.1.1 Pris

Läkemedlet metformin samt SU-preparaten (glibeklamid, glimepirid, glipizid) är de enda perorala diabetesläkemedlen i Sverige där patenten löpt ut. Eftersom det numera råder priskonkurrens på marknaden för dessa preparat ändras priserna varje månad. Priset på metformin är cirka 2,60 kronor per dag. Priset för generiskt glibenklamid är cirka 1,30 kronor per dag och priset på Daonil (glibenklamid) är cirka 1,60 kronor per dag. Glipizid och glimepirid kostar cirka 1,30 kronor per dag.

### 7.1.2 Vad ska SU-preparaten och metformin jämföras med?

Metformin och SU-preparaten är basalternativen för peroral diabetesbehandling. Vi utgår från att metformin i praktiken är förstahandsalternativet vid monoterapi och att SU skrivs ut när inte metformin är lämpligt. Detta antagande stöds av att metformin skrivs ut i mer än dubbelt så många dygnsdoser som alla SU-preparaten tillsammans.

Metformin och SU är relevanta jämförelsealternativ för de preparat som kan tas som monoterapi (akarbos, repaglinid, pioglitazon, rosiglitazon och sitagliptin).

Basalternativet för kombinationsbehandlingarna efter svikt på enbart metformin är en kombination av metformin och SU i enlighet med behandlingsrekommendationer. Insulinsättning är att rekommendera vid otillfredsställande blodsockerkontroll med metformin med eller utan tillägg av SU. Denna kombinationsbehandling ska då jämföras med de övriga preparat som kan tas i kombination med antingen metformin eller SU.

### 7.1.3 Klinisk effekt

Socialstyrelsen har i sitt faktaunderlag även redovisat den kliniska effekten av metformin och SU.

När det gäller att behandla med metformin i monoterapi, som förstahandsval, drar Socialstyrelsen följande slutsatser:

Vid kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll medför behandling med metformin i monoterapi att risken för mikro- och makroangiopati minskar i jämförelse med SU eller insulin. Dessutom minskar dödligheten jämfört med behandling med SU eller insulin. HbA1c-sänkningen är likvärdig med SU, repaglinid och glitazoner. Metformin ger mer biverkningar i mag-tarmtrakten, mindre viktuppgång och fler fall av laktacidosis än många andra perorala diabetesläkemedel.

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [16] från Cochrane år

2005. I den systematiska översikten inkluderades över 29 randomiserade kontrollerade studier (studier som undersöker läkemedlets effekt) som studerar metformin i monoterapi.

När det gäller SU-behandling i monoterapi som andrahandsval, efter metformin, konstaterade Socialstyrelsen följande i sitt vetenskapliga underlag.

Vid kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll medför SU i monoterapi en HbA1c-sänkande effekt jämförbar med metformin. SU leder till en ökad risk för hypoglykemier och viktuppgång jämfört med metformin. Risken för allvarliga hypoglykemier är något mindre vid behandling med glimeperid och glipezid jämfört med behandling med glibenklamid.

Socialstyrelsens faktaunderlag för de nationella riktlinjerna identifierade en systematisk översikt [17] över ett stort antal randomiserade kontrollerade studier som jämför effekt och säkerhet för perorala läkemedel vid typ 2-diabetes. En separat publicerad RCT (ADOPT-studien [18]) utgjorde också underlag för slutsatserna.

#### 7.1.4 Kostnadseffektivitet

Vår litteraturgenomgång fann ett flertal hälsoekonomiska studier som beräknade metformins kostnadseffektivitet ställt mot enbart kost och motion [19-22]. Studien var av måttlig kvalitet och relevans. Metformin fanns vara antingen låg eller måttlig kostnad per QALY (enligt Socialstyrelsens definition av grad av kostnadseffektivitet) i jämförelse med enbart kost och motion. Vi fann dock inga hälsoekonomiska studier av SU jämfört med ingen läkemedelsbehandling alls.

## 7.2 Akarbos

### 7.2.1 Pris

Akarbos (Glucobay) kostar cirka 7 kronor per dag.

### 7.2.2 Vad ska akarbos jämföras med?

Socialstyrelsens faktaunderlag samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer ger vid handen att akarbos inte bör användas i första eller andra hand.

Detta betyder alltså att akarbos är ett alternativ när patienten har provat metformin, SU eller insulin (och fortfarande inte uppnått tillräcklig glukoskontroll) eller vid intolerans mot dessa läkemedel.

Den faktiska förskrivningen av akarbos i Sverige är så pass liten (under 1 procent av alla förskrivna doser) att vi kan anta att allmänläkare i primärvården och diabetesläkare på sjukhusen redan idag följer dessa rekommendationer. Det finns bara ett läkemedel i denna grupp (Glucobay) och gruppen sålde för cirka 4 miljoner kronor

år 2008. Det är endast cirka 1 300 patienter som står på denna behandling (uträknat med hjälp av DDD).

### 7.2.3 Klinisk effekt

Socialstyrelsen konstaterar följande i sitt faktaunderlag gällande Akarbos. Vid typ 2-diabetes tycks tillägg av akarbos till behandling med metformin eller SU sänka HbA1c. Man konstaterade även att kombinationsbehandling med akarbos medför en ökad risk för behandlingsavbrott på grund av gastrointestinala biverkningar.

Socialstyrelsens litteratursökning identifierade inga systematiska översikter över kombinationsbehandling med akarbos. Däremot identifierades totalt sex randomiserade och kontrollerade studier [23-28] som slutsatserna baserade sig på.

Metaanalysen av Bolen med flera visar att akarbos har sämre effekt på HbA1c än SU, likvärdig effekt på HDL-kolesterol, triglyceridnivån, LDL-kolesterol men sämre effekt på vikten än SU [17].

### 7.2.4 Kostnadseffektivitet

Vi fann inga relevanta publicerade hälsoekonomiska studier. Så länge akarbos används som ett sistahandsalternativ så kan vi utgå ifrån att läkemedlet är kostnadseffektivt i jämförelse med ingen aktiv behandling. Annars erbjuder SU eller metformin bättre effekt till ett lägre pris.

## 7.3 Pioglitazon och rosiglitazon

### 7.3.1 Pris:

Dygnskostnaden för substanserna pioglitazon (Actos) och rosiglitazon (Avandia) är ca 8 kr. Produkterna finns även i fasta kombinationer med metformin eller glimepirid.

### 7.3.2 Vad ska glitazonerna jämföras med?

Placebo, det vill säga ingen aktiv läkemedelsbehandling, är inte ett relevant jämförelsealternativ eftersom det finns andra möjliga behandlingar än pioglitazon eller rosiglitazon för merparten av de svenska diabetespatienterna. Det betyder att kostnadseffektstudier som baserats på jämförelse med placebo är irrelevanta.

Glitazonerna ska jämföras med varandra. Den svenska indikationen för glitazonerna i monoterapi är när metformin inte är lämpligt. Det relevanta jämförelsealternativet är därför de preparat som har en indikation på monoterapi, det vill säga sulfonureider eller repaglinid eller sitagliptin.

Relevant jämförelsealternativ för glitazonerna som tillskott till metformin är en

sulfonureid, meglitinid eller sitagliptin. Relevant jämförelsealternativ för glitazonerna som tillskott till en kombinationsbehandling med metformin och sulfonureider är insulin- eller exenatidbaserad behandling.

### 7.3.3 Klinisk effekt av glitazoner (pioglitazon och rosiglitazon)

Det faktaunderlag som Socialstyrelsen har tagit fram gällande glitazoner visade följande:

Glitazonerna har vissa biverkningar som gäller båda läkemedelssubstanserna. Vid typ 2-diabetes medför behandling med glitazoner i kombination med annan peroral behandling en effekt på HbA1c jämförbar med andra blodglukossänkande tabletter. I den nya RECORD-studien [29] gav rosiglitazon något lägre HbA1c-nivå än metformin eller sulfonureider. Behandling med glitazoner i kombination med annan peroral terapi ledde till en ökad risk för viktökning, ödem och hjärtsvikt.

När det gäller läkemedelssubstansen pioglitazon konstaterar Socialstyrelsen att kombinationsbehandling med pioglitazon minskar risken för det sammansatta effektmåttet stroke, hjärtinfarkt och död.

När det gäller läkemedelssubstansen rosiglitazon specifikt konstaterar Socialstyrelsen att behandling med rosiglitazon i kombination med annan peroral behandling medför en ökad risk för viktökning samt att underlaget är otillräckligt för att värdera effekten av rosiglitazon på risken för det sammansatta effektmåttet stroke, hjärtinfarkt och död. Däremot visar den nya RECORD-studien att rosiglitazon inte ger upphov till fler hjärt-kärlhändelser men däremot en ökad risk för hjärtsvikt i jämförelse med metformin och SU.

I maj 2009 presenterade den brittiska myndigheten NICE sina behandlingsrekommendationer gällande bland annat glitazoner [7]. I dessa sammanfattar man säkerheten för gruppen och de ingående substanserna på följande sätt:

”Biverkningar på kort sikt för pioglitazon och rosiglitazon inkluderar viktökning, vätskeretention, perifera ödem, ökad plasmavolym (bidrar till en ökad risk för anemi och hjärtsvikt) samt effekter på lipid profilen”.

Biverkningar på lång sikt på grund av rosiglitazon och pioglitazon består av en ökad risk för benfrakturer för kvinnor. Risken för hjärtsvikt ökar [29]. De tillgängliga studierna gällande pioglitazon ger inte upphov till farhågor gällande risk för hjärtinfarkt.

Rosiglitazon har mer väldokumenterade långtidsdata gällande glykemisk kontroll än pioglitazon.

### 7.3.4 Kostnadseffektivitet

Priset för pioglitazon och rosiglitazon är flera gånger högre än det för metformin eller SU. Men eftersom en stor del av en diabetespatients livstidskostnader kommer från behandlingen av följsjukdomar så kan även en liten förändring av riskfaktorerna vara värd att betala för. De relevanta, internationellt publicerade hälsoekonomiska studier vi fann jämförde glitazonerna med SU eller metformin, både som monoterapi och som tillskott till tidigare behandling.

GSK, företaget som marknadsför rosiglitazon, lämnade in en svensk applicering av modellen ”Diabetes Decision Analysis of Cost” (DIDACT). Modellen är konstruerad för att simulera sjukdomsförloppet för typ 2-diabetes över en period på över 20 år och har använts för att beräkna kostnadseffektiviteten av rosiglitazon i Storbritannien, Tyskland, och Spanien [30-32]. Modellen jämför två möjliga behandlingsstrategier mot varandra. Båda börjar med patienter där enbart metformin inte räcker för att nå en god blodsockernivå (HbA1c över 7,70 procent). De simulerade patienterna i det första scenariot börjar med metformin 2000 mg plus SU i startdosen för att efter ett antal år gå över till SU i maxdosen, sedan metformin och insulin 20 enheter per dag och sist enbart insulin i 40 enheter per dag. De simulerade patienterna i rosiglitazonarmen börjar med metformin 2000 mg och rosiglitazon 8 mg dagligen, för att efter ett antal år lägga till intensivbehandling med SU, för att sedan byta ut SU mot 20 enheter insulin, för att sist gå över till enbart 40 enheter insulin dagligen.

Utifrån sin svenska analys drar företaget slutsatsen att om man byter ut SU mot rosiglitazon så ger det ökad livslängd och livskvalitet för en genomsnittspatient, och till en måttlig merkostnad. Företaget argumenterar för att modellen ger en mer realistisk bild av sjukdomsförloppet än tidigare modeller.

Enligt företagets simulering kunde patienterna i rosiglitazonarmen skjuta upp övergången till insulinbehandling med upp till sju år. Patienterna som fick rosiglitazon hade en längre livslängd och högre livskvalitet än de patienter som behandlades med SU. Som en konsekvens av en bättre blodsockerkontroll hade patienterna som fick rosiglitazon en lägre frekvens av nefropati (skada på njurarna) och svår synförlust.

De simulerade patienterna som fick rosiglitazon hade en högre frekvens av slaganfall och kranskärslssjukdomar, som dock uppstod senare i livet. Det framgår inte tydligt av rapporten om det var läkemedlet eller patienternas längre liv som främst gjorde att risken för slaganfall och kranskärslssjukdomar ökade.

Man fann att pioglitazon var kostnadseffektivt som alternativ till metformin vid svikt av SU eller som alternativ till SU vid svikt av metformin. Att pioglitazon var kostnadseffektivt var kopplat till ett antagande om en förbättrad sänkning av HbA1c och att en förbättrad kolesterolprofil leder till färre hjärt-kärlsjukdomar [33-35].

En studie som jämförde pioglitazon med rosiglitazon, båda som tillskott till metformin, fann att pioglitazon var både billigare och bättre än rosiglitazon. Man hade gjort antagandet att de kliniska effekter na var exakt lika, med undantag av att pioglitazon gav en förbättrad kolesterolprofil medan rosiglitazon försämrade kolesterolprofilen [36]. Kostnadseffektiviteten hänger därför på hur TLV ska tolka de kliniska studierna, vad gällande pioglitazons och rosiglitazons effekt på patientens HbA1c och lipidprofil, och kopplingen därifrån till långtidsöverlevnad och livskvalitet.

## 7.4 Sitagliptin och vidagliptin

### 7.4.1 Pris

Dygnskostnaden för sitagliptin (Januvia) och vildagliptin (Galvus) är cirka 15 kronor. Dygnskostnaden för vildagliptin är beroende av om det kombineras med SU eller andra läkemedel.

### 7.4.2 Vad ska sitagliptin och vidagliptin jämföras med?

Glitazoner, meglitinider och SU.

### 7.4.3 Klinisk effekt

Socialstyrelsen har i sitt faktaunderlag redovisat den kliniska effekten av DPP-4-hämmarna i kombination med annan peroral terapi vid typ 2-diabetes.

Man fann då att DPP-4-hämmare ger som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c och fastande plasmaglukos.

Däremot är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av DPP-4-hämmare (som tillägg till annan peroral behandling) på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

### 7.4.4 Kostnadseffektivitet

Baserat på det material som MSD lämnade in 2007 för ansökan om subvention i Sverige är sitagliptin i vissa fall kostnadseffektivt som ett alternativ till SU eller rosiglitazon. Efter ansökan har det publicerats en likartad hälsoekonomisk analys som troligtvis är baserad på samma modell som den som presenterades 2007 [37].

Företagets hälsoekonomiska modell simulerar patienter som redan står på metformin och som behöver ytterligare ett diabetesläkemedel för att uppnå fullgod blodsockerkontroll. Det kliniska underlaget baseras på en direkt jämförelse av sitagliptin 100 mg mot glipizid [38]. Man gjorde också en indirekt jämförelse med rosiglitazon 8 mg. I den senare publicerade artikeln hade man tillgång till kliniska data ifrån en direkt jämförelse mellan rosiglitazon och sitagliptin.

Företaget antar att sitagliptin ger bättre blodtryck och lägre risk för att gå upp i vikt i jämförelse med glipizid eller rosiglitazon. Författarna till MSD:s hälsoekonomiska studie antar vidare att patienterna får färre antal hypoglykemier med sitagliptin än glipizid, men samma antal som med rosiglitazon. Färre patienter avbröt behandlingen och fick mindre mag-tarmproblem med sitagliptin respektive rosiglitazon än med metformin.

Företaget antog vidare att sitagliptin gav ungefär samma effekt på blodsockernivån mätt i HbA1c som med rosiglitazon respektive SU efter ett års behandling. Utifrån den kliniska studien antog man dock att ökningen av HbA1c inte kommer att gå lika fort för patienter som får sitagliptin som för patienter som behandlas med glipizid.

Man utgick i den hälsoekonomiska analysen från antagandet att den årliga ökningen av HbA1c är samma för sitagliptin som för SU. Avgörande för kostnaden per QALY blir då framförallt hur stor andel av patienterna som upplever någon hypoglykemikänning med SU i förhållande till sitagliptin.

För de patienter som besväras av hypoglykemier vid behandling med SU är behandling med sitagliptin troligtvis kostnadseffektiv. Vid en genomsnittlig jämförelse med SU är kostnadseffektiviteten dock mycket osäker och beror starkt på förekomsten av hypoglykemier.

TLV ansåg att det fanns en betydande osäkerhet angående effekt och säkerhet på lång sikt när beslutet fattades. Av denna anledning har vi bett företaget att senast i juli 2010 lämna in kompletterande hälsoekonomiskt underlag. En analys av kostnadseffektiviteten där sitagliptin jämfördes med repaglinid eller nateglinid fanns inte. Sitagliptin kostar cirka 2 600 kronor mer per år än repaglinid, men ger ingen viktökning som repaglinid gör. Det är en tolkningsfråga hur denna viktskillnad kan påverka patienternas hälsa och livskvalitet och således preparatens kostnadseffektivitet i jämförelse med de andra diabetesmedel som ger en annan vikt påverkan.

Beslutet om vildagliptin grundades på att det pris som företaget begärt för vildagliptin inte översteg priset för sitagliptin.

## 7.5 Repaglinid och nateglinid

### 7.5.1 Pris

Repaglinid (NovoNorm) kostar ca 8 kronor per dygn. Nateglinid (Starlix) kostar 11 kronor per dygn.

### 7.5.2 Vad ska repaglinid och nateglinid jämföras med?

NICE rekommenderar att man förskriver meglitinider (repaglinid och nateglinid) enbart till patienter med oregelbunden livsstil [39]. Metformin och SU är de mest förskrivna perorala diabetesmedlet. Utifrån den svenska indikationen tolkar vi det som att det relevanta jämförelsealternativet för repaglinid som monoterapi är metformin eller SU.

För kostnadseffektiviteten vid andra linjens behandling utgår vi från Socialstyrelsens riktlinjer som säger att en patient som inte längre får god effekt av metformin ska behandlas med antingen ett tillskott av SU eller insulin. Eftersom SU är den näst mest förskrivna typen av perorala diabetesmedel i Sverige anser vi att den mest relevanta jämförelsen är repaglinid eller nateglinid plus metformin ställt mot SU plus metformin. Även en jämförelse av repaglinid plus metformin ställt mot nateglinid plus metformin är relevant.

Glitazonerna och DPP-4-hämmarna är också relevanta jämförelsealternativ vid andra linjens behandling.

### 7.5.3 Klinisk effekt

Effekten av meglitiniderna sätter in snabbare än SU varför meglitiniderna framförallt ansetts kunna påverka postprandiell blodsockerstegring (blodsockerstegring som följer efter en måltid) om de tas strax innan måltid. De är också mer kortverkande än SU och måste därför doseras flera gånger om dagen.

Socialstyrelsen har i sitt faktaunderlag skrivit följande gällande meglitinider i monoterapi som andrahandsval efter metformin:

Vid typ 2-diabetes där kostbehandling varit otillräcklig medför behandling med meglitinider i monoterapi en sänkning av HbA1c med upp till cirka en procentenhet vilket är av samma storleksordning som för SU.

Litteratursökningen identifierade två systematiska översikter [17, 40] och en randomiserad och kontrollerad studie [41], som ligger till grund för slutsatserna. Sammanlagt omfattar dessa översikter åtminstone ett 20-tal studier med sammanlagt runt 4 000 patienter.

Repaglinid tycks vara något mer effektivt när det gäller att sänka HbA1c jämfört med nateglinid.



### 7.5.4 Kostnadseffektivitet

Repaglinid är betydligt billigare än nateglinid. Repaglinid är också den oftast förskrivna meglitiniden med ca 11 000 patienter per år (räknat på DDD). En behandling med repaglinid kostar ca 400 kronor mer per år än en motsvarande behandling med metformin.

I vår sammanställning om det hälsoekonomiska kunskapsläget finns enbart en studie som granskat kostnadseffekten av repaglinid. Studien av Palmer med flera [42] rörde andra linjens behandling efter att patienten inte längre fick fullgod effekt med enbart metformin. Jämförelsealternativen var repaglinid i kombination med metformin mot nateglinid i kombination med metformin. Författarna fann att repaglinid var bättre och billigare än nateglinid. Trots att studien baserades på amerikanska sjukvårdsförhållanden anser vi ändå att den har viss relevans för denna genomgång då den använt sig av ett klart relevant jämförelsealternativ och eftersom den största delen av kostnadsskillnaden mellan behandlingarna kommer av de olika läkemedelspriserna.

Det saknas bra hälsoekonomiska studier som kan ge klart besked om huruvida meglitiniderna är kostnadseffektiva alternativ till övriga läkemedel med samma användning.

## 7.6 Exenatid

### 7.6.1 Pris

Behandlingskostnaden för exenatid (Byetta) är ca 32 kronor per dygn.

### 7.6.2 Vad ska exenatid jämföras med?

Exenatid ska ses som ett alternativ till insulinbehandling när patienten inte längre får fullgod effekt på behandling med ett eller två perorala diabetesmedel.

### 7.6.3 Klinisk effekt

Enligt Socialstyrelsens faktaunderlag medför exenatid som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c och fastande plasmaglukos samt ger en viktminskning. Underlaget är otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av exenatid på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [43] över randomiserade kontrollerade studier som jämför inkretin-baserad terapi (exenatid eller DPP-4-hämmarna sitagliptin och vildagliptin) med placebo eller annan diabetesbehandling vid typ 2-diabetes. De ingående studierna omfattade sammanlagt 1 725 patienter.

### 7.6.4 Kostnadseffektivitet

En publicerad modellstudie jämförde exenatid med Lantus, båda som ett tillskott till metformin och SU. Utgångspunkten var brittiska enhetskostnader. Kostnaden per vunnen QALY var måttlig. Man utgick ifrån att exenatid gav en sänkning av HbA1c likvärdig med det långverkande insulinet, men att patienternas blodsockernivåer förblev oförändrade under de första två åren eftersom exenatid stimulerar produktionen av bukspottskörtelceller. Det kliniska underlaget för detta antagande i modellen är ännu svagt. Exenatid antogs också ge en sänkning av BMI (Body Mass Index), systoliskt blodtryck (blodtrycket vid hjärtats sammandragning) samt en förbättrad blodfetsprofil jämfört med Lantus. Till nackdel för patienternas livskvalitet antogs att drygt 60 procent av exenatidpatienterna upplevde illamående under de första sex månaderna [44]

Baserat på det material som företaget lämnade in till TLV 2007 visade sig exenatid i vissa fall vara kostnadseffektivt som ett alternativ till insulin. Företaget har i sina analyser jämfört Byetta med insulinbehandling. Kostnaden per QALY beräknades vara måttlig jämfört med Lantus. Jämfört med bifasiskt insulin aspart eller NPH-insulin var kostnaden per QALY något lägre än med Lantus. Osäkerheten i denna bedömning är emellertid mycket stor.

TLV bedömde att Byetta troligen endast är kostnadseffektivt för de patienter som får en betydande viktnedgång. Eftersom långtidsdata när det gäller viktnedgångens betydelse är begränsade behövs ett underlag som belyser viktnedgången och dess betydelse över en längre tid.

## 7.7 Glukagon

### 7.7.1 Pris

Glucagon Novo Nordisk kostar 225 kr för en förfylld spruta.

### 7.7.2 Vad ska glukagon jämföras med?

Glucagon Novo Nordisk har som terapeutisk indikation: Behandling av allvarliga hypoglykemiska reaktioner hos insulinbehandlade patienter med diabetes mellitus. Glucagon Novo Nordisk har även en indikation för diagnostisk undersökning, nämligen motilitetshämning vid gastrointestinala undersökningar. Det finns ingen annan substans med denna indikation och därför inget läkemedel att jämföra glukagon med.

### 7.7.3 Klinisk effekt

Socialstyrelsens slutsats är att glukagon som anhörig eller annan person i patientens närhet injicerar vid allvarlig hypoglykemi tycks förhindra sjukhusvård.

Risk för hypoglykemi står i direkt proportion till normaliseringen av blodglukosnivån samt till oförmåga att identifiera varningssignaler vid lågt blodglukos. Kliniska konsekvenser av allvarlig hypoglykemi varierar från lätt obehagskänsla till beteendeförändringar, kramper, koma och även död.

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [45] av åtta observationsstudier med sammanlagt 691 patienter, och en prospektiv studie [46] över 12 månader med 205 patienter, som slutsatserna baseras på.

#### **7.7.4 Kostnadseffektivitet**

Socialstyrelsen gör bedömningen att vid diabetes med ökad risk för svår hypoglykemi medför ordination av glukagon att ha i beredskap en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling.

## 8 Principer för TLV:s beslutsfattande

- Vi gör en avvägning mellan kostnadseffektiviteten och patienternas behov.
- Vi jämför den kliniska effekten för diabetesläkemedlen baserat på sänkning av HbA1c.
- Det kliniska underlaget baseras på Socialstyrelsens faktaunderlag.

### 8.1 Generella förutsättningar för TLV:s arbete

När vi beslutar om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna ska vi beakta de kriterier som anges i lagen om läkemedelsförmåner. Det innebär att vi väger nyttan av läkemedlet mot kostnaden, det vill säga kostnadseffektivitetsprincipen. Vi tar även hänsyn till 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.

### 8.2 Speciella förutsättningar för genomgången av läkemedelssortimentet

Arbetet med TLV:s genomgång av läkemedelssortimentet utgår från tre förutsättningar:

- Arbetet ska baseras på en vetenskaplig metod.
- Det finns en begränsad tid till förfogande för genomgången av varje läkemedelsgrupp.
- TLV måste ta ställning oavsett vilken kvalitet underlaget håller.

#### 8.2.1 TLV kan tillåta en viss pristolerans

Trots att läkemedel kan vara väldigt lika kan de ha vissa särskiljande egenskaper som kan vara av värde för en mindre grupp patienter. Smärre kvalitetsskillnader är ofta svåra att mäta och göra en hälsoekonomisk kalkyl på och vi kan därför inte förvänta oss att få in någon sådan dokumentation. Genom att tillämpa en pristolerans kan sådana mindre kvalitetsskillnader ändå tas tillvara och vi får därigenom en bredd i läkemedelssortimentet för patienten.

Eftersom behovet av sortimentsbredd varierar finns det anledning att låta storleken på pristoleransen variera. Storleken bestäms efter en samlad bedömning utifrån hur stort behovet av sortimentsbredd är inom det aktuella behandlingsområdet,

hur viktiga skillnaderna i sekundära egenskaper är som läkemedlen i behandlingsområdet uppvisar, samt hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom eventuella utbytesgrupper inom ramen för det generiska utbytet.

TLV har i denna genomgång inte för avsikt att tillämpa en så kallad pristolerans. Behovet av att använda sig av en pristolerans baseras på hur stor nytta är att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom respektive behandlingsområden eller läkemedelsgrupp, hur viktiga skillnaderna är i respektive produkter och hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla priskonkurrensen i det generiska utbytessystemet. Behovet av sortimentsbredd inom diabetesområdet tillgodoses främst genom förekomsten av de olika läkemedelsgrupperna. TLV har därför inte sett något behov av en pristolerans i denna genomgång.

### 8.2.2 Att välja effektmått

- Denna genomgång baserar vi på surrogatmättet HbA1c.
- Dessutom har vi tagit hänsyn till hypoglykemier, viktförändring och andra biverkningar.
- Utöver detta måste vi värdera de enskilda läkemedlen i varje grupp mot varandra.

För att veta hur effektivt ett läkemedel är måste man först bestämma sig för hur effekten ska mätas. Vi brukar till exempel tala om ”hårda data” när vi syftar på studier som visar att en grupp patienter som behandlats med läkemedel A lever längre än patienter som behandlats med läkemedel B. ”Hårda data” kan också vara antal patienter som fått en hjärtinfarkt, antal hjärnblödningar eller liknade.

I många kliniska studier är det svårt och tidsödande att mäta de utfall man verkligen vill veta något om. Därför väljer man istället att studera något som är lättare att mäta, ett så kallat surrogatmått. Sambandet mellan surrogatmått och hårda effektmått kan vara starkt eller svagt. Det viktigaste surrogatmättet för studier av diabetes är förändring i blodsockernivån, HbA1c. Detta mått ger en bild av hur den genomsnittliga blodsockernivån har varit under de senaste 6-8 veckorna. Vetenskapliga studier som följt diabetiker under lång tid har i sin tur visat ett samband mellan HbA1c-nivån och risken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar och död [47, 48].

När vi gör en genomgång som denna blir besluten radikalt olika beroende på om vi accepterar jämförelser i blodsockersänkande effekt (surrogatmättet) eller om vi kräver data på till exempel hjärtinfarkt, slaganfall och död vid jämförelser mellan olika läkemedel. En konsekvent tillämpning av kravet att endast hårda data duger skulle leda till att bara ett fåtal subventionerade läkemedel blev kvar inom behandlingsområdet diabetes.

Det bästa vore om vi hade tillgång till hårda data för all väsentlig användning av samtliga läkemedel. Detta finns dock endast för ett fåtal läkemedel som metformin, SU och insulin [49]. I de övriga fallen får vi använda bästa tillgängliga data. Dessutom, när godkännandemyndigheterna världen över (Läkemedelsverket, EMEA, FDA) godkänner nya läkemedel för försäljning accepterar även de surrogatmått som grund för godkännande i de flesta fall.

Eftersom det är mer intressant att patienten lever längre och med god livskvalitet än att han eller hon får en normal blodsockernivå, kvartstår problemet att man inte riktigt vet vilken verklig patientnytta man betalar för när beräkningen baseras på surrogatmått.

Detta är vi medvetna om, men anser att riskerna med att basera besluten på läkemedlens förmåga att sänka blodsockret generellt sett är att föredra framför konsekvenserna av att utan undantag kräva hårda data.

Det kan dock finnas andra situationer då vi kan komma att kräva hårda data. Detta beror på hur väletablerat sambandet mellan hårda data och surrogatmått är i de enskilda fallen.

### 8.2.3 Läkemedelsdoser och priser

Syftet med att vi redovisar läkemedelspriserna är att effektivt ge en överblick över den relativa prisskillnaden mellan de olika läkemedlen. För att beräkna priserna utgår vi från de doser som ger likartad behandlingseffekt. Det är dock svårt att avgöra vad rätt dos är inom diabetesområdet, vilket gör prisjämförelsen svår. När det gäller insuliner doseras de enligt plasmaglukosvärden. Det finns dock inga fasta regler för insulindosering utan självkontroll av glukosnivåerna i blodet och individens behov avgör.

När det gäller de övriga diabetesläkemedlen förskrivs inte heller metformin, SU, akarbos, meglitinider, glitazoner eller exenatid med fasta doser utan doseringen beror på glukoskontrollen. När det gäller DPP-4-hämmarna används fast dosering.

Som utgångspunkt för dosjämförelsen vid beräkningen av läkemedelspriserna har vi valt de definierade dygnsdoserna (DDD). Detta är officiella referensdoser som ges ut av WHO Collaborating Centre for Drug Statistics [50]. TLV är medvetet om att användandet av DDD inte är optimalt för prisjämförelser. DDD har endast använts för att åskådliggöra prisskillnader mellan de olika läkemedelsgrupperna men vi har ändå valt att redovisa jämförelsedoserna. DDD har inte utgjort underlag för att fatta beslut om individuella läkemedels kostnadseffektivitet. I de fall där vi har kunnat identifiera direkt jämförande studier och där det förekommit tveksamheter gällande kostnadseffektiviteten har vi använt oss av sådana studier.

När det gäller meglitiniderna har forskare visat att doser av 3 mg repaglinid per dygn ger bättre HbA1c sänkande effekt än 270 mg nateglinid per dygn [51]. Om meglitiniderna kombineras med metformin fann man att med mediadoser på 5 mg repaglinid per dag gav bättre HbA1c sänkande effekt än 360 mg nateglinid per dag [52].

Det finns väldigt få studier som jämför de båda glitazonerna mot varandra så att det med säkerhet går att fastställa vilka doser som motsvarar samma HbA1c sänkande effekt. I glitazongruppen har man studerat pioglitazon respektive rosiglitazon i kombination med glimepirid [53]. HbA1c sänkningen var större vid pioglitazonbehandling i en dos på 15 mg/dag i jämförelse med rosiglitazonbehandling i en dos på 4 mg/dag men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Det finns även en annan studie av Goldberg med flera [54] som studerar effekten av de två glitazonerna mot varandra men i detta fall så ges glitazonerna utan tillägg av andra diabetesläkemedel. Enligt denna studie så gav en dos på 8 mg rosiglitazon motsvarande HbA1c nivåer som 45 mg pioglitazon. TLV finner dock att den HbA1c-sänkande effekten är densamma vid 4 mg rosiglitazon respektive 15 mg pioglitazon eftersom den första studien mer avspeglar klinisk praxis i och med att rosiglitazon och pioglitazon används tillsammans med andra diabetesläkemedel.

Vi beräknar jämförelsepriserna efter en förväntad årskonsumtion, det vill säga 365 multiplicerat med normal dygnsdos. Se tabell 8. För de olika insulinsorterna väljer vi även här att utgå ifrån DDD, vilket är 40 enheter.

De flesta insulinerna finns också i flera förpackningsformer, till exempel ampuller, injektionsflaskor och förfyllda pennor. Vi väljer att utgå ifrån de ampuller som är avsedda för flergångspennor eftersom det är den mest sålda förpackningstypen.

**Tabell 8. Jämförelsedoser samt dygnspriser för diabetesläkemedlen 2009-06-01.***Vissa företag sänkte efter detta datum sina priser.*

Läkemedelssubstans (Originalprodukt)	Vald jämförelsedos per dygn	Dygnspris (2009-06-01) i kronor
Metformin (Glucophage)	2 g	2,56
Glibenklamid (Daonil)	7 mg	1,96
Glipizid (Mindiab)	10 mg	1,28
Glimepirid (Amaryl)	2 mg	1,32
Akarbos	0,3 g	6,65
Rosiglitazon	4 mg (DDD 6 mg)	10,67
Pioglitazon	15 mg (DDD 30 mg)	8,01
Sitagliptin	0,1 g	14,94
Vildagliptin	0,1 g	14,94
Repaglinid	5 mg (DDD 4 mg)	7,94
Nateglinid	0,36 g	11,20
Exenatid	15 mikrog	31,84
Insulin	Varierar	Beror på insulinotypen

### 8.2.4 Vissa läkemedel får begränsad subvention

I normalfallet ska våra beslut fattas på produktnivå och läkemedlet ska antingen subventioneras helt och hållet eller inte alls. I särskilda fall har vi dock möjlighet att besluta om subvention med begränsningar och villkor för vissa läkemedel. Våra begränsningar är riktade till vården och forskrivarna och våra villkor är riktade till läkemedelsföretagen.

Vi bedömer i denna genomgång att en generell användning av flera läkemedel inte är kostnadseffektiv i jämförelse med billigare läkemedel. Det kan dock finnas mindre grupper av patienter där behandling med dessa läkemedel kan vara kostnads-effektiv, också i jämförelse med billigare alternativ.

För läkemedel som långverkande insulinanaloger, glibenklamid, akarbos, glitazoner, meglitinider samt inkretinläkemedel har vi därför använt oss av möjligheten till begränsad subvention. Begränsningarna är av två typer:

1. Begränsningar som innebär att patienten först ska ha provat andra behandlingsalternativ.
2. Begränsningar för mindre, väl avgränsade, patientgrupper med särskilda behov. De begränsningar som vi beslutat om finns redovisade i avsnitt 9.



### 8.2.5 Beslutsprinciper för läkemedel med flera aktiva komponenter, så kallade kombinationspreparat

På den svenska marknaden finns idag fem perorala kombinationspreparat vid diabetesbehandling. Dessa läkemedel består alla av en läkemedelssubstans där patentet inte löpt ut (rosiglitazon, pioglitazon, sitagliptin eller vildagliptin) kombinerat med en läkemedelssubstans som är utsatt för generisk konkurrens (glimepirid eller metformin).

TLV applicerar samma princip för hantering av kombinationspreparaten i denna genomgång som vi använder oss av vid ansökningar av nya läkemedelskombinationer. Vi har tidigare tagit ställning till mervärdet av dessa typer av kombinationspreparat. TLV har fastställt att det inte finns några bevis för att en behandling med ett kombinationspreparat skulle ge en högre livskvalitet eller längre överlevnad för patienten, än om denne fick samma läkemedel separat.

Kombinationspreparaten är därför kostnadseffektiva enbart i de fall behandling med de ingående substanserna är kostnadseffektiv och kombinationsbehandlingen inte kostar mer än en behandling med de ingående substanserna.

Våra beslutsprinciper i denna genomgång är därför följande:

Är någon av de ingående substanserna inte kostnadseffektiv så utesluter vi kombinationspreparatet ur förmånerna.

Är en behandling med de ingående substanserna kostnadseffektiv så utesluter vi kombinationspreparaten ur förmånen ifall en behandling med ett kombinationspreparat medför en ökning av läkemedelskostnaderna jämfört med en behandling med de ingående substanserna var för sig.

Prisjämförelsen sker mot de billigaste alternativen på marknaden. Prisjämförelsen sker mellan produkter i samma, eller närliggande förpackningsstorlek. I de fall det finns förpackningar av exakt samma storlek att jämföra emellan använder vi de priser som inkluderar apotekens handelsmarginal (apotekens utförsäljningspris, AUP). I de fall det inte finns jämförbara förpackningsstorlekar jämför vi de priserna exklusive apotekens handelsmarginal (apotekens inköpspris, AIP).

Ett exempel: Kombinationspreparat XY jämförs med läkemedlet X och läkemedlet Y. En tablett av XY ger samma medicinska effekt som en tablett av X och en tablett av Y tillsammans. XY finns i förpackningsstorleken 100 tabletter. X finns i 98 tabletter och Y i 150 tabletter. Vi jämför då priset för XY med det lägsta priset av 98 tabletter med X på marknaden och det lägsta priset av 150 tabletter med Y. Eftersom förpackningsstorlekarna inte är exakt likadana eller väldigt snarlika så jämför vi priserna på AIP-nivå.

## 9 Beslut

### Några perorala diabetesläkemedel förlorar sin subvention

- Daonil (glibenklamid) förlorar sin subvention.
- Starlix (nateglinid) förlorar sin subvention.
- Kombinationsläkemedlet Avaglim förlorar sin subvention.
- Dessutom finns det förpackning som inte kommer att vara subventionerade. Orsaken är att priset för just dessa förpackningar är för höga i jämförelse med de övriga förpackningarna som ingår i förmånerna.

### De flesta läkemedel får begränsad subvention

- De långverkande insulinanalogerna, Lantus och Levemir, subventioneras vid typ 2-diabetes endast om annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. De ska ingå i läkemedelsförmånerna för typ 1-diabetes.
- Glibenklamid Recip (glibenklamid) subventioneras inte vid nyinsättning.
- Glucobay (akarbos), Avandia (rosiglitazon), Actos (pioglitazon), Januvia (sitagliptin), Galvus (vildagliptin), NovoNorm (repaglinid), Byetta (exenatid) samt kombinationsläkemedlen Avandamet, Competact, Janumet och Eucreas begränsas samtliga till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

I rapporten har vi valt att redovisa vad som gäller för alla substanser samt för alla originalprodukter. För utbytbara läkemedel redovisar vi dock inte besluten för alla generiska varianter. Eftersom alla parallellimporterade och parallellistribuerade läkemedel är utbytbara med sin direktimporterade motsvarighet redovisas inte heller besluten om dessa produkter i rapporten. Fullständig information om subventionsstatus och aktuellt pris för samtliga läkemedel finns i vår prisdatabas på [www.tlv.se/databas](http://www.tlv.se/databas). Därifrån har vi hämtat alla prisuppgifter till denna rapport.

## Besluten redovisas i faktarutan nedan

Följande läkemedel förlorar sin subvention:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Substans
Sulfonureider (SU)	Danonil	glibenklamid
Meglitinider	Starlix	nateglinid
Kombinationsläkemedel	Avaglim	glimepirid och rosiglitazon

Följande läkemedel begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Substans
Alfa-glukosidashämmare	Glucobay	akarbos
Glitazoner	Avandia	rosiglitazon
Glitazoner	Actos	pioglitazon
DPP-4-hämmare	Januvia	sitagliptin
DPP-4-hämmare	Galvus	vildagliptin
Meglitinider	NovoNorm	repaglinid
GLP-1 analog	Byetta	exenatid
Kombinationsläkemedel	Avandamet	metformin och rosiglitazon
Kombinationsläkemedel	Competact	metformin och pioglitazon
Kombinationsläkemedel	Janumet	metformin och sitagliptin
Kombinationsläkemedel	Eucreas	metformin och vildagliptin

Följande läkemedel subventioneras inte vid nyinsättning:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Substans
Sulfonureider (SU)	Glibenklamid Recip	glibenklamid

Följande läkemedel begränsas (vid typ 2-diabetes) till patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. De ska ingå i läkemedelsförmånerna för typ 1-diabetes:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Substans
Långverkande insulinanaloger	Lantus	insulin glargin
Långverkande insulinanaloger	Levemir	insulin detemir

*Följande läkemedel behåller generell subvention:*

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Substans
Snabbverkande humaninsuliner	samtliga	samtliga
Snabbverkande insulinanaloger	samtliga	samtliga
Medellångverkande humaninsulin (NPH)	samtliga	samtliga
Medellångverkande insuliner med snabb insättning (2-fas)	samtliga	samtliga
Biguanider	generiskt metformin	metformin
Sulfonureider (SU)	Mindiab	glipizid
Sulfonureider (SU)	generiskt glimepirid	glimepirid
Sulfonureider (SU)	Amaryl	glimepirid
Hypoglykemihävande läkemedel	Glucagon Novo Nordisk	glukagon

## 9.1 Beslut om begränsning av de långverkande insulinanalogerna (Lantus och Levemir)

De långverkande insulinerna ger i jämförelse med NPH-insulin något färre hypoglykemier, framförallt vid typ 1-diabetes, 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 måste ses som försumbar. Effekten på HbA1c verkar dock vara densamma för NPH-insulin, Lantus eller Levemir. Enbart den förbättrade livskvaliteten motiverar troligtvis inte den högre kostnaden, vilket gör att vi inte kan betrakta de långverkande insulinanalogerna som kostnadseffektiva förstahandsalternativ.

Observationsstudier av patienter som inte nått behandlingsmålet på NPH-insulin visade dock att efter bytet till en långverkande insulinanalog var patienterna nöjda, hade lägre frekvens av hypoglykemier, jämnare blodsockernivå, om möjligt lägre HbA1c och högre livskvalitet. De långverkande insulinanalogerna behöver endast injiceras en gång dagligen (i vissa fall två gånger dagligen) vilket kan spara pengar för sjukvården i de fall patienterna behöver professionell hjälp med sin injicering. Det finns dock inga uppgifter på hur stor denna patientgrupp skulle vara.

Det kan förekomma skillnad i kostnadseffektiviteten mellan Lantus och Levemir eftersom de båda har olika fördelar och nackdelar. Även om det skulle finnas en skillnad i kostnadseffektivitet så är det också viktigt att ha en produktbredd även inom denna läkemedelsgrupp. Vi gör därför ingen skillnad mellan de två läkemedlen i denna genomgång.

Vi anser att de långverkande insulinanalogerna kan vara kostnadseffektiva som

andrahandsalternativ när patienten inte når behandlingsmålet på NPH-insulin eller där det på förhand finns mycket starka skäl att inte inleda en behandling med NPH-insulin.

Under våren 2009 publicerades fyra studier i den vetenskapliga tidskriften *Diabetologia* där risken för insjuknande i cancer efter behandling med olika typer av insulin, särskilt den långverkande insulinanalogen Lantus, redovisades. Resultaten av dessa fyra studier är inte helt samstämmiga och tolkningen är därför osäker. Det kan dock inte uteslutas att det finns en något ökad risk för bland annat bröstcancer hos kvinnliga diabetiker som behandlats med insulinanalogen glargin jämfört med dem som behandlats med andra typer av insulin. Läke medelsverket bedömde våren 2009 att de nya rönen för närvarande inte föranleder en generell rekommendation om ändrad behandling för dem som behandlas med Lantus.

Eftersom kostnadseffektiviteten av de långverkande insulinanalogerna är tveksam vid typ 2-diabetes måste användningen av dem begränsas i denna patientgrupp till de patienter som har mest nytta av dessa. För vissa patienter som har hög risk för hypoglykemier kan användningen av långverkande insulinanaloger visa sig vara kostnadseffektiv. TLV anser därför att de långverkande insulinanalogerna endast ska användas vid typ 2-diabetes när upprepade hypoglykemier leder till att behandlingsmålet inte uppnås hos patienter som har provat annan insulinbehandling. TLV beslutar att subventionen av Lantus och Levemir begränsas enligt följande:

- Lantus och Levemir ska ingå i läke medelsförmånerna för typ 1-diabetes. Subventionen av Lantus och Levemir begränsas (vid typ 2-diabetes) till patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

TLV anser dock att det finns starka skäl att kontinuerligt övervaka försäljningsutvecklingen av de långverkande insulinanalogerna. Kostnadseffektiviteten vid typ 2-diabetes är osäker och TLV har därför valt att begränsa de långverkande insulinanalogerna till en patientgrupp där kostnadseffektiviteten är mer säker. Om det förekommer skäl att anta att begränsningarna inte följs kan TLV komma att ompröva beslutet.

## 9.2 Beslut om uteslutning av Daonil och begränsning av Glibenklamid Recip

Glibenklamid är en av tre läke medelssubstanser i SU-gruppen (de två övriga är glipizid och glimepirid). Det finns Daonil och Glibenklamid Recip på den svenska marknaden som innehåller substansen glibenklamid. Daonil är dyrare än Glibenklamid Recip utan att ha några effektfördelar som motiverar det högre priset.

Glibenklamid ger även upphov till fler hypoglykemier men med samma HbA1c-sänkande effekt som de övriga SU substanserna. Läke-medelsverket förordar glipizid och glimepirid som förstahandsval av SU preparaten i behandlingsrekommendationerna. Glipizid och glimepirid kvarstår inom förmånerna.

Den högre risken för hypoglykemier (men med samma HbA1c sänkande effekt) i jämförelse med de övriga SU preparaten gör att glibenklamid inte kan anses vara kostnadseffektiv i jämförelse med glipizid och glimepirid. Eftersom Daonil är dyrare men ger samma effekt som Glibenklamid Recip så ska Daonil uteslutas ur läke-medelsförmånerna. TLV anser vidare att Glibenklamid Recip ska finnas kvar inom förmånerna men att subventionen ska begränsas.

- Daonil ska inte längre ingå i läke-medelsförmånerna.
- Glibenklamid Recip subventioneras inte vid nyinsättning.

### 9.3 Beslut om begränsning av akarbos (Glucobay)

Tillägg av akarbos till behandling med metformin eller SU sänker HbA1c. Kombinationsbehandling med akarbos medför en ökad risk för behandlingsavbrott på grund av gastrointestinala biverkningar. Akarbos har dock sämre effekt på HbA1c och vikten än SU.

Vi fann inga relevanta publicerade hälsoekonomiska studier. Så länge akarbos används som ett sistahandsalternativ kan vi utgå ifrån att läke-medlet är kostnadseffektivt i jämförelse med ingen aktiv behandling. Annars ger SU eller metformin bättre effekt till ett lägre pris. Det låga antalet patienter som behandlas med akarbos och de biverkningarna som setts i de kliniska studierna tyder dock på att patienter som behandlas med akarbos har goda skäl att stå kvar på preparatet och att behandlingen således är kostnadseffektiv för dessa patienter.

Akarbos är den enda substansen i läke-medelsgruppen. Med hänsyn till behovet av att ha tillgång till en så bred behandlingsarsenal som möjligt för behandling av typ 2-diabetes bör patienterna ha tillgång till läke-medel inom denna läke-medelsgrupp.

TLV anser att akarbos ska vara kvar i läke-medelsförmånerna trots att läke-medlet inte har några egentliga fördelar mot de övriga på marknaden tillgängliga perorala typ 2-diabetes läke-medlen. Dock är det inte kostnadseffektivt om akarbos används som ett förstahandsalternativ. Subventionen av akarbos ska därför begränsas enligt följande.

- Subventionen av Glucobay begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

## 9.4 Beslut om begränsning av rosiglitazon (Avandia) och pioglitazon (Actos) och uteslutning av kombinationsläkemedlet Avaglim ur förmånssystemet

Vid typ 2-diabetes medför behandling med glitazoner i kombination med annan peroral terapi en effekt på HbA1c jämförbar med andra blodglukossänkande tabletter. Glitazonerna har som läkemedelsgrupp vissa allvarliga biverkningar som gäller båda läkemedelssubstanserna. Behandling med glitazoner i kombination med annan peroral terapi leder till en ökad risk för viktökning, ödem, hjärtsvikt, effekter på lipidprofilen samt frakturrisk.

Priset för pioglitazon och rosiglitazon är flera gånger högre än det för metformin eller SU.

Med en likvärdig effekt och högre pris så är glitazonerna kostnadseffektiva enbart när billigare preparat är olämpliga. Diabetesvården i Sverige behöver dock ha fler läkemedelsalternativ än metformin och SU att tillgå och därför utesluts inte gruppen som helhet ur läkemedelsförmånerna.

Försäljningen av rosiglitazon i Sverige är större än av pioglitazon.

Rosiglitazon och pioglitazon har jämförbara priser och har jämförbar effekt. Såväl rosiglitazon som pioglitazon får därför vara kvar inom förmånerna. Alla läkemedel som innehåller rosiglitazon och pioglitazon begränsas dock eftersom de inte anses vara kostnadseffektiva i jämförelse med metformin eller SU. Priset för kombinationsläkemedlet Avaglim (innehåller rosiglitazon och glimepirid) är dock för högt i jämförelse med de ingående substansernas pris och Avaglim ska därför uteslutas ur läkemedelsförmånerna. Övriga kombinationsläkemedel innehållande rosiglitazon och pioglitazon kvarstår inom förmånerna.

- Avaglim ska inte längre ingå i förmånssystemet.
- Användningen av substanserna rosiglitazon och pioglitazon begränsas enligt följande: Subventionen av Avandia och Actos begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.
- Begränsningen av rosiglitazon och pioglitazon föranleder att samma begränsning gäller för kombinationsläkemedlen Avandamet och Competact som för rosiglitazon och pioglitazon.

## 9.5 Beslut om begränsning av sitagliptin (Januvia) och vildagliptin (Galvus)

DPP-4-hämmare ger som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c. Däremot är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga

effekter av DPP-4-hämmare på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

För de patienter som besväras av hypoglykemier vid behandling med SU framstår behandling med Januvia också med ganska stor säkerhet som kostnadseffektiv. Vid en genomsnittlig jämförelse med SU är kostnadseffektiviteten dock mycket osäker, och beror starkt på förekomsten av hypoglykemier.

Det finns också en betydande osäkerhet angående effekt och säkerhet på lång sikt som hos alla nya läkemedel. Företaget har därför ombetts att senast i juli 2010 lämna in kompletterande hälsoekonomiskt underlag.

I beslutet för Galvus så fann TLV att det pris som företaget begärt för Galvus inte överstiger priset för Januvia och att de två läkemedlen förefaller ha liknande effekt. Även företaget som säljer Galvus ska komma in med motsvarande uppgifter som företaget bakom Januvia.

Det är alltså ännu inte övertygande visat att Januvia och Galvus är kostnadseffektiva i jämförelse med SU. Företagen har dock ytterligare tid på sig att uppfylla villkoren i TLV:s beslut. Liksom flera andra nyare diabetesläkemedel har Januvia och Galvus inte heller visat sig minska patienternas sjuklighet och dödlighet utan enbart visat effekt på surrogatmått. Mot detta står behovet av fler behandlingsalternativ än enbart metformin och SU vid behandling av typ 2-diabetes.

Januvia och Galvus ska även i fortsättningen ingå i läkemedelsförmånerna men ska begränsas enligt följande:

- Subventionen av Januvia och Galvus begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.
- Begränsningen av sitagliptin och vildagliptin föranleder samma begränsning av subventionen för kombinationsläkemedlen Janumet och Eucreas som för sitagliptin och vildagliptin.

## 9.6 Beslut om uteslutning av läkemedel med nateglinid (Starlix) ur förmånssystemet och begränsning av repaglinid (NovoNorm)

Patienten får snabbare effekt av meglitinider än av SU. På grund av detta har meglitiniderna framförallt ansetts kunna påverka postprandiell blodsockerstegring om de tas strax innan måltid. De är också mer kortverkande än SU och måste därför doseras flera gånger om dagen.



Meglitinidernas effekt på HbA1c förefaller vara i samma storleksordning som för SU men repaglinid förefaller ha bättre HbA1c sänkande effekt än nateglinid. Repaglinid (NovoNorm) är billigare än nateglinid. Repaglinid är också den oftast förskrivna meglitiniden. En behandling med repaglinid kostar ca 2 000 kronor mer per år än en motsvarande behandling med metformin.

I den hälsoekonomiska analys som har identifierats jämfördes repaglinid i kombination med metformin mot nateglinid i kombination med metformin. Man fann att repaglinid dominerade nateglinid det vill säga att repaglinid var billigare och bättre.

Meglitiniderna är dyrare än metformin eller SU, men med en biverkningsprofil som kan vara lättare att tolerera. Vi är av den uppfattningen att repaglinid är mer kostnadseffektivt än nateglinid och att meglitiniderna är kostnadseffektiva när biverkningarna hos SU-preparaten eller metformin markant påverkar patientens livskvalitet och följsamhet.

- Starlix ska inte längre ingå i förmånssystemet.
- Subventionen av NovoNorm begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

## 9.7 Beslut om begränsning av exenatid (Byetta)

Exenatid (Byetta) medför som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA1c och blodsockernivån vid fasta och medför en viktminskning. Det är dock inte möjligt att bedöma långsiktiga effekter av exenatid på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Exenatid har jämförts med insulin glargin (Lantus), båda som ett tillskott till metformin och SU i en hälsoekonomisk analys. Kostnaden per vunnen QALY var måttlig. Företaget utgick från att exenatid gav en likvärdig sänkning av HbA1c som det långverkande insulinet. Företaget antog att patienternas blodsockernivå förblev oförändrad under de första två åren eftersom exenatid stimulerar produktionen av bukspottskörtelceller. Detta har ännu inte kunnat bevisas i kliniska studier.

Exenatid antogs också ge en sänkning av BMI, systoliskt blodtryck samt en förbättrad blodfetsksprofil jämfört med insulin glargin (Lantus). Till nackdel för patienternas livskvalitet så antogs i modellen att drygt 60 procent av exenatidpatienterna upplevde illamående under de första sex månaderna.

Baserat på det material som företaget lämnade in till TLV 2007 så fann man att exenatid i vissa fall vara kostnadseffektiv som ett alternativ till insulin. Kostnaden per QALY beräknades vara måttlig jämfört med Lantus och något lägre jämfört med bifasiskt insulin aspart eller NPH-insulin. Osäkerheten i denna bedömning är

emellertid mycket stor. TLV bedömer att Byetta med stor sannolikhet inte är kostnadseffektiv mot metformin eller SU. Byetta är troligen enbart kostnadseffektivt för de patienter som får en betydande viktnedgång. Eftersom långtidsdata när det gäller viktnedgångens betydelse är begränsade behövs ett underlag som belyser viktnedgången och dess betydelse över en längre tid. Beslutet om att Byetta ska ingå i läkemedelsförmånerna år 2007 var också förenat med ett antal villkor om bland annat detta. Företaget ska senast den 1 juli 2010 komma in med ett underlag som för Byetta belyser:

- att patienterna får en betydande viktnedgång och långtidseffekterna av denna
- hur behandlingen påverkar livskvaliteten i ett långtidsperspektiv
- hur länge insättandet av insulinbehandling skjuts upp och hur blodsockerkontrollen varit under den tiden samt vilken betydelse detta har för patientens hälsa
- hur många hjärt-kärlhändelser som har undvikits jämfört med reguljär behandling eller insulinbehandling.

Därför är det rimligt att begränsa användningen av Byetta enligt följande:

- Subventionen av Byetta begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Med hänsyn till osäkerheten kring Byettas kostnadseffektivitet kvarstår dock behovet av ett underlag som belyser de ovan nämnda frågeställningarna. Sådant underlag ska lämnas in till TLV senast den 1 juli 2010. Senast vid den tidpunkten kommer TLV att ta ställning till om Byetta även i fortsättningen ska få ingå i läkemedelsförmånerna till de fastställda priserna.

## 9.8 Beslut om övriga diabetesläkemedel

TLV har beslutat att övriga diabetesläkemedel ska finnas kvar inom förmånen eftersom användningen anses vara kostnadseffektiv.

## 10 Referenser

1. Läkemedelsboken. 2009, Apoteket AB: Stockholm.
2. Lundkvist, J., et al., The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econom*, 2005. 50: p. 197-202.
3. Palmer, A., et al., Impact of changes in HbA1c Lipids and Blood Pressure on Long-term Outcomes in Type 2 Diabetes Patients: An Analysis Using the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(1): p. S53-S58.
4. Cameron, C.G. and H.A. Bennet, Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ*, 2009. 180(4): p. 400-7.
5. Banerjee, S., et al., Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. 2007, Canadian Agency for drugs and technologies in health.
6. Tran, K., et al., Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. 2007, Canadian Agency for drugs and technologies in health.
7. NICE, Type 2 diabetes: newer agents (partial update of CG66). 2009.
8. Valentine, W.J., et al., Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther*, 2006. 23(2): p. 191-207.
9. Palmer, A.J., et al., Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(11): p. 1729-46.
10. Brandle, M., M. Azoulay, and R.A. Greiner, Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model inpatients with type 2 diabetes in Switzerland (Provisional record). *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2007(4): p. 203-220.
11. Grima, D.T., M.F. Thompson, and L. Sauriol, Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics*, 2007. 25(3): p. 253-66.
12. Aristides, M., et al., Patient preference and willingness-to-pay for Humalog Mix25 relative to Humulin 30/70: a multicountry application of a discrete choice experiment. *Value Health*, 2004. 7(4): p. 442-54.
13. Mullins, P., et al., Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*, 2007.

- 29(8): p. 1607-1619.
14. Wild, D., et al., A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Education and Counseling*, 2007. 68: p. 10-15.
  15. Ray, J.A., et al., Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs insulin glargine in the US (Provisional record). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007(1): p. 103-113.
  16. Saenz, A., et al., Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD002966.
  17. Bolen, S., et al., Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*, 2007. 147: p. 386-399.
  18. Kahn, S.E., et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006. 355(23): p. 2427-43.
  19. Caro, J.J., et al., Economic evaluation of therapeutic interventions to prevent Type 2 diabetes in Canada. *Diabet Med*, 2004. 21(11): p. 1229-36.
  20. Clarke, P.M., et al., Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia*, 2005. 48(5): p. 868-77.
  21. Clarke, P., et al., Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51). *Diabetologia*, 2001. 44(3): p. 298-304.
  22. Palmer, A.J., et al., Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland, and the United Kingdom. *Clin Ther*, 2004. 26(2): p. 304-21.
  23. Costa, B. and C. Pinol, Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: a randomised-multicentric trial in primary health-care. *Diabetes and Acarbose Research Group. Diabetes Res Clin Pract*, 1997. 38(1): p. 33-40.
  24. Josse, R.G., Acarbose for the treatment of type II diabetes: the results of a Canadian multi-centre trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995. 28 Suppl: p. S167-72.
  25. Lam, K.S., et al., Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. A 24-week placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 1998. 21(7): p. 1154-8.
  26. Lin, B.J., et al., Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas. *J Diabetes Complications*, 2003. 17(4): p. 179-85.

27. Phillips, P., et al., Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care*, 2003. 26(2): p. 269-73.
28. Rosenstock, J., et al., Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998. 21(12): p. 2050-5.
29. Home, P.D., et al., Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multi-centre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2009. 373(9681): p. 2125-35.
30. Shearer, A.T., et al., Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24 Suppl 1: p. 49-59.
31. Shearer, A.T., et al., Cost-effectiveness of rosiglitazone oral combination for the treatment of type 2 diabetes in Germany. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24 Suppl 1: p. 35-48.
32. Beale, S., et al., Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24 Suppl 1: p. 21-34.
33. Henriksson, F., Applications of economic models in healthcare: the introduction of pioglitazone in Sweden. *Pharmacoeconomics*, 2002. 20 Suppl 1: p. 43-53.
34. Neeser, K., et al., Cost effectiveness of combination therapy with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus from a german statutory healthcare perspective. *Pharmacoeconomics*, 2004. 22(5): p. 321-41.
35. Czoski-Murray, C., et al., Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2004. 8(13): p. iii, ix-x, 1-91.
36. Tilden, D.P., et al., A lifetime modelled economic evaluation comparing pioglitazone and rosiglitazone for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2007. 25(1): p. 39-54.
37. Schwarz, B., et al., Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008. 10(s1): p. 43-55.
38. Nauck, M.A., et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007. 9(2): p. 194-205.
39. Home, P., et al., Guidelines: Management of type 2 diabetes: updated NICE guidance. *BMJ*, 2008. 336(June): p. 1306-1309.

40. Black, C., et al., Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Data base Syst Rev*, 2007(2): p. CD004654.
41. Lund, S.S., et al., Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes: results from a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007. 9(3): p. 394-407.
42. Palmer, A.J., et al., Comparing the long-term cost-effectiveness of repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control: an application of the CORE Diabetes Model in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20 Suppl 1: p. S41-51.
43. Amori, R.E., J. Lau, and A.G. Pittas, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2007. 298(2): p. 194-206.
44. Ray, J.A., et al., Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(3): p. 609-22.
45. Roberts, K. and A. Smith, Outcome of diabetic patients treated in the prehospital arena after a hypoglycaemic episode, and an exploration of treat and release protocols: a review of the literature. *Emerg Med J*, 2003. 20(3): p. 274-6.
46. Brackenridge, A., et al., Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J*, 2006. 23(3): p. 183-5.
47. ten Brinke, R., et al., Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality. *Prim Care Diabetes*, 2008. 2(1): p. 45-9.
48. Selvin, E., et al., Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004. 141(6): p. 421-31.
49. Holman, R.R., et al., 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): p. 1577-89.
50. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC/DDD Index 2009. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>].
51. Li, J., et al., Improvement of insulin sensitivity and beta-cell function by nateglinide and repaglinide in type 2 diabetic patients - a randomized controlled double-blind and double-dummy multicentre clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007. 9(4): p. 558-65.
52. Raskin, P., et al., Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*, 2003. 26(7): p. 2063-8.
53. Derosa, G., et al., Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine

concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther*, 2006. 28(5): p. 679-88.

54. Goldberg, R.B., et al., A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2005. 28(7): p. 1547-54.

## Förkortningar, förklaringar och definitioner

### Förkortningar

- SU:** Sulfonureider
- DDD:** Definierad dygnsdos
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- HbA1c:** hemoglobin A1c, vars nivå är ett mått på den genomsnittliga plasmaglukosnivån under 4-6 veckor före provtagningen
- HDL:** high density lipoprotein
- ICER:** inkrementell kostnadseffektkvot (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
- IFG:** impaired fasting glucose (förhöjt fasteglukos), förstadier till typ 2-diabetes
- IGT:** impaired glucose tolerance (nedsatt glukostolerans), förstadier till typ 2-diabetes
- LADA:** latent autoimmun diabetes hos vuxna (Latent Autoimmune Diabetes in the Adult)
- LDL:** low density lipoprotein
- QALY:** kvalitetsjusterade levnadsår (Quality Adjusted Life Years)
- RCT:** randomiserad kontrollerad studie
- SBU:** Statens beredning för medicinsk utvärdering



## Förklaringar och definitioner

<b>Hypoglykemi:</b>	för låg blodsockerhalt
<b>Allvarlig hypoglykemi:</b>	ett tillstånd med medvetlöshet (insulinkoma) med alltför låg blodglukos, som kräver assistans av utomstående för att kunna hävas
<b>Bolusdos:</b>	måltidsdos av insulin som ges via insulinpump för att få snabb effekt, till skillnad från basaldos som är den kontinuerliga dosen av insulin
<b>LADA:</b>	Latent Autoimmune Diabetes in the Adult, en form av autoimmun diabetes hos äldre men med mindre uttalade symtom än vid typ 1-diabetes som debuterar hos yngre. Uppfattas ofta vid diagnosen som typ 2-diabetes, men många behöver inom några få år insulinbehandling.
<b>Följsamhet:</b>	i vilken utsträckning en persons beteende stämmer överens med medicinska råd eller hälsoråd.
<b>”Otillräcklig glukoskontroll”:</b>	här menar vi glukoskontroll som antingen avviker från de generella målnivåerna eller från patientens individuella målnivå.
<b>Incidens:</b>	antalet nya sjukdomsfall under en viss tidsperiod. Till exempel antalet nya fall av typ 2-diabetes under ett år.
<b>Prevalens:</b>	antalet personer under en viss tidsperiod som har en viss sjukdom, jämför med begreppet incidens som är antalet nyinsjuknade under en viss tidsperiod.

# Bilaga 1. Litteratursökning av hälsoekonomi

Hälsoekonomisk litteratursökning har gjorts i PubMed, NHS Economic Evaluation Database samt Health Technology Assessment Database. Sökstrategin visas i bilaga 1 och följer de begrepp som efterfrågats. För att en artikel ska accepteras ska den handla om diabetes (rad 1 eller 2), innehålla något av de aktuella läkemedlen (rad 4, 5 eller 6) samt behandla kostnader, kostnadseffektivitet eller modelleringar (rad 8). MeSH-terminen ”costs and cost analysis” inkluderar sökningar på en mängd olika kostnads- och analysbegrepp.

Den genomförda sökningen resulterade i 559 artiklar från PubMed. En liknande sökning i Cochrane Library resulterade i totalt 115 artiklar i NHS Economic evaluation database samt 4 stycken i Health Technology Assessment Database. Av dessa var många dubletter med sökningen från PubMed. Några alternativ sökningar gjordes också, och totalt hittades 668 relevanta artiklar. Av dessa artiklar gjordes en grovsortering baserat på titel och sammanfattning. Majoriteten visade sig då inte innehålla hälsoekonomisk information och sorterades därför bort. Efter denna granskning kvarstod 109 artiklar som verkade vara av intresse. Dessa inhämtades i fullhet för att granskning skulle kunna ske. Efter fullständig granskning kvarstod 49 artiklar. Av dessa kunde 35 artiklar relateras till något tillstånd/åtgärdspar. För att en artikel skulle inkluderas måste den innehålla en ekonomisk utvärdering, där kostnader ställs mot effekter för något eller några av de preparat som ingår i genomgången jämfört med ett alternativ (inklusive placebo). Först och främst har studier där effekten har mätts med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) eller vunna levnadsår premierats. Vid några tillfällen då effektmåttet varit av annat slag (exempelvis undvikta komplikationer), och metoden visat sig vara dominant har även dessa tagits med. Studiernas relevans har även bedömts. TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar har legat till grund för dessa. I praktiken är inte alla punkter i de allmänna råden lika viktiga och därför bedöms relevansen i första hand efter följande villkor: jämförelsealternativ, land, perspektiv, tidshorisont.

PubMed 2008-02-15

Hälsoekonomiska studier – Läkemedel Diabetes

Thomas Davidson

Sök-nummer	Söktermer	Antal referenser
1.	Diabetes Mellitus[MeSH]	219 686
2.	Diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab] NOT medline[SB]	12 600
3.	1 OR 2	230 780
4.	Insulin[Mesh] OR Insulin, isophane[Mesh] OR insulin, long-acting[Mesh] OR insulin glulisine [MeSH] OR insulin glargine[MeSH] OR insulin LISPRO[MeSH] OR insulin aspart[MeSH] OR insulin detemir[MeSH]	126 402
5.	Hypoglycemic Agents[Mesh] OR acarbose[Mesh] OR glyburide[Mesh] OR biguanides[Mesh] OR metformin[Mesh] OR sulfonylurea compounds[Mesh] OR glimepiride[MeSH] OR glipizide[Mesh] OR rosiglitazone[MeSH] OR pioglitazone[MeSH] OR sitagliptin[MeSH] OR repaglinide[MeSH] OR nateglinide[MeSH] OR exenatide[MeSH]	41 729
6.	actos[tiab] or actrapid[tiab] OR amaryl[tiab] OR apidra[tiab] OR avandamet[tiab] OR avandia[tiab] OR daonil[tiab] OR euglucon[tiab] OR glibenklamid[tiab] OR glimepirid[tiab] OR glimepiride[tiab] OR glimepid[tiab] OR glipizid[tiab] OR glucagon[tiab] OR glucobay[tiab] OR glucophage[tiab] OR humalog[tiab] OR humulin[tiab] OR insulatard[tiab] OR insuman[tiab] OR lantus[tiab] OR levemir[tiab] OR metformin[tiab] OR mindiab[tiab] OR mixtard[tiab] OR monotard[tiab] OR novomix[tiab] OR novonorm[tiab] OR novorapid[tiab] OR starlix[tiab] OR ultratard[tiab] OR velosulin[tiab]	27 544
7.	4 OR 5 OR 6	167 710
8.	Costs and cost analysis[MeSH] OR markov chains[MeSH] OR computer simulation[MeSH] OR cost effective[tiab]	220 615
9.	3 AND 7 AND 8	559

### **Behåller brett sortiment diabetesläkemedel i högkostnadsskyddet**

Diabetes är en av de stora folksjukdomarna i Sverige. Under 2008 behandlades omkring 350 000 personer i landet för antingen typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes. Under samma år såldes läkemedel för behandling av diabetes för cirka 1,2 miljarder kronor.

I detta arbete har TLV granskat samtliga subventionerade läkemedel vid diabetes. TLV har beslutat att fortsätta subventionera ett brett sortiment diabetesläkemedel. I stora drag är användningen kostnadseffektiv, trots det frigör besluten i genomgången 12 miljoner kronor per år. Samtliga beslut och bakgrunden till dem är presenterade i denna rapport. Besluten börjar gälla den 1 mars 2010.

I denna genomgång har TLV samverkat med Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) för att ta fram kunskapsunderlag för hälso- och sjukvården inom diabetesområdet. Målet med samverkan är att förse hälso- och sjukvården med ett sammanhållet kunskapsunderlag och en samlad bild av hur diabetesvården bör utformas.

The logo for TLV, consisting of the letters 'TLV' in a bold, white, sans-serif font.

TANDVÅRD OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Tel: 08 568 420 50, TeleFax: 08 568 420 99

registrator@tlv.se, www.tlv.se