

SÖKANDE

 ELI LILLY SWEDEN AB
Box 721
169 27 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Byetta ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående villkor från och med 22 juni 2007 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Byetta	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	5 mikrogram/dos	Förfylld injektionspenna, 60 doser (1.2 ml)	072978	890,03	955,00
Byetta	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	10 mikrogram/dos	Förfylld injektionspenna, 60 doser (2,4 ml)	072996	890,03	955,00

Villkor

Företaget ska senast den 1 juli 2010 inkomma 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

Senast den 31 december 2008 ska studier på hjärt-kärlhändelser ha påbörjats och Läkemedelsförmånsnämnden underrättats om det. Nämnden emotser ett underlag som belyser hur många hjärt-kärlhändelser som har undvikits jämfört med reguljär behandling eller insulinbehandling.

ANSÖKAN

Eli Lilly Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
BYETTA	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	5 mikrogram/dos	60 dos(er)	072978	890,03
BYETTA	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna	10 mikrogram/dos	60 dos(er)	072996	890,03

UTREDNING I ÄRENDET

Byetta är ett läkemedel för behandling av åldersdiabetes (diabetes mellitus typ 2). Vid diabetes typ 2 är kostbehandling och motion centrala för att hålla nere blodsockret. Om detta inte räcker kan läkemedel ordinerars. Vanliga läkemedel är tableter som ökar frisättningen av eller känsligheten för insulin. Efter en tid behöver många patienter tillägg av ytterligare läkemedel för att uppnå tillfredsställande blodsockerkontroll. Med tiden krävs ofta insulinbehandling även vid diabetes typ 2 eftersom tablettbehandling blir otillräcklig på grund av sviktande insulinproduktion i kroppen.

Byetta är godkänt för behandling av diabetes mellitus typ 2 i kombination med metformin och/eller sulfonureider (SU) hos patienter som inte fått tillräcklig blodsockerkontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa orala läkemedel.

Byetta innehåller det aktiva ämnet exenatid. Byetta verkar genom en ny farmakologisk princip och har effekter som liknar dem hos glukagon-like peptide (GLP-1) och som resulterar i bl. a. ökad insöndring av insulin. Denna grupp kallas GLP-1 mimetika (GLP-1-receptoragonister, GLP-1-analoger). Byetta binds till och aktiverar GLP-1-receptorn. GLP-1 är en kroppsegen inkretin som frigörs från tarmen under hela dygnet och nivåerna ökar som svar på måltid.

Byetta och GLP-1 har flera blodsockersänkande effekter. Hos patienter med diabetes typ 2 har det visats att Byetta

- ökar insulininsöndringen
- hämmar basal och postprandial (efter måltid) glukagoninsöndring
- förlångsammare tömningen av magsäcken
- minskar födointaget och kroppsvikten.

Studier har visat att Byettas effekt på insulininsöndringen är beroende av förhöjda blodsockernivåer. När blodsockerkoncentrationen i blodet sjunker avtar effekten.

Byetta hämmar glukagoninsöndringen. Lägre glukagonkoncentrationer leder till minskad produktion av socker (glukos) från levern. Byetta försämrar dock inte glukagons eller/och andra hormoners normala svar på för lågt blodsocker (hypoglykemi).

Företaget framhåller att Byetta inte har några negativa effekter på blodfetterna (lipidparametrarna) och att kliniska studier tyder på förbättrad betacellfunktion och förbättrad kvalitet på det insulin som produceras.

Byetta har prövats som tilläggsbehandling till maximala doser av metformin och/eller sulfonylurea för behandling av patienter med typ 2-diabetes under 26-52 veckor i tre stora placebokontrollerade studier. Behandlingen resulterade i en sänkning av HbA1c med cirka 1 % samt viktnedgång med cirka 2 kg. I två jämförande studier fann man ingen skillnad i klinisk effekt mellan Byetta och två insulinanaloger. Den vanligaste biverkningen var illamående, som avtog under behandlingens gång. I kombination med sulfonylurea sågs ökad risk för hypoglykemier. Nära hälften av patienterna utvecklade antikroppar mot Byetta, men någon säker påverkan av antikroppar på effekt och säkerhet kunde inte ses.

Valet av jämförelsealternativ är regelmässigt den avgörande frågan i en hälsoekonomisk analys. Byetta ska användas när tablettbehandling i maximala doser inte ger adekvat blodsockerkontroll och jämförelsealternativet bör därför vara antingen insulin eller det nya läkemedlet Januvia. Företaget har i sina analyser jämfört Byetta med insulinbehandling och anser att Januvia bör användas i ett tidigare skede i sjukdomen. Uppläggen av de kliniska prövningsprogrammen för Byetta och Januvia, där Januvia mer framstår som ett alternativ till SU, stöder detta.

Behandlingskostnaden för Byetta är nästan 12 000 kr per år. Januvia kostar ungefär hälften så mycket som Byetta och de olika insulinbehandlingarna kostar ytterligare något mindre. Kostnaden för teststickor tillkommer i samtliga fall. Till skillnad från Januvia ges Byetta i form av injektioner.

Effekten av Byetta är, som tidigare nämnts, jämförbar med den hos insulinanaloger, men Byetta har samtidigt visat sig leda till viktnedgång och medför troligen en mindre risk för hypoglykemier. Sammantaget beräknas detta ge en förväntad vinst på 0,44 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) över en livstid jämfört med insulinbehandling. Kostnaden per QALY blir då 127 000 kronor jämfört med Lantus och något lägre jämfört med bifasiskt insulin aspart eller NPH-insulin.

Effekten jämfört med Januvia har inte studerats av företaget eftersom Januvia inte registrerats förrän helt nyligen.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Byetta ska ingå i läkemedelsförmåner under en begränsad tid. Gruppen har anfört:

”Byetta är ett läkemedel verksamt enligt en ny princip mot diabetes typ 2, en prioriterad sjukdom. De hittills presenterade resultaten verkar lovande och för den beränsade andelen av typ2-diabetiker som företaget förutser kommer att använda läkemedlet, tycks användningen kostnadseffektiv. Gruppen ser dock en risk i att förhoppningar och indikationer om goda läkemedelseffekter extrapoleras till en användning som vida överstiger denna kostnadseffektiva användning.

Eftersom läkemedlet verkar via en helt ny princip och dess användning i klinisk vardag är osäker, är det rimligt att tidsbegränsa godkännandet för att kunna ta ny ställning när ytterligare erfarenhet och vetenskapliga data finns tillgängliga.”

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Byetta är det första läkemedlet i en ny klass, GLP-1- analoger. Den blodsockersänkande effekten förefaller vara jämförbar med alternativa läkemedelsbehandlingar. Den europeiska godkännandemyndigheten framhåller dock att hypoglykemier utgör en väsentlig risk associerad med Byetta, särskilt i kombination med sulfonylureapreparat. Byetta förefaller i gengäld ha en gynnsam biverkningsprofil med avseende på vikt. Medan många alternativa behandlingar leder till viktuppgång har företaget visat att behandling med Byetta leder till viktnedgång, men som alltid är resultaten i kliniska prövningar inte nödvändigtvis samma som resultaten i klinisk vardag. Läkemedelsförmånsnämnden anser att den kliniska nyttan såväl som effekten på patientens välbefinnande är relativt osäkra i det här fallet.

Både Januvia och Byetta ska användas när sedvanlig tablettbehandling inte ger tillräcklig effekt. Januvia har studerats mot tablettbehandling medan Byetta har studerats mot insulin. Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att insulin troligen är det mest relevanta jämförelsealternativet för Byetta. Det faktum att Byetta tas i form av injektioner samt den mer komplicerade hanteringen av läkemedlet gör det mindre sannolikt att patienter som får tillfredsställande behandlingsresultat med Januvia skulle börja använda Byetta.

Vid en sammantagen bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att Byetta är ett intressant tillskott vid behandling av diabetes typ 2. Priset är högt jämfört med såväl insulin som Januvia men Byetta framstår som rimligt kostnadseffektivt jämfört med insulinbehandling. Osäkerheten i denna bedömning är emellertid mycket stor. Enligt nämndens mening bör Byetta användas restriktivt och enbart av patienter där man överväger behandling med insulin. Nämnden förutsätter att Byetta kommer att användas på detta sätt.

Vid en sådan användning uppfyller Byetta förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan kan därför bifallas.

Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att Byetta troligen enbart är kostnadseffektivt för de patienter som får en betydande viktnegång. Eftersom långtidsdata när det gäller viktnegångens betydelse är begränsade behövs ett underlag som belyser viktnegången och dess betydelse över en längre tid.

Företaget har framhållit att livskvaliteten ökar när man går ner i vikt och att behandling med Byetta skjuter upp insättandet av insulinbehandling och med sådan behandling orsakad viktuppgång. Nämnden önskar ett underlag som visar hur blodsockerkontrollen varit under denna tid, samt underlag som belyser tiden till (fördröjd) insättning av insulinbehandling och vilken betydelse detta har.

Dessa underlag ska ha kommit in till nämnden senast den 1 juli 2010. Nämnden efterlyser också ett underlag som belyser hur många hjärt-kärlhändelser som undvikts jämfört med reguljär behandling eller insulinbehandling. Om studier på hjärt-kärlhändelser inte redan är påbörjade ska dessa ha påbörjats senast den 31 december 2008. Nämnden vill ha uppgift om detta.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

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

Axel Edling

Fredrika Rydén

Rurik Löfmark, Ingmarie Skoglund, Rune Dahlqvist och Ellen Vinge var skiljaktiga och ville avslå ansökan.

Rune Dahlqvist anförde, med instämmande av Rurik Löfmark, följande:

De två viktiga kliniska prövningarna, under ett halvt respektive ett helt år mot insulin är utförda öppet, dvs. är av lågt bevisvärde. Vidare finns ingen angiven icke-farmakologisk basbehandling i prövningarna avseende motion eller andra viktreducerande åtgärder. Insulindosen är, som påpekas i EMEAs scientific discussion låg, dvs. insulinbehandlingen är inte optimerad i kontrollarmen. Det mycket vanliga illamåendet bidrar till viktreduktion men kan inte förklara den helt, enligt EMEAs bedömning. Avbrytande av studiemedicinering gjordes av 9% med Byetta mot bara 1% med insulin. Det är oklart om detta misslyckande och därmed följande behov av förnyad terapeutiska insats därefter är inräknade i den hälsoekonomiska analysen.

Förändring av kroppsvikt har åsatts en nyttoavkastning som är klart större än att man *har* en viss kroppsvikt, en beräkning som halverar den beräknade kostnaden per QALY utan att, enligt min mening ha motsvarande högre kliniskt värde.

Långtidseffekten på kroppsvikt är inte studerad, av naturliga skäl, men det förefaller mig inte osannolikt att den hävdade skillnaden mot insulin kan minska eller försvinna efter några få år, och då har återigen kostnaden per QALY för Byetta underskattats, eftersom hela nyttoavkastningen med Byetta är beräknad från skillnad i kroppsvikt mot insulin från två designmässigt svaga studier över ett halvt respektive ett års tid bara.

Den sammantagna dokumentationen för Byetta, inklusive non-inferiority-studierna mot insulin, även om de var öppna till designen, räcker för godkännande av EMEA. Läkemiddelsförmånsnämndens uppdrag att värdera den eventuella tillkommande nyttan jämfört med standardterapi ställer ytterligare krav, dvs. någon "överprövning" av EMEAs beslut är det inte frågan om.

Sammanfattningsvis finner jag det framlagda underlaget för skakigt för att kunna bedöma kostnaden för Byetta som rimlig i förhållande till relevant alternativ.

Ingmarie Skoglund och Ellen Vinge anförde följande:

Det är uppenbart att kostnaderna för QALY jämfört med insulinerna i hög grad vilar på resultaten på BMI av Byetta i jämförelse med insulinbehandling. Det förefaller som om effekten på BMI har fått en relativt hög nyttoavkastning. I studiemodellen saknade insulingruppen ett professionellt stöd för goda kost- och motionsvanor. Detta kan ha bidragit till att viktredgången för Byetta kan ha överskattats.

En minskning av BMI antas ha betydelse för kontrollen av HbA1c och därmed på sjukdomsutvecklingen, men det har inte visats att Byetta var bättre än insulin med avseende på just HbA1c. Det finns inte heller några kliniska data som bevisar att Byetta verkligen har bättre effekt på sjukdomsutvecklingen än vad insulin har.

Det framgår inte tydligt vilka kriterier man hade för ”hypoglykemi” som biverkan. Olika forskargrupper har olika metoder för att registrera hypoglykemi-episoder, och tillämpar olika nivåer för B-glukos för att bekräfta hypoglykemi. Det kan ha stor betydelse för de hälsoekonomiska kalkylerna. Det framgår att en starkt bidragande orsak till hypoglykemi-episoder under behandling med Byetta var samtidig användning av sulfonylurea-preparat. Det begränsar givetvis nyttan av kombinationsbehandling med sådana medel, eller med andra läkemedel som verkar genom att öka insulinfrisättningen.

Det är mindre klart hur negativa biverkningar och andra nackdelar med Byetta har vägts in i den hälsoekonomiska modellen. Sannolikt är kostnaden per QALY för patienter över 70 år betydligt större än för yngre patienter.

Osäkerheten i beräkningen av kostnad per QALY förefaller att vara mycket stor, även om den har gjorts konservativt och med en etablerad modell. Vi känner oss inte övertygade om att kostnaderna för användning av Byetta framstår som rimliga för samhället.