

Datum
2013-06-13**Vår beteckning**
2135/2010**FÖRETAG**Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172
171 23 Solna**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUTTandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Bristol-Myers Squibb¹ har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Byetta (dnr 107/2007).

TLV bedömer att Byettas subventionsstatus bör omprövas. Detta gäller även övriga läkemedel inom samma klass.

¹ BMS/AstraZeneca övertog Byetta (exenatid) från Eli Lilly AB den 1 april 2013. Det är därför Eli Lilly som har levererat uppföljningsrapport samt svarat på ytterligare frågor i handläggningen av det aktuella ärendet.

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Byetta (exenatid) är en GLP-1 agonist för behandling av typ 2 diabetes och inkluderades i läkemedelsförmånerna under 2007. Den godkända indikationen för läkemedlet var vid subventionstillfället kombinationsbehandling med metformin och/eller sulfonureider.

Det relevanta jämförelsealternativet till Byetta bedömdes i subventionsbeslutet vara insulin. Trots att Byetta kostar mer än insulin beräknades läkemedlet ändå vara kostnadseffektivt. Detta tack vare att läkemedlet visats minska vikten jämfört med insulin, vilket i sin tur antogs leda till effekter på livskvalitet och framtida sjuklighet.

Dessa antaganden bedömdes dock som osäkra. Företaget ålades därför att senast den 1 juli 2010 redovisa följande:

- Om 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.

Man skulle samtidigt också beskriva vilka studier som inletts där effekten av exenatid på risk för hjärtkärlsjukdom studerats.

Företagets rapport

Företaget inkom vid utsatt tid med ett underlag. Underlaget består av en rapport från en observationsstudie (CHOICE), en analys genomförd i nationella diabetesregistret, två studier (Klonoff et al. 2008; Bunck et al. 2011²) samt ett längre följebrev.

I observationsstudien CHOICE inkluderades patienter som inledde sin första injektionsbaserade behandling av diabetes typ 2. Behandlingsalternativen var insulin eller Byetta. Patientdata (vikt, HbA1c, biverkningar samt generisk och sjukdomsspecifik livskvalitet) samlades in vid inklusion och sedan regelbundet under två år. De livskvalitetsskalor som användes var EQ-5D, IQWoL och DHP-18.

En regressionsanalys visade att BMI, ålder och HbA1c hade störst påverkan på behandlingsval vid förskrivning och vid den matchning som gjordes användes dessa för propensity score. Utbildningsnivå användes inte i matchningen då en relativt stor andel patienter saknade den informationen.

² Klonoff et al.(2008): Curr Med Res Opin ;24(1):275-86.
Bunck et al. (2011): Diabetes Care; 34(9):2041-7

I den matchade populationen (n = 618 + 615) skedde en minskning av BMI i den patientgrupp som inlett behandling med Byetta, medan en viss uppgång observerades i den grupp som inlett behandling med insulin.

Ingen tydlig skillnad mellan läkemedlens effekt på livskvalitet kunde uppmätas.

Företaget framhåller sammantaget att studieresultatet av CHOICE visar att användningen av Byetta i klinisk praxis i Sverige ger likvärdiga effekter som setts i de kliniska studierna som låg till underlag för subventionsbeslutet.

Företaget genomförde också en studie i samarbete med det nationella diabetesregistret (NDR). Analysen gjordes av personal på NDR. Patienter som satts in på behandling med Byetta under 2007-2009 (n=1526) , som expedierats läkemedlet minst tre gånger (n=1082), som återfanns i NDR (n=901), och som därutöver hade data registrerad för HbA1c och vikt registrerat högst sex månader innan behandlingsstart (n=411), inkluderades i analysen.

74 procent av patienterna använde metformin när Byetta sattes in och 37 procent använde insulin. Mätvärden efter att patienterna satts in på behandling indikerade minskning av HbA1c och vikt. Viktminskningen tycktes vara större för patienter som också behandlades med insulin. Ingen jämförelsegrupp fanns tillgänglig och inga statistiska analyser gjordes. Inga ytterligare analyser från NDR redovisades av företaget.

Företaget refererar till studien Bunck et al. (2011) i syfte att påvisa att behandling med exenatid leder till förlängd tid innan insulin behöver sättas in. Studien är en randomiserad studie där patienter med diabetes typ 2 och som stod på behandling med metformin sattes in på exenatid eller insulin glargin. Behandling pågick under tre år och förutom det vanliga mätta variablerna mättes också beta-cellfunktion via glukosprovokation.

Företaget har inlett en studie där 9500 patienter kommer att följas under 5 år för att utvärdera om exenatid minskar risken för kardiovaskulära händelser. Studien är randomiserad och dubbelblind och pågår fram till 2017. Studien kallas EXSEL och har ID NCT01144338 på clinicaltrials.gov.

TLV:s utredning

I utredningen av ärendet har TLV förutom företagets rapport utgått från de beslutade uppföljningsvillkoren och information i det PM som låg till grund för det ursprungliga subventionsbeslutet. Därutöver har data från Läkemedelsregistret som generats i TLV:s interna uppföljningar använts.

I den hälsoekonomiska modellen som inkluderades i ansökan för subvention antogs Byetta minska BMI med 0,80 medan Lantus antogs öka det med 0,55 under ett år. Detta antagande bekräftas av observationsstudien CHOICE, där en tydlig kvarstående sänkning av BMI kunde observeras för patienter som satts in på Byetta medan en höjning observerades för insulin.

De patienter som avbryter behandling med Byetta stiger dock snabbt i BMI efter utsättande av läkemedlet (se till exempel Bunck et al. 2011). Cirka 40 procent av alla patienter som inom ramen för CHOICE inledde behandling med Byetta hade avslutat den efter två år.

I den hälsoekonomiska modellen som inkluderades i ansökan för subvention antogs behandling med Byetta leda till en förändring i hälsorelaterad livskvalitet (mätt i kvalitetsjusterade levnadsår, QALY) på 0,032 medan behandling med insulin antogs leda till en förändring motsvarande -0,065. Differensen mellan Byetta och insulin skulle efter två år då vara närmare 0,1 QALY. Detta antagande bekräftas inte av resultaten i CHOICE eller något annat underlag företaget inkommit med.

Företaget framhåller att behandling med Byetta leder till att beta-cellernas funktion förbättras vilket indirekt leder till minskat behov av att sätta in insulin. För detta refererar företaget till en studie av Bunck et al (2011). TLV har tillfrågat ett av sina vetenskapliga råd, Mats Eliasson, rörande bevisvärdet av studien. Mats framhåller att man inte på ett tillförlitligt sätt kan dra de slutsatserna av studien.

Baserat på data från Läkemedelsregistret har TLV beräknat att minst 30 procent av nyinsättningen av Byetta sker som tillägg till insulin. Detta stämmer väl överens med de data som framkom i analysen utförd av NDR. Det hälsoekonomiska underlaget i subventionsbeslutet baserades på att Byetta var ett alternativ till insulin.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning.

Företaget har kommit in med en uppföljningsrapport inom utsatt tid samt redovisat de frågor som ingick i uppföljningsvillkoret och har därmed uppfyllt villkoret.

Behandling med Byetta ledde i observationsstudien till en minskning av BMI som tycks kvarstå under pågående behandling. Detta motsvarar väl de antaganden som gjordes i subventionsbeslutet.

Den kraftiga påverkan på livskvalitet som viktnedgången antogs leda till har dock inte observerats. Det kan till exempel bero på biverkningar av läkemedlet. Om förhöjd livskvalitet inte inkluderas i den hälsoekonomiska modellen är det okänt om Byetta är ett kostnadseffektivt alternativ till insulin vid behandling av diabetes typ 2. En stor del av användningen – tilläggsbehandling till insulin – har dessutom inte utvärderats alls. Läkemedels subventionsstatus till nuvarande pris bör därför omprövas.

2135/2010

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, medicinske rådgivaren Stefan Back och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit uppföljningskoordinatörn Love Linnér. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Katarina Ericson och juristen Ida Nordholm.

Catarina Andersson Forsman

Love Linnér