

SÖKANDE

Sanofi-Aventis AB
Box 141 42
167 14 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Lyxumia, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Sanofi-Aventis AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Lyxumia	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	10 mikrogram/dos + 20 mikrogram/dos	2 st	376568	[-----]
Lyxumia	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	20 mikrogram/dos	2 st	464765	[-----]

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund

Lyxumia är ett läkemedel som har indikationen *behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.*

Den aktiva substansen i Lyxumia, lixisenatid, är en selektiv GLP-1-agonist. GLP-1-receptorn är målet för GLP-1, ett endogent inkretinhormon som förstärker glukosberoende insulininsöndring från betacellerna i pankreas.

Behandling av patienter med typ 2-diabetes brukar inledas med livsstilsförändringar. Det stora flertalet behöver även behandling med blodsockersänkande läkemedel. I slutrapporten för genomgången av läkemedel vid diabetes sammanfattas de svenska behandlingsrekommendationerna för typ 2-diabetes så här:

- Metformin är förstahandsval när det gäller behandling av typ 2-diabetes och sulfonureider är ett alternativ till metformin för patienter som inte kan ta metformin.
- Om behandling med metformin inte ger tillfredsställande blodsockersänkande effekt bör andrahandsvalet vara ett tillägg av SU eller insulin eller i undantagsfall meglitinider. Övriga diabetesläkemedel som inkretinläkemedel (GLP-1-agonister och DPP-4-hämmare), glitazoner, akarbos och meglitinider bör ges först i tredje hand eller om man inte tål något av de ovan nämnda läkemedlen.

Sammanfattningen bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes.

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

Det går att urskilja två huvudsakliga underkategorier inom Lyxumias godkända indikation, tillägg till perorala antidiabetika och tillägg till insulin, som i klinisk praxis i huvudsak

803/2013

används i kombination med perorala antidiabetika (metformin). För de kategorierna har TLV bedömt att GLP-1-agonisterna Bydureon respektive Byetta är kostnadseffektiva. Därför anser TLV att de läkemedlen är de relevanta jämförelsealternativen för respektive patientgrupp. Företaget anser dock att Byetta är det relevanta jämförelsealternativet till Lyxumia, både som tillägg till perorala antidiabetika och som tillägg till insulin.

	Lyxumia	Byetta	Bydureon
Fullständig indikation	Lyxumia är indicerat för behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.	<p>BYETTA är indicerat för behandling av typ 2-diabetes mellitus i kombination med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformin • sulfonureider • tiazolidindion • metformin och en sulfonureid • metformin och en tiazolidindion <p>hos vuxna som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa orala läkemedel.</p> <p>BYETTA är även indicerat som tilläggsbehandling till basinsulin med eller utan metformin och/eller pioglitazon hos vuxna som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll med dessa läkemedel.</p>	<p>BYDUREON är avsett för behandling av typ 2-diabetes mellitus i kombination med</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformin • sulfonureider • tiazolidindion • metformin och en sulfonureid • metformin och en tiazolidindion <p>hos patienter som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa orala läkemedel.</p>
Förmånsbegränsning		Enbart för patienter som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga	Enbart för patienter som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga
Terapeutisk klass och mekanism	A10BX Övriga blodglukossänkande medel, exkl insuliner	A10BX04 Övriga blodglukossänkande medel, exkl insuliner	A10BX04 Övriga blodglukossänkande medel, exkl insuliner
Underhållsdos	20 mikrogram 1 gång dagligen	10 mikrogram 2 gånger dagligen	2 mg 1 gång per vecka

Företagets argumentation angående jämförelsealternativ

Företaget hävdar att GLP-1-agonister av farmakologiska skillnader kan delas in i två grupper, dels långtidsverkande agonister (icke prandiella) som i huvudsak sänker fastblodssockret, dels korttidsverkande agonister (prandiella) som framför allt minskar de måltidsrelaterade blodsockerstegringarna (PPG). Lyxumia tillhör tillsammans med Byetta gruppen korttidsverkande medan Bydureon och Victoza (liraglutid) tillhör gruppen långtidsverkande. För att stödja detta antagande skriver företaget följande i sin komplettering.

Hur används prandiella GLP-1 receptoragonister idag?

Eftersom Lyxumia endast nyligen har börjat användas i kliniskt bruk saknas i nuläget kunskap om hur läkemedlet används i klinisk praxis. Byetta har dock funnits som ett behandlingsalternativ sedan sex år i Europa och åtta år i USA. Byetta var fram tills i februari 2012 enbart godkänt för behandling i kombination med perorala diabetesläkemedel.

Det saknas strukturerade sammanfattningar av hur Byetta har använts sedan introduktionen men genom att sammanställa olika publikationer kan ändå en god bild erhållas. Genomgående är tyvärr att data på PPG saknas i de flesta register och även i ett antal studier, varför vissa antaganden måste göras. Att data ofta saknas i register och real life studier för PPG kan förklaras av en tids- och resurskrävande provtagning patienten måste genomgå ett två timmars oralt glukos tolerans test. Detta att jämföra med HbA1c och FPG där värden erhålls genom enkel blodprovstagning.

Det största rapporterade patientmaterialet kring Byettas användning är amerikanskt och beskriver en population om 3225 behandlade patienter. Hos de patienter i studien som behandlades med Byetta som komplement till perorala diabetesläkemedel var ingångsvärdet för HbA1c och FPG signifikant lägre än hos de patienter där Byetta gavs som komplement till insulinbehandling. Det är tidigare visat att ju mindre förhöjningen av HbA1c är, desto större andel av förhöjningen orsakas av de måltidsrelaterade blodsockerstegringarna. En ytterligare sänkning av HbA1c hos patienter med lägre nivåer på HbA1c kan därför företrädesvis åstadkommas genom läkemedel med mest effekt på PPG, vilket kan tala för att patienterna med tidigare peroral behandling i denna studie fick Byetta med tanke på dess effekter på måltidsrelaterade sockerstegringar.

I den prospektiva observationsstudien CHOICE inkluderades 2497 patienter som fick sin perorala diabetesbehandling kompletterad med antingen Byetta två gånger dagligen eller insulin. Data från baseline i studien visar att patienter som behandlades med Byetta hade signifikant lägre HbA1c, vilket kan indikera att ett av skälen till valet av Byetta kan ha varit att försöka sänka HbA1c ytterligare genom effekt på postprandiellt glukos också i denna studie.

Bergental et al. rapporterar ”real-world-data” från 452 patienter behandlade med Byetta där man noterar att jämfört med randomiserade studier har patienterna ett lägre HbA1c även i denna population.

Från en marknadsundersökning, genomförd av IMS på uppdrag av Sanofi i Tyskland, [-----

-----]

Prandiella GLP-1 receptoragonister i riktlinjer

I de nationella riktlinjerna för diabetes från Socialstyrelsen (Nationella riktlinjer för diabetesvården, 2010) är GLP-1 receptoragonister vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes i kombination med annan peroral terapi rekommenderade som tredjehandsval. Vi ser att GLP-1 receptoragonister som grupp inte rekommenderas i de flesta landstingens rekommendationslistor. Det beror troligen på att GLP-1 receptoragonisterna fortfarande är en relativt ny klass av läkemedel som saknar långtidsdata och har ett förhållandevis högt pris.

Först på senare år har de farmakologiska olikheterna inom gruppen uppmärksammats och dess betydelse i klinisk effekt och praxis (Ahrén 2013). Det återspeglas i internationella riktlinjer för behandling av typ 2-diabetes.

I flera riktlinjer lyfts de kortverkande, prandiella, GLP-1 receptoragonisterna fram som ett behandlingsalternativ för måltidsrelaterade blodsockerstegringar vilket exempelvis ses i nedanstående text från American Association of Clinical Endocrinologists (april 2011):
*“R25. When **postprandial hyperglycemia** is present, **glinides and/or α -glucosidase inhibitors, short- or rapid-acting insulin, and metformin should be considered (Grade A; BEL 1). Incretin-based therapy (DPP-4 inhibitors and glucagonlike peptide 1 [GLP-1] receptor agonists, **especially short-acting GLP-1 agonists**) also target postprandial hyperglycemia in a glucose-dependent fashion, which reduces the risks of hypoglycemia.”***

De finska riktlinjerna för diabetes har nyligen (2013) uppdaterats där Lyxumia kategoriseras som en prandiell GLP-1 receptoragonist. Utdrag ur de finska riktlinjerna bekräftar GLP-1 receptoragonisternas olikheter:” Medication is chosen individually according to fasting or postprandial hyperglycemia” “For clinical use in Finland we have short-acting exenatide and lixisenatide and long-acting exenatide LAR and liraglutide”. “Short acting GLP-1s have stronger effect on post prandial glucose”.

Vår bedömning är att det finns starka skäl för att välja en kortverkande GLP-1 receptoragonist som jämförelsealternativ till Lyxumia. En parallell kan vara att bedöma relevanta jämförelsealternativ till ett nytt insulin. Med hänsyn till olika insuliners effekt utgör ett kortverkande insulin det mest relevanta jämförelsealternativet till ett nytt måltidsinsulin.

Joslin Diabetes Centre, ett av världens största och främsta diabetescenter, har i sina riktlinjer (oktober 2011) poängterat betydelsen av PPG och anger att GLP-1 receptoragonister har sin plats för patienter där PPG är huvudmålet: *“Use if postprandial hyperglycemia predominates.”*

Sammantaget visar vetenskaplig dokumentation, ett flertal översiktsartiklar, behandlingsriktlinjer och publicerade data kring patienter behandlade med Byetta, ett stöd för betydelsen av de måltidsrelaterade blodsockerstegringarna och visar de kortverkande, prandiella, GLP-1-receptoragonisternas plats i terapin. Sanofi menar därför att Byetta är det mest relevanta jämförelsealternativet för Lyxumia.

TLV:s utredning angående jämförelsealternativ

I artikeln *Inkretinbehandling 2013 som glukossänkande terapi vid typ 2 diabetes* av Bo Ahrén¹ konstaterar han att det verkar finns olikheter mellan GLP-1-receptoragonisterna men att det behövs fler studier: ”Det kan vara av intresse att notera att de långverkande GLP-1 receptoragonisterna synes ha en relativt sett bättre effekt på fastglukos än de kortverkande GLP-1 receptoragonisterna, vilka å andra sidan synes ha mer accentuerad effekt postprandiellt. Detta behöver visas i flera studier, men kan innebära att kortverkande GLP-1 receptoragonisterna är av fördel hos patienter där fastglukos titrerats tillräckligt med insulin medan HbA1c fortfarande är oacceptabelt högt på grund av hög postprandiell nivå. Denna behandling kan därför vara ett alternativ till tillägg av måltidsinsulin till patienter som behandlas med basinsulin. Hos de patienter där titreringen av insulin för sänkning av fastglukos givit otillräcklig effekt kan däremot tillägg av långverkande GLP-1 receptoragonist vara av fördel. Detta är en vanlig patientgrupp eftersom titrering av insulindosen ökar risken för hypoglykemi även då fastglukos inte normaliserats.”

TLV har varit i kontakt med det vetenskapliga rådet Eva Andersen-Karlsson² som bland annat anför följande:

”Jag kan förstå företagets argumentation att jämföra med en annan kortverkande GLP1-agonist som tycks ha bäst effekt på PPG och i detta fall väljer Byetta, som har två-dos.

Men vad som är mest kliniskt relevant jämförelsealternativ är viktigast. Eftersom det är effekten på HbA1c som eftersträvas, är det liraglutide (Victoza) och Bydureon som här är effektivast- ger störst HbA1c sänkning och som bör vara jämförelsealternativet vid tillägg till perorala antidiabetika.

Det som citeras i bilagan av Bo Ahrén kring effekt på HbA1c instämmer jag i. ”Dessa studier har visat att veckoberedningen av exenatid mer effektivt sänker HbA1c än exenatid i tvådosförfarande (20) och att liraglutid i sin tur sänker HbA1c mer än veckoberedningen av exenatid vid tillägg till tablettbehandling(21).”

Klinisk effekt

Lyxumia som tillägg till perorala antidiabetika

Företaget har inte inkommit med någon jämförelse mot Bydureon, utan hävdar att Byetta är det relevanta jämförelsealternativet.

Lyxumia har jämförts mot Byetta som tillägg till metformin i den pivotala studien GetGoal-X³ (EFC6019). Sänkningen av HbA1c vid 24 veckor jämfört med baslinjen var -0,79 % för lixisenatid och -0,96% för exenatid (Byetta), vilket ger en skillnad på 0,17%, 95% CI 0.033-0.297. EMA konstaterar här att ”The results of the active controlled study EFC6019, applying

¹ Ahrén Bo. DiabetologNytt 2013 Årgång 2 Nr 4, s1-32.

² Överläkare med specialistkompetens i internmedicin, docent, Södersjukhuset, Ordförande Stockholms läns läkemedelskommitté

³ Rosenstock J et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care 2013;36:2945-51

the recommended non-inferiority margin of 0,3, indicated that the effect of lixisenatide may be inferior to exenatide.” Vidare skriver de följande i slutsatsen om klinisk effekt:

”Concerning non-inferiority compared to exenatide, this has not been robustly shown with respect to reduction of HbA1c and weight reduction. However, the absolute mean reduction of HbA1c with lixisenatide (-0.79%) as well as weight reduction (-2.8 kg) in the comparative study is of clear clinical relevance. Further, lack of proof of non inferiority could be acceptable considering other benefits such as once daily dosing and a lower incidence of hypoglycaemia and nausea (as described in the Safety Section of this report) in the comparative study.”

I den publicerade studien av GetGoal-X drar författarna slutsatsen att Lyxumia uppfyller villkoren för non inferiority. Skillnaden jämfört med utlåtandet från EMA beror på att man i studien använde sig av den av EMA tidigare rekommenderade gränsen på 0,4, istället för den nu rekommenderade som är 0,3.

Lyxumia som tillägg till insulin

Läkemedlets kliniska effekt som tillägg till insulin har beräknats indirekt på följande sätt. Företaget har använt sig av studierna GetGoal-L⁴, som ingick i det pivotala studieprogrammet, och en studie av Buse et al⁵. I GetGoal-L randomiserades patienterna till att få Lyxumia eller placebo som tillägg till sin nuvarande behandling med metformin och basinsulin. I studien av Buse et al randomiserades patienterna till att få Byetta eller placebo som tillägg till insulin glargin och metformin och/eller pioglitazon.

	GetGoal-L (Lyxumia)	Buse et al (Byetta)
Baslinje		
Antal patienter	495	259
HbA1c (%) vid baseline	7-10	7,1-10,5
Vikt (kg)/BMI (kg/m ²)	88/32,25	94,4/33,45
Diabetesduration (år)	12,5	12
Grundbehandling	Insulin glargin 50% Insulin detemir 7% NPH 41% Mixinsulin 2%	Insulin glargin 100%
Andel kombination med metformin	80%	90%
Duration (v)	24	30
Insulintitrering	-5,6 enheter (vs -1,9 enheter med placebo)	+13 enheter (vs +20 enheter med placebo)

⁴ Riddle et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin. A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013, published online April 29.

⁵ Buse et al. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. Ann Intern Med. 2011;154:103-112.

	(+/- 20% tilläts)	(Treat to target-regim)
Resultat		
HbA1c (%)	-0,74 (vs -0,38 med placebo) skillnad 0,36 procentenheter	-1,74 (vs -1,04 med placebo) skillnad 0,69 procentenheter
Biverkningar (%)		
Illamående	26,2	40,9
Kräkningar	8,2	18,2
Diarré	7,3	18,2
Viktskillnad jämfört med baseline (kg)	-1,8 (+/-0,2) (vs -0,5 (+/-0,3) med placebo)	-1,78 (-2,48 till -1,08) (vs 0,96 (0,23 till 1,7 med placebo)
Hypoglykemier (%)	26,5 (vs 21,0 med placebo)	42 (vs 56 med placebo)

Den stora skillnaden mellan studierna som ingår i den indirekta jämförelsen är att de har olika design, och att utfallet vad gäller framför allt HbA1c och hypoglykemier i hög grad kan ha påverkats av hur insulintitreringen utfördes i respektive studie. I GetGoal-L behölls insulinbehandlingen väsentligen oförändrad (kunde ändras 20 procent upp eller ner om behandlande läkare ansåg det nödvändigt). I Buse et al fortsatte insulintitreringen under de 30 behandlingsveckorna enligt treat-to-target regim med sikte på ett bättre fasteblodssocker. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser om effektskillnader mellan Lyxumia och Byetta.

Hypoglykemier definierades olika i de båda studierna (3,3 mmol/l i GetGoal-L och 3 mmol/l i Buse et al) och det är därför svårt att jämföra förekomsten av hypoglykemier mellan de två behandlingsalternativen. Att studierna dessutom tillät insulintitrering i olika hög grad och att olika typer av långverkande insulin användes i studierna gör att slutsatser blir svåra att dra. Det är därför enligt företaget rimligare att när det gäller hypoglykemier värdera studier där Lyxumia och Byetta jämförs mot varandra och där övrig behandling i sig inte har en uttalad benägenhet att ge hypoglykemier. GetGoal-X är en sådan (Lyxumia jämfört med Byetta som tillägg till metformin), och den visar att förekomsten av hypoglykemier är signifikant lägre vid behandling med Lyxumia. Dock säger den lite om vilka eventuella skillnader som finns vad gäller hypoglykemier hos patienter som får Lyxumia som tillägg till insulin.

Kostnadseffektivitet

Behandlingskostnaden för läkemedlet och jämförelsealternativen är:

Läkemedel	Kostnad per dag (AUP, kr)
Lyxumia	[--]
Bydureon	35
Byetta	32
Victoza	
- 1,2 mg	35
- 1,8 mg	50

Lyxumia som tillägg till perorala antidiabetika

Företaget anser att Byetta är den relevanta komparatorn för denna patientgrupp. Företaget utgick inledningsvis från likvärdig effekt samtidigt som Lyxumia har ett lägre pris. För den likvärdiga effekten hämtade de stöd från GetGoal-X, i vars publikation författarna konkluderade att Lyxumia är icke underlägsen Byetta⁶. EMA konstaterade dock i assessment report att företaget inte på ett robust sätt visat att gränsen för non inferiority var nådd. De skilda slutsatserna beror på att man i den publicerade studien använt den av EMA tidigare rekommenderade marginalen för non inferiority på 0,4, medan EMA i assessment report använt den nu rekommenderade gränsen på 0,3.

Företaget har inkommit med en modellanalys där punktskattningarna från nyss nämnda studie används i en av IHE:s diabetesmodeller i en jämförelse mellan Lyxumia och Byetta.

Enligt punktskattningarna har Byetta bättre effekt än Lyxumia. Den extra effekten fås dock, enligt modellen, till en hög kostnad. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är enligt IHE:s diabetesmodell 2 miljoner kronor för att behandla med Byetta i stället för med Lyxumia. Observera att det är en mycket hög kostnad för att använda läkemedlet vi jämför med (Byetta) jämfört med den produkten som ansökan handlar om (Lyxumia). En hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår talar därför till fördel för produkten som ansökan handlar om.

Effektdata från GetGoal-X som används i modellen ger en mindre sänkning av HbA1c med 0,17 procentenheter för Lyxumia jämfört med Byetta och en mindre BMI-minskning för Byetta med 0,3 enheter. Däremot är andelen patienter som får symtomatisk hypoglykemi 5 procentenheter mindre med Lyxumia.

Lyxumia som tillägg till insulin

Med IHE-modellen görs en analys av Lyxumia jämfört med Byetta för dem som använder insulin men behöver ytterligare behandling.

Lyxumia har sämre resultat vad gäller HbA1c och BMI än Byetta enligt företagets indirekta jämförelse. I IHE:s modell har Byetta en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 470 000 kronor jämfört med Lyxumia om vi för hypoglykemier använder jämförande data från GetGoal-X. Om istället data över hypoglykemier från den indirekta jämförelsen används blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 130 000 kronor i IHE:s modell för Byetta jämfört med Lyxumia. En inte alltför hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår talar i detta fall till nackdel för den ansökande produkten.

Effektdata för Lyxumia är för denna patientgrupp i huvudsak hämtad från studien GetGoal-L. Effektdata för Byetta är hämtade från Buse et al, se klinisk effekt.

Vad gäller hypoglykemier föredrar företaget att inte använda uppgifter från den indirekta jämförelsen på grund av olikheter i studieuppläggen. I den indirekta jämförelsen föll Lyxumia sämre ut än Byetta vad gäller hypoglykemier. Lyxumia föll däremot bättre ut än Byetta vad gäller hypoglykemier i studien GetGoal-X. Fördelen med att använda dessa hypoglykemidata

⁶ Rosenstock J et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2013;36:2945-51

är att de kommer från en direkt jämförande studie. Nackdelen med detta förfarande är att det är en annan patientgrupp hypoglykemidata kommer från, de som har otillräcklig peroral behandling utan tillägg av insulin.

IHE-modellen

Den diabetesmodell från IHE som företaget använder är en förenkling av den validerade modellen ECHO-T2DM⁷. Mikro- och makrovaskulära komplikationer samt död ingår som utfallsmått.

Den stora skillnaden mellan IHE-modellen och andra diabetesmodeller inklusive ECHO-T2DM är att sannolikheterna för makrovaskulära utfall är skattade med validerade riskekvationer från det svenska Nationella Diabetesregistret⁸.

Patienterna som inte får tillräcklig behandling med tabletter antas i genomsnitt vara 57 år, haft diabetes i 7 år och BMI på 34. Dessa uppgifter avspeglar patientpopulationen i GetGoal-X. Patienterna som inte får tillräcklig behandling med insulin har liknande karakteristika. Den tydligaste skillnaden är att de har haft diabetes i tolv år. Tidsperspektivet i modellen är 40 år, vilket i princip omfattar patienternas livstid med tanke på ingångsåldern.

Modellens prediktionsförmåga är ännu inte granskad i någon vetenskaplig tidskrift. Det är ingen ovanlig situation i de beslutsunderlag som TLV har att hantera. Diabetesområdets synnerliga komplexitet ställer dock särskilda krav på validering. IHE har därför jämfört modellens resultat mot resultaten i sex kliniska studier och en observationsstudie. De utfall som ingår i studierna är makrovaskulära komplikationer, terminal njursvikt och överlevnad. Enligt valideringsrapporten är prediktionsförmågan god och i nivå med andra diabetesmodeller såsom ECHO-T2DM och CORE.

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

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

⁷ Willis M et al. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). JMedEcon 2013;16(8):1007-21

⁸ Kiadaliri AA et al. Towards renewed health economic simulation of type 2 diabetes: risk equations for first and second cardiovascular events from Swedish register data. PlosOne 2013 vol 8 issue 5

2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen- att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs – och solidaritetsprincipen- att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen- att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Lyxumia innehåller substansen lixisenatid, som är en GLP-1-agonist. Läkemedlet är godkänt för behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.

I underlaget är två patientgrupper definierade. Lyxumia kan användas dels av dem som har otillräcklig peroral behandling, dels av dem som har otillräcklig insulinbehandling.

I avsaknad av svenska riktlinjer som rekommenderar att de olika GLP-1-agonisterna används olika, alternativt data från svensk klinisk praxis som konstaterar detsamma, står TLV kvar vid sin bedömning att Bydureon är det relevanta jämförelsealternativet. Att Ahrén skriver i sin artikel att ”detta behöver visas i fler studier” (se utredning), samt att TLV:s vetenskapliga råd Eva Andersen-Karlsson (se utredning) framhåller att det är effekten på HbA1c som eftersträvas och att Victoza och Bydureon ska ses som de relevanta jämförelsealternativen styrker detta ställningstagande.

Lyxumia som tillägg till peroral behandling

Eftersom Bydureon av TLV har bedömts som kostnadseffektiv jämfört med Byetta för patienter som har otillräcklig peroral behandling bör Lyxumia jämföras med Bydureon. Företaget har inte presenterat något material som tillräckligt visat om Lyxumia är kostnadseffektivt jämfört med Bydureon.

Lyxumia som tillägg till insulin

Företaget har gjort en indirekt jämförelse genom att använda sig av studierna GetGoal-L⁹, som ingick i det pivotala studieprogrammet, och en studie av Buse et al¹⁰. I GetGoal-L randomiserades patienterna till att få Lyxumia eller placebo som tillägg till sin nuvarande behandling med metformin och basinsulin. I studien av Buse et al randomiserades patienterna till att få Byetta eller placebo som tillägg till insulin glargin och metformin och/eller pioglitazon.

Den stora skillnaden mellan studierna som ingår i den indirekta jämförelsen är att de har olika design, och att utfallet vad gäller HbA1c och hypoglykemier i hög grad kan ha påverkats av hur insulintitreringen utfördes i respektive studie. I GetGoal-L behölls insulinbehandlingen väsentligen oförändrad (kunde ändras 20 % upp eller ner om behandlande läkare ansåg det nödvändigt). I Buse et al fortsatte insulintitreringen under de 30 behandlingsveckorna enligt treat-to-target regim med sikte på ett bättre fasteblodssocker. Osäkerheten om den indirekt beräknade kliniska effekten bedöms vara alltför hög för att accepteras. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser om effektskillnader mellan Lyxumia och Byetta.

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget inte har visat att behandling med Lyxumia är kostnadseffektiv jämfört med Bydureon som tillägg till peroral behandling. Företaget har heller inte visat att behandling med Lyxumia är kostnadseffektiv jämfört med Byetta som tillägg till insulinbehandling. Företaget har således inte visat att kostnaden för Lyxumia är rimlig ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Beaktande av människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen kan inte föranleda annan bedömning. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

⁹ Riddle et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin. A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013, published online April 29.

¹⁰ Buse et al. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2011;154:103-112.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektör Gunnar Persson. Föredragande har varit Maria Johansson, medicinsk utredare. I handläggningen har även deltagit Stefan Odeberg, hälsoekonom och Katarina Berglund, jurist. Skiljaktig mening av Per Carlsson till förmån för bifall.

Stefan Lundgren

Maria Johansson