

Datum  
2009-12-01Vår beteckning  
1396/2009**SÖKANDE**Eli Lilly Sweden AB  
Box 721  
169 27 Solna**SAKEN**

Beslut om enskild produkt med anledning av genomgången av läkemedel vid diabetes.

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att läkemedlet Byetta ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 mars 2010 med nedanstående begränsningar och villkor.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
BYETTA	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspen	5 mikrogram/dos	Förfylld injektionspenna, 60 doser (1,2 ml)	072978
BYETTA	Injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspen	10 mikrogram/dos	Förfylld injektionspenna, 60 doser (2,4 ml)	072996

**Begränsningar**

Byetta ingår i läkemedelsförmånerna enbart för patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

**Villkor**

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

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

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

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, liksom människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m.

TLV gör följande bedömning.

Byetta är ett läkemedel avsett för behandling av typ 2-diabetes med exenatid som verksamt beståndsdel.

Metformin är förstahandsval när det gäller behandling av typ 2-diabetes och sulfonureider (SU) är ett alternativ till metformin för patienter som inte tolererar metformin. Om behandling med metformin inte ger tillfredställande blodsockersänkande effekt bör andrahandsvalet vara ett tillägg av SU eller insulin.

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

Byetta har jämförts med insulin glargin (Lantus), båda som ett tillskott till metformin och SU i en hälsoekonomisk analys. Kostnaden per vunnen QALY var måttlig. TLV anser att insulin troligen är det mest relevanta jämförelsealternativet för Byetta. Priset är högt jämfört med såväl

insulin som Januvia eller Galvus men Byetta framstår som rimligt kostnadseffektivt jämfört med insulinbehandling. Osäkerheten i denna bedömning är emellertid mycket stor.

TLV bedömer att behandling med Byetta inte är kostnadseffektiv i jämförelse med metformin eller SU vid behandling av typ 2-diabetes. TLV anser dock att behandling med Byetta kan vara kostnadseffektiv om användningen begränsas till patienter som först har provat metformin, SU eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Med den begränsningen anser TLV att Byetta uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna.

För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Med hänsyn till osäkerheten kring Byettas kostnadseffektivitet kvarstår behovet av ett underlag som belyser viktneidgången och dess betydelse över en längre tid 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. 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.

## **BAKGRUND**

Genom lagen om läkemedelsförmåner m.m. infördes nya regler för subventionering av läkemedel. För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i den nya lagen.

TLV har i uppgift att gå igenom det befintliga läkemedelssortimentet och pröva om de produkter som subventioneras efter beslut enligt tidigare gällande ordning även uppfyller förutsättningarna i den nya lagen.

Genomgången av läkemedelssortimentet sker med utgångspunkt i terapigrupper. Prövningen av om Byetta uppfyller förutsättningarna för subvention enligt den nya lagen har skett inom ramen för genomgången av gruppen Läkemedel vid diabetes.

Läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

## UTREDNING I ÄRENDET

### *Sjukdomen*

Diabetes är en av de stora folksjukdomarna. I Sverige uppgår antalet läkemedelsbehandlade diabetespatienter till ca 330 000. Det finns två huvudtyper av diabetes mellitus – typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.

Vid typ 1-diabetes har kroppen själv förstört de insulinbildande betacellerna som finns i bukspottskörteln. Detta leder till att insulinproduktionen upphör. Typ 1-diabetes debuterar 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. Patienter med typ 1-diabetes behandlas med insulin

Hos patienter med typ 2-diabetes har bukspottskörteln fortfarande en viss förmåga att utsöndra insulin. När insulinbehovet är som störst, exempelvis efter måltider, kan dock kroppen inte utsöndra insulin i tillräcklig mängd. Förutom detta kan cellernas känslighet för insulin vara nedsatt varför det krävs mer insulin än normalt för att cellerna ska kunna ta upp glukos från blodet. Detta kallas insulinresistens.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där insulinproduktionen avtar alltmer i takt med att sjukdomen fortskrider. I tidigt skede av sjukdomen dominerar insulinresistensen.

### *Behandlingen*

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

Förstahandsbehandling av patienter med typ 2-diabetes är livsstilsförändringar, men det stora flertalet behöver även behandling med perorala blodsockersänkande läkemedel.

Det övergripande 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 symptom orsakade av för hög respektive för låg blodsockernivå undviks.

När kombination av läkemedel krävs väljer man vanligtvis att till basbehandlingen med 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.

Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården - beslutsstöd för prioriteringar 2009, samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer kan sammanfattas på följande sätt.

Vid typ 1-diabetes behandlas patienterna med insulin. Vid behandling av typ 2-diabetes är metformin förstahandsval och SU är ett alternativ till metformin för patienter som inte

tolererar 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 vid intolerans för något av de ovan nämnda läkemedlen.

### *GLP-1 analogen Byetta*

Enligt Socialstyrelsens faktaunderlag ger Byetta (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 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.

En publicerad modellstudie jämförde exenatid med Lantus, båda som ett tillskott till metformin och SU ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv. 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

TLV fattade den 21 juni 2007 beslut om att Byetta skulle få ingå i läkemedelsförmånerna.

Baserat på det material som företaget lämnat in bedömde TLV att behandling med Byetta i vissa fall kunde 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.

Beslutet att Byetta skulle ingå i läkemedelsförmånerna var också förenat med ett antal villkor. Företaget ska senast den 1 juli 2010 komma in med ett underlag som 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 men även hur många hjärt-kärlhändelser som har undvikits jämfört med reguljär behandling eller insulinbehandling.

Eli Lilly har avstått från överläggning med TLV.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp (LFG) har yttrat sig över hela produktgenomgången till TLV. Av yttrandet framgår att gruppen delar TLV:s slutsatser.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, 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 länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. F.d. generaldirektör Axel Edling, ordförande, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann, överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit medicinske utredaren Björn Södergård. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Mikael Moutakis och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Björn Södergård