

SÖKANDE

Sanofi-Aventis AB

Box 141 42

167 14 Bromma

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-02-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|--|--|--|--------|-----------|-----------|
| Lyxumia | Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna | 10 mikrogram/dos + 20 mikrogram/dos | Injektionspennor, 1 x 14 doser (10 mikrogram) + 1 x 14 doser (20 mikrogram) | 376568 | 563,96 | 622,00 |
| Lyxumia | Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna | 20 mikrogram/dos | Injektionspennor, 2 x 14 doser | 464765 | 563,96 | 622,00 |

Begränsningar

Subventioneras i kombination med basinsulin för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när metformin eller sulfonureider inte är lämpliga.

Villkor

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

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 | Injektionspennor, 1 x 14 doser (10 mikrogram) + 1 x 14 doser (20 mikrogram) | 376568 | 563,96 |
| Lyxumia | Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna | 20 mikrogram/dos | Injektionspennor, 2 x 14 doser | 464765 | 563,96 |

UTREDNING I ÄRENDET

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom med kroniskt förhöjda blodsockernivåer. Vid typ 2-diabetes är insulinfrisättningen från bukspottkörteln minskad och/eller cellernas känslighet för insulin sänkt (insulinresistens). Med tiden kan typ 2-diabetes leda till kärlskador. Särskilt drabbade är ögon, njurar, nerver och hjärta.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2010 ska behandling av diabetes typ 2 individualiseras. Metformin används i första hand. Sulfonureider (SU) och/eller insulin är de läkemedel som oftast används i andra hand i stället för eller som tillägg till metformin. Därefter finns inga bestämda riktlinjer utan behandlingen individualiseras efter patientens behov. Dessa rekommendationer återfinns på liknande sätt i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetsvård.

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.

Företaget har i denna ansökan inkommit med dokumentation avseende den del av indikationen som rör behandling med Lyxumia som tillägg till basinsulin.

Lyxumia innehåller den aktiva substansen lixisenatid som är en så kallad GLP-1-analog. Läkemedlet administreras som injektion (subkutant) en gång om dagen.

De GLP-1-analoger som sedan tidigare ingår i förmånerna är Byetta, Bydureon och Victoza. Ovan angivna läkemedel har en förmånsbegränsning som innebär att de endast subventioneras för patienter som först provat metformin, sulfonureider (SU) eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Byetta och Victoza kan enligt indikation i likhet med Lyxumia ges som tillägg till basinsulin.

Företaget har valt att jämföra Lyxumia med Byetta bland annat på grund av likheter i den farmakodynamiska profilen.

Företaget har utfört en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) mellan Lyxumia och Byetta som tillägg till basinsulin. Matchningen syftar till att reducera olikheterna mellan studierna, främst avseende insulinbehandlingen, och därmed minska osäkerheten i den indirekta jämförelsen.

En begränsning med denna metod är att stora patientgrupper exkluderas från den population som ingår i jämförelsen. Detta i sin tur leder till sämre precision i underlaget med vida konfidensintervall och svårighet att påvisa statistiskt säkerställda resultat som följd.

Matchningen har utförts genom att företaget har selekterat den tertil av patientpopulationen i studien av Buse et al.¹ (Byetta) som har störst likhet med populationen i motsvarande studie för Lyxumia (GetGoal-L).²

Jämförelsen visar att det inte föreligger någon statistisk säkerställd skillnad i effekt avseende sänkning av långtidsblodsocker (HbA1c) mellan Lyxumia och Byetta. Till följd av otillräcklig precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) var det omöjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), alltså att något av preparaten inte har en sämre klinisk effekt än det andra.

Företagets slutsats är att effekten av Lyxumia är jämförbar med Byetta. Resultaten bör tolkas med försiktighet eftersom patientantalet var lågt.

Som stöd till de kliniska studierna har företaget bifogat observationella data från Nationella Diabetes Registret (NDR) för Byetta/Bydureon/Victoza och interimdata från en tysk kohortstudie (ISIS) för Lyxumia. Dessa data innehåller uppgifter om baslinje- och uppföljningsvärden för HbA1c, vikt och andra parametrar för diabetespatienter som behandlas med insulin i kombination med GLP-1-analoger: 683 svenska patienter som behandlas med Byetta eller Bydureon, 3 402 svenska patienter som behandlas med Victoza och 691 tyska patienter som behandlas med Lyxumia. Företaget menar att dessa data stödjer antagandet att Lyxumia har en jämförbar effekt som Byetta och Victoza avseende HbA1c, vikt och risk för hypoglykemier.

Dessutom har företaget skickat in ett expertutlåtande. Enligt professorerna Bo Ahrén och Björn Eliasson samt docent Thomas Nyström stödjer underlaget att Lyxumia har en effekt som inte är sämre än Byetta och Victoza i den kliniska verkligheten.

¹ Buse et al. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2011;154:103-112.

² 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;36(9):2489-96

3758/2014

Läkemedelskostnaden för Lyxumia är 22 kronor per dag. Byetta kostar 32 kronor per dag. Priset för Victoza varierar mellan 33 kronor och 50 kronor beroende på styrka.

Företaget har i en hälsoekonomisk modell jämfört Lyxumia mot Byetta som tillägg till insulinbehandling.

Kliniska effekter i modellen baseras på den matchad-justerade indirekta jämförelsen gällande förändring i HbA1c, vikt, insulindos och mindre hypoglykemier. Ingen statistisk säkerställd skillnad uppvisades i jämförelsen vad gäller HbA1c, insulindos och hypoglykemier, och det saknades mått för osäkerheten om effekten på vikt i den kliniska studien. De numeriska värdena från den indirekta jämförelsen användes i den hälsoekonomiska analysen, fastän skillnaderna inte var statistiskt säkerställda.

Enligt företagets modell och antaganden leder Lyxumia till en kostnad som är 53 000 kronor lägre i ett livstidsperspektiv. Samtidigt resulterar simuleringen i 0,015 färre kvalitetsjusterade levnadsår. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir därmed enligt företaget hög för Byetta jämfört med Lyxumia. En hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår talar till fördel för Lyxumia.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 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.

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 ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

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 § förmånslagen.

3758/2014

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

Lyxumia innehåller substansen lixisenatid som tillhör gruppen GLP-1-analoger. Läkemedlet används vid behandling av diabetes typ 2.

Företaget anger Byetta som relevant jämförelsealternativ. Valet av jämförelsealternativ är enligt TLV:s uppfattning rimligt eftersom Byetta för det aktuella användningsområdet (tilläggsbehandling till insulin) kan vara det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen, men TLV anser att även Victoza kan utgöra relevant jämförelsealternativ. Tidigare var Byetta den enda GLP-1-analogen med godkännande för kombinationsbehandling med insulin, men Victoza fick denna indikation våren 2014. Den inbördes relativa kostnadseffektiviteten för Byetta och Victoza har dock inte prövats av TLV. Priset som företaget ansöker om är drygt 30 procent lägre än priset för Byetta, och mellan 33 och 56 procent lägre än priset för Victoza beroende på doseringen av det senare.

Det vetenskapliga underlaget för påståendet att effekten av Lyxumia och Byetta är likvärdiga är en av företaget utförd matchad justerad indirekt jämförelse mellan Lyxumia och Byetta. Jämförelsen visar att det inte föreligger någon statistiskt säkerställd skillnad mellan de båda läkemedlen avseende långtidsblodssocker (HbA1c) och biverkningar. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen är vida) var det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), alltså att något av preparaten inte har en sämre klinisk effekt än det andra. Någon indirekt jämförelse mellan Lyxumia och Victoza har företaget inte bifogat, med hänvisning till att studier med gemensam jämförelse för den aktuella indikationen inte är gjorda. Företaget har även tillhandahållit observationella data för de olika läkemedlen från det svenska diabetesregistret NDR och från den tyska kohortstudien ISIS. Enligt dessa data har de tyska patienter som behandlas med Lyxumia en minst lika god effekt på HbA1c och vikt som de svenska patienter som behandlas med Byetta/Bydureon eller Victoza. Eftersom patienterna inte har selekterats från samma population, och eftersom det föreligger skillnader i baslinjevärden mellan de studerade populationerna, bedömer dock TLV att en indirekt jämförelse mellan Lyxumia och andra GLP-1-analoger baserad på dessa data är förenad med hög risk för systematiska fel. Utöver detta har företaget bifogat utlåtanden från tre kliniska experter. Experterna anser att effekten av Lyxumia är jämförbar med den av Byetta.

Beslut måste ofta fattas trots ofullständigheter i beslutsunderlaget. Det är främst de hälsoekonomiska effekterna som TLV har att bedöma. Det pris läkemedelsföretaget begär för sitt läkemedel kommer därför att få en tydlig påverkan på bedömningarna och de vetenskapliga gränsdragningarna.

TLV har i tidigare beslut godtagit osäkerheter i det vetenskapliga underlaget när priset är väsentligen lägre än jämförelsealternativet (se *APO-go Pumpfill* dnr 1322/2009). TLV bedömde där att den väsentligt lägre behandlingkostnaden med *Apo-go Pumpfill* gjorde att

3758/2014

produkten framstod som kostnadseffektiv vid rimliga antaganden om relativ effekt jämfört med jämförelsealternativet.

I detta fall konstaterar TLV att icke-underlägsenhet för Lyxumia jämfört med Byetta inte kunde påvisas med konventionella statistiska metoder men att företaget har presenterat den utredning som är möjlig och rimlig att ta fram. Trots detta föreligger en osäkerhet i påståendet om att de båda läkemedlen kan anses vara effektmässigt likvärdiga. TLV bedömer att en något större osäkerhet kan accepteras i detta fall eftersom företaget har begärt ett betydligt lägre pris än jämförelsealternativet som också är en GLP-1-analog.

TLV bedömer i detta fall att den osäkerhet som återstår kring Lyxumias relativa kliniska effekt inte är större än att den kan accepteras mot bakgrund av att kostnaden för läkemedlet är betydligt lägre än för jämförelsealternativet Byetta.

Mot denna bakgrund finner TLV att Lyxumia kan subventioneras i kombination med basinsulin för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när metformin eller sulfonureider inte är lämpliga.

Subventionen begränsas till kombination med basinsulin då företaget i aktuell ansökan inte har skickat in underlag som belyser Lyxumias relativa effekt och säkerhet i kombination med perorala diabetesläkemedel.

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.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lyxumia med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor.

Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsning och villkor.

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. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, läkemedelschefen Maria Landgren, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även deltagit medicinska utredarna Jonas Lindblom och Gunilla Eriksson, chefsjuristen Leif Lundquist och juristen Katarina Zackrisson Persson.

Stefan Lundgren

Stefan Odeberg