

SÖKANDE

 Eli Lilly Sweden AB
Box 30037
104 25 Stockholm

Företrädare: Karl-Johan Myren

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att läkemedlet Yentreve ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor från och med den 10 november 2004 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Yentreve	Kapslar	20 mg	56 st	019421	393,36	452,00
Yentreve	Kapslar	40 mg	56 st	019469	393,36	452,00
Yentreve	Kapslar	40 mg	140 st	019491	983,49	1 064,00

Begränsningar

Yentreve ska ingå i läkemedelsförmånerna vid behandling av måttlig till svår ansträngningsinkontinens

- först när enbart bäckenbottenträning under sex månader inte har gett resultat
- och därefter alltid i kombination med fortsatt bäckenbottenträning.

Villkor

1. Eli Lilly Sweden AB ska i all marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.
2. Yentreve ingår i läkemedelsförmånerna under tiden den 10 november 2004– den 31 december 2006.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)
Yentreve	Kapslar	20 mg	56 st	019421	393,36
Yentreve	Kapslar	40 mg	56 st	019469	393,36
Yentreve	Kapslar	40 mg	140 st	019491	983,49

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund

Yentreve är ett läkemedel för behandling av kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens.

Urininkontinens definieras som ett besvärande ofrivilligt läckage. Urininkontinens kan grovt delas in i två huvudtyper:

- Läckage utlöst av ansträngning, nysning eller hosta (ansträngnings- eller stressinkontinens)
- Läckage vid urinträngning (trängnings- eller urgeinkontinens)

När ansträngnings- och trängningsinkontinens förekommer samtidigt kallas det blandinkontinens.

Ansträngningsinkontinens leder till urinläckage vid ökat buktryck, t ex vid hosta, hopp, tunga lyft och jogging. Typiskt är att små skvättar av urin avgår utan att patienten känner några urinträngningar. Ansträngningsinkontinens är den vanligaste inkontinensformen hos yngre och medelålders kvinnor.

Läkemedlets verkningsmekanism

Den huvudsakliga orsaken till ansträngningsinkontinens är sannolikt en dålig fasthållning av urinröret genom svaghet i de ligament och muskler som ska hålla urinröret i normalt läge när trycket ökar. Urinläckaget uppstår när trycket på urinblåsan överstiger trycket i urinröret och urinröret inte förmår sluta tätt. Större eller mindre urinmängder läcker då utan att urinblåsan dragit sig samman. Trycket i urinröret upprätthålles normalt av strukturer i bäckenbotten och dess muskulatur samt av muskulatur i själva urinröret. Yentreve antas utöva sin effekt via de nerver som överför nervimpulser till muskulaturen runt själva urinröret, varigenom slutningstrycket ökar.

Yentreve är det första läkemedel som godkänts för behandling av ansträngningsinkontinens och är ett behandlingsalternativ för kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens, som är beredda att tolerera preparatets biverkningar.

Förstahandsalternativet vid behandling av ansträngningsinkontinens är bäckenbottenträning. Om denna inte gett resultat efter sex månaders behandling, bör man ta ställning till hur fortsatt behandling ska ske. Ett alternativ är då att använda Yentreve.

Yentreve innehåller den verksamma substansen duloxetine. Det är ett s.k. SNRI-preparat (Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor) som hämmar återupptag av serotonin och noradrenalin. Därmed ökar halten av dessa signalsubstanser, vilket medför att slutmuskeln i urinröret stimuleras. Denna mekanism hos kvinnor anses resultera i ökade sammandragningar i slutmuskeln, ett ökat slutningstryck i urinröret och färre läckage.

Enligt produktresumén är rekommenderad dos av Yentreve 40 mg två gånger dagligen. Dosen kan minskas till 20 mg två gånger dagligen vid besvärande biverkningar. Efter 2-4 veckors behandling bör ett återbesök planeras för att utvärdera nyttan och toleransen av behandlingen. Effekten av Yentreve har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Nyttan av behandlingen bör därför omprövas med regelbundna intervall.

Effekt

Effekten av Yentrev, med och utan samtidig bäckenbottenträning, har studerats hos patienter med ansträngningsinkontinens. Därvid mättes antalet inkontinensepisoder (IEF) och poäng sattes i ett frågeformulär om livskvalitet (I-QOL). Yentreve kombinerat med bäckenbottenträning resulterade i bättre effekt både på antalet inkontinensepisoder och I-QOL än en behandling med Yentreve och bäckenbottenträning var för sig.

Studierna visade en förbättring jämfört med placebo endast i den patientgrupp som hade 14 eller fler läckage per vecka, dvs. hos patienter med måttlig till svår ansträngningsinkontinens. Eftersom Yentreve inte visat sig ha haft någon klinisk fördel för kvinnor med lätt ansträngningsinkontinens uteslöts denna patientgrupp i den godkända indikationen.

Andelen patienter med kliniskt betydelsefull förbättring efter 12 veckor, definierat som minst 50 procents minskning av antalet läckage per vecka jämfört med utgångsvärdet, var med Yentreve 53 procent och med placebo 38 procent. Andelen patienter med kliniskt betydelsefull förbättring, definierat som förbättring med minst 30 procent av uppmätt I-QOL jämfört med utgångsvärdet, var med Yentreve 46 procent och med placebo 34,5 procent.

Andelen patienter som hade sju torra dagar per vecka, uppgick med Yentreve till 5,4 procent och med placebo till 2,9 procent. Av de patienter som behandlats med Yentreve uppnådde 27 procent minst fyra torra dagar per vecka. Av dem som fick placebo uppnådde 14,7 procent samma resultat.

Enligt uppgift från företaget har Yentreve inte haft effekt på patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), eftersom dessa har en intensiv och frekvent hosta.

Säkerhet

Värdering av patientsäkerheten i Läkemedelsverkets monografi över Yentreve baseras på de ovan beskrivna kliniska studierna, som höll på i 12 veckor, samt på ytterligare några öppna studier.

Enligt monografen är flertalet bieffekter milda till måttliga, men de vanligaste biverkningarna rapporterades som svåra hos 10–15 procent av patienterna. I många fall försvann symptomen efter cirka 30 dagar, men inte sällan kvarstod de allra vanligaste biverkningarna (muntorrhet, trötthet, sömnlöshet och förstoppning) under lång tid. Av patienter som rapporterade yrselkänsla, illamående, sömnlöshet och trötthet avbröt 12–22 procent behandlingen.

Totalt avbröt 20,6 procent av de patienter i de kliniska studierna som behandlades med Yentreve behandlingen på grund av biverkningar, jämfört med 3,9 procent av patienterna i placebogruppen. Trots att frekvensen av subjektiva biverkningar således var relativt hög, bedömer Läkemedelsverket att säkerheten för patienterna är god.

Hälsoekonomi

Företaget har bifogat en hälsoekonomisk analys till sin ansökan. I analysen modelleras kostnadseffektiviteten av att använda Yentreve i behandling av patienter med måttlig till svår ansträngningsinkontinens jämfört med bl.a. standardbehandling, inklusive bäckenbotten-träning. Modellens tidsperspektiv är 116 veckor. Med företagets värdering av nyttovisten blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 55 000 kronor. Med en mer försiktig skattning av nyttovinsten av behandlingen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Yentreve drygt 300 000 kronor.

Yttranden och överläggningar

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Yentreve inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Det saknas läkemedel mot ansträngningsinkontinens och det vore värdefullt med ett farmakologiskt tillägg i behandlingsarsenalen. Tyvärr är landstingens läkemedelsgrupp tveksam till om Yentreve svarar upp till de önskemål om behandling som framförts, bl.a. från SBU.

Det finns olika former av inkontinens och även blandformer. Det kommer att vara svårt att definiera patientgruppen för behandling med Yentreve samt avgränsa lättare former från medelssvåra och svåra där kostnadseffektivitet eventuellt kan skönjas. Med största sannolikhet kommer läkemedelsbehandling att påbörjas hos ett större antal patienter än de som dokumenterats ha nytta av denna, med sämre kostnadseffektivitet som följd.

Uppföljning av effekter kommer att bygga på skattningar. Möjligen kommer läkemedlets antidepressiva effekter med ökat välmående också att bidra till fortsatt läkemedelsintag trots terapivikt. Vidare kan utsättningsproblem förväntas som ytterligare försvårar avbrytande av behandlingen.

Läkemedlet ger ett minskat användande av blöjor under åtminstone 12 månader. En kvinna av fem får 50 procent minskning av inkontinensepisoder. Endast 5,4 procent får 100 procent behandlingssvar (jämfört med 2,8 procent för placebo) vilket är den behandlingseffekt som krävs för att patienten verkligen skall känna trygghet med sin

behandling. Utifrån redovisade data bedömer Landstingens läkemedelsförmånsgrupp att läkemedlets effekter är begränsade. Verklighetens användare kommer därtill med all sannolikhet inte att vara lika väl utvalda som patienter ingående i kliniska studier och därför erhålls ännu mindre effekter.

Biverkningarna liknar de man får vid användning av antidepressiva läkemedel.

Eftersom det är ett nytt läkemedel finns en viss oro för mer ovanliga biverkningar.

Gruppen ställer sig också frågan om läkemedlets biverkningar verkligen fångas upp i det sjukdomsspecifika livskvalitetsformuläret och således om detta är ett tillförlitligt instrument för att värdera den övergripande kostnadseffektiviteten.

Sammanfattningsvis är Yentreve ett nytt läkemedel till en prioriterad patientgrupp som hittills saknat farmakologisk behandling. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp är dock inte övertygade om att nyttan för patienter och samhälle överväger riskerna och kostnaderna.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

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.

De kliniska studierna som företaget åberopar visar att behandling med Yentreve har en måttlig effekt på antalet tillfällen med urinläckage. Den ger en viss förbättrad livskvalitet jämfört med placebo hos kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens. Få patienter blir dock helt symtomfria. Bäst effekt har Yentreve om det används i kombination med aktiv bäckenbottenträning.

Däremot visade studierna inga positiva effekter vid behandling av kvinnor med lätt ansträngningsinkontinens, definierat som färre än 14 urinläckage per vecka. Det är dessutom inte visat att läkemedlet har effekt för kvinnor med blandinkontinens eller träningsinkontinens. Läkemedlet är inte heller godkänt för användning vid sådana tillstånd.

Yentreve har inte heller visat sig ha effekt för patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), eftersom dessa patienter har en intensiv och frekvent hosta.

Preparatet ger också en del biverkningar, bl.a. illamående, muntorrhet, yrsel och trötthet. Hur dessa biverkningar accepteras under längre tids behandling går inte att värdera. Allvarliga biverkningar bedöms dock vara ovanliga enligt Läkemedelsverket.

Effekten av Yentreve har inte utvärderats för längre tids användning än tre månader i placebokontrollerade studier. Nyttan av behandlingen bör därför omprövas med regelbundna intervall. I produktresumén rekommenderas också att nyttan och toleransen av behandlingen utvärderas efter 2-4 veckors behandling, då också en eventuell dosjustering kan göras.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar att Yentreve är det första läkemedel som godkänts för behandling av ansträngningsinkontinens och att det utgör ett behandlingsalternativ för kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens.

Förstahandsalternativet vid behandling av ansträngningsinkontinens är bäckenbottenträning. Om sex månaders träning inte gett resultat, finns det anledning att ta ställning till andra behandlingsalternativ. Ett av dessa alternativ skulle då kunna vara Yentreve.

Företagets hälsoekonomiska modell vilar på vissa antaganden om nyttovinster av behandlingen. Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att det är tveksamt om företagets hälsoekonomiska modell på ett riktigt sätt hanterat nyttovinsten av behandlingen kontra nyttoförlusten av biverkningar. Vilken skattning som görs av nyttoförändringen efter olika behandlingar är viktigt för resultatet. Trots den osäkerhet som föreligger kring nyttoskattningarna, förefaller den förväntade kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår vara rimlig.

En sådan bedömning förutsätter att Yentreve används enligt godkänd indikation först då bäckenbottenträning pågått under sex månader men inte gett resultat samt att behandlingen kombineras med fortsatt bäckenbottenträning för att få den bästa effekten.

Vid en samlad bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att tillräckligt starka skäl talar för att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. med dessa begränsningar är uppfyllda för att Yentreve ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset.

Företaget bör åläggas att vid samtliga marknadsföringsåtgärder tydligt informera om dessa begränsningar.

Osäkerheterna i bl.a. de nyttoskattningar som använts i den hälsoekonomiska modellen gör att beslutet bör begränsas i tiden. Det är också osäkert hur läkemedlet kommer att användas i klinisk vardag. Läkemedelsförmånsnämnden bedömer att företaget vid en ny ansökan om subvention om två år bör ha tillgång till dokumentation som bättre belyser de hälsoekonomiska utfallet vid användning av Yentreve och användningen i svensk klinisk vardag. Beslutet om subvention bör därför gälla längst till och med den 31 december 2006.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läke-medelsförmånsnämnden. 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, ordförande, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin (skiljaktig), överläkare Rurik Löfmark, universitetslektor Anna-Karin Furhoff, överläkare Gunilla Melltorp (skiljaktig), professor Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann (skiljaktig) och f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson. Föredragande har varit Fredrika Vaz.

Axel Edling

Fredrika Vaz

Levin, Melltorp och Hoffman var skiljaktiga och anförde:

Inkontinens kan vara en socialt kraftigt handikappande sjukdom. Det är därför viktigt att nya effektiva behandlingsmetoder, inklusive läkemedel, blir tillgängliga för de drabbade. Läke-medelsverket har godkänt substansen duloxetin (Yentreve) som ”ett behandlingsalternativ till kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens, som är beredda att tolerera preparatets biverkningar”.

Vi reserverar oss mot Läke-medelsförmånsnämndens beslut att bevilja förmån för Yentreve då vi anser att läke-medelsföretaget inte visat att läke-medlet vid det aktuella priset är rimligt kostnadseffektivt vid korrekt användning. Vi menar att det är anmärkningsvärt att den av företaget genomförda hälsoekonomiska analysen inte i den grundläggande ansatsen har tagit hänsyn till livskvalitetsförluster till följd av vanliga biverkningar hos patienter som behandlas med Yentreve. Totalt avbröt i de kliniska studierna var 5:e av de som behandlades med Yentreve behandlingen på grund av biverkningar. Detta skall jämföras med var 25:e av de som fick placebo. Många av de som fortsatte behandlingen gjorde det med samtidiga biverkningar.

Den hälsoekonomiska modellanalysen bygger inte på mätning av livskvalitet i de kliniska prövningarna utan är en modell där livskvalitet i huvudsak baseras på antal inkontinensepisoder och en från andra sammanhang uppmätt livskvalitetsvinst av minskat antal inkontinensepisoder. Modellen mäter med andra ord i princip vinsterna med Yentreve

men inte samtidig livskvalitetsförlust hos samma patient till följd av biverkningar som illamående, muntorrhet, trötthet, sömlöshet, förstoppning m m. I modellen kan en patient aldrig få en försämrad livskvalitet till följd av behandling med Yentreve! En sådan patient åsätts i modellen oförändrad livskvalitet.

Till detta skall läggas risken för ovanliga men allvarliga biverkningar, inklusive risk för sjukhusinläggning eller graviditetskomplikation, och hur dessa kan påverka livskvaliteten hos de behandlade. Detta hanteras ej i den hälsoekonomiska analysen med motivering från företaget att det inte var någon statistiskt säkerställd skillnad i frekvens allvarliga biverkningar mellan de som behandlades med Yentreve (1,9 % fick en allvarlig biverkan) och de som fick placebo (1 %). De kliniska prövningarna är emellertid inte tillräckligt stora för att kunna finna en statistiskt säkerställd skillnad i frekvensen allvarliga biverkningar. Men detta är inte detsamma som att Yentreve inte skulle ha några allvarliga biverkningar. Därför borde en känslighetsanalys med avseende på allvarliga biverkningar genomförts.

Den hälsoekonomiska analysen bygger på erfarenheterna av effekterna av Yentreve över 12 veckor. Denna begränsade erfarenhet används för att göra antaganden kring effekterna av behandlingen över 116 veckor. Sammantaget anser vi att företagets hälsoekonomiska analys överskattar kostnadseffektiviteten för Yentreve samtidigt som modellens inneboende svagheter ger en stor osäkerhet i resultatet. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är således sannolikt betydligt högre än företagets antagande och till detta skall läggas att det vid denna icke livshotande sjukdom finns andra väl etablerade och effektiva kirurgiska metoder.