



SÖKANDE

PFIZER AB
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor från och med den 7 oktober 2006 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Exubera	Inhalationspulver, avdelad dos	1 mg	Endosblister 90 x 1 doser	027122	301,14	354,00
Exubera	Inhalationspulver, avdelad dos	3 mg	Endosblister 90 x 1 doser	027131	752,85	815,00

Begränsningar

Exubera ingår i läkemedelsförmånerna endast vid behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus som inte kunnat uppnå tillfredsställande blodsockerkontroll på grund av dokumenterade svårigheter med injektion av insulin. Detta gäller för behandling av:

- vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2, som först också ska ha provat tablettbehandling med en kombination av minst två diabetesläkemedel utan tillfredsställande effekt
- vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1, som tillägg till långtids- eller medellångtidsverkande insulin som ges under huden, för vilka de potentiella fördelarna med tillägg av inhalerbart insulin överväger eventuella risker.

Villkor

Pfizer AB ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt informera om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.

Exubera ingår i läkemedelsförmånerna längst till och med den 28 februari 2009.

ANSÖKAN

PFIZER AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)
Exubera	Inhalationspulver, avdelad dos	1 mg	Endosblister 90 x 1 doser	027122	301,14
Exubera	Inhalationspulver, avdelad dos	3 mg	Endosblister 90 x 1 doser	027131	752,85

Företaget har ansökt om subvention för vissa patientgrupper. Enligt företaget är det rimligt att användningen begränsas till de patienter som har största nytta av inhalerbart insulin. Företaget anser att en begränsning bör ha följande lydelse:

Exubera är endast subventionerat för diabetespatienter (typ 1 och typ 2) som inte uppnått tillfredsställande glykemisk kontroll med sin nuvarande insulinbehandling samt typ 2-patienter som är okontrollerade på minst två perorala antidiabetika och bör sättas in på insulin, men som bedöms olämpliga för injektionsbehandling.

UTREDNING I ÄRENDET

Exubera är godkänt för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2, som inte är tillräckligt kontrollerade med läkemedel mot diabetes i tablettform och som behöver insulin. Exubera är också godkänt för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1, som tillägg till långtids- eller medellångtidsverkande insulin som ges under huden (subkutant), för vilka de potentiella fördelarna med tillägg av inhalerbart insulin överväger eventuella risker.

Exubera innehåller snabbverkande humaninsulin som tillförs via inhalator. Det är det första godkända insulinet som kan tillföras på annat sätt än genom injektion.

Ett inhalationspulver med 1 mg ger ungefär samma insulindos som 3 E av subkutant injicerat snabbverkande insulin. Ett inhalationspulver med 3 mg ger ungefär samma insulindos som 8 E subkutant injicerat snabbverkande insulin.

Exubera har prövats på patienter med diabetes typ 1 eller typ 2. I undersökningarna mättes nivån av glykosylerat hemoglobin (HbA1c) i blodet, vilken ger en indikation på hur väl blodsockernivån regleras. Vid diabetes typ 1 jämfördes Exubera med subkutant injicerat insulin. Vid diabetes typ 2 jämfördes Exubera med såväl subkutant injicerat insulin som med tabletter mot diabetes.

Vid studierna av diabetes typ 1 och typ 2 gav Exubera överlag liknande blodsockerreglering som snabbverkande subkutant humaninsulin.

Säkerhetsvärderingen av Exubera baseras på patienter som behandlats under 3-36 månader. En liten men signifikant sänkning av lungfunktionen observerades under de tre till sex första månaderna under behandling med Exubera. Försämringen gick tillbaka hos de flesta patienter som avslutade behandlingen efter två år. Det oklart hur användning av Exubera påverkar lungorna eller hur lungsjukdomen påverkar upptaget av insulin från lungorna om patienten redan har en lungsjukdom. Enligt produktesumén ska därför alla patienter genomgå lungfunktionsundersökning innan behandling med Exubera påbörjas, samt inom det första behandlingsåret och därefter en gång per år.

Behandling med Exubera medförde högre halter av insulinantikroppar (kroppens "motreaktion" på behandlingen) än vid injektionsbehandling. Det har inte påvisats några säkra samband mellan mängden antikroppar och blodsockerkontroll, risk för farligt lågt blodsocker eller lungfunktionspåverkan.

Insulin påverkar celltillväxt. Företaget har därför åtagit sig att genomföra en studie för att utesluta att risken för lungtumörer ökar vid användning av Exubera. Med nuvarande kunskap bedöms dock risken för sådana effekter som liten.

Kostnaden för en månads behandling med Exubera uppgår till cirka 1 000 kronor (inräknat kostnaden för inhalationsutrustningen) mer än en månads behandling med injicerat insulin. Till detta kommer en kostnad för att regelbundet undersöka lungfunktionen hos patienten.

Företaget hävdar att behandling med Exubera leder till färre diabetesrelaterade komplikationer i framtiden. Dessa beräknas av företaget motsvara i genomsnitt över en miljon kronor för typ 1-patienter och ca 150 000 kronor för typ 2-patienter, beräknat över 20 år. Hur stor minskningen av dessa kostnader kommer att bli är mycket osäkert.

Kliniska studier av Exubera har visat att en majoritet av de patienter som ingick i studierna föredrar inhalerbart insulin framför injicerat, och i praktiken kommer enbart de patienter som föredrar inhalerbart insulin att använda detta. Det finns ingen större osäkerhet i den bedömningen. Storleken på nyttovinsten av att använda Exubera i praktiken är däremot mycket osäker. Företaget har skattat nyttovinsten både med hjälp av en betalningsviljestudie och med hjälp av livskvalitetsvikter.

Företaget har i en omfattande hälsoekonomisk modell vägt samman kostnader och effekter. I modellen har man valt att inte ha ett samhällsekonomiskt perspektiv, utan enbart inkluderat direkta medicinska kostnader. Ett samhällsekonomiskt perspektiv hade med stor sannolikhet inte påverkat vårt beslut eftersom det troligtvis gjort att kostnaden per effekt hade framstått som lägre.

Resultaten av beräkningar med modellen visade en mycket låg kostnad för den medicinska effekten hos dåligt kontrollerade typ 1-patienter. För dåligt kontrollerade typ 2-patienter varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mycket, från låg till hög, beroende på vilken alternativ behandling som används som jämförelse. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår

för båda patientgrupper sträcker sig från kostnadsbesparande upp till cirka 600 000 kronor. Osäkerheten i dessa beräkningar är dock betydande.

Företaget har påbörjat en studie med syfte att studera huruvida tillgång till inhalerbart insulin, Exubera, påverkar blodsockerkontrollen (mätt som HbA_{1c}) hos patienter med typ 2-diabetes. [...]

Läkemedelsverket har värderat Exubera i en produktmonografi. Sammanfattningsvis anger verket i denna monografi:

Den blodsockersänkande effekten förefaller vara jämförbar med subkutan insulin. Inhalationsbehandling medger inte finjustering av insulin dosen i samma utsträckning som vid subkutan tillförsel. Säkerhetsaspekterna vid långtidsbehandling avseende lungfunktionsnedsättning och den ökade förekomsten av insulinantikroppar är inte fullständigt klarlagda. För enskilda patienter kan dock Exubera utgöra ett alternativ till subkutan givet måltidsinsulin. Restriktiv förskrivning av Exubera förordas tills mer erfarenhet av denna behandlingsform vunnits.

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

Landstingets läkemedelsförmånsgrupp välkomnar terapeutisk utveckling och Exubera kan visa sig medföra ökad patientnytta för en grupp patienter med rädsla för att ta injektioner. Om Exubera leder till att blodsockerkontrollen förbättras över lång period kan det betecknas som ett medicinskt framsteg. Det finns behov av flera kliniska studier för att visa detta och fastställa Exuberas plats i terapin. Säkerhetsaspekterna gällande lungfunktionen och insulinantikroppar behöver följas upp under långtidsanvändning för att minska osäkerheten i behandlingsarbetet och i den hälsoekonomiska utvärderingen.

Eftersom den kliniska nyttan i form av sänkta blodsockernivåer och senareläggning av diabeteskomplikationer inte är visad anser vi att Exubera bör förbehållas begränsad förskrivning av diabetesspecialister. En uppföljande hälsoekonomisk bedömning bör göras av företaget när underlag för detta är framtaget.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar 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.

Exubera är det första godkända insulinet som kan tillföras på annat sätt än genom injektion. Behandling med Exubera är emellertid betydligt dyrare än behandling med övriga snabbverkande subkutana insuliner och insulinanaloger. Den blodsockersänkande effekten förefaller vara jämförbar med subkutan insulin. Exuberas högre kostnad uppvägs således inte av en bättre effekt. En nackdel är också att behandling med Exubera inte medger finjustering av insulindosen i samma utsträckning som vid subkutan tillförsel.

Exuberas samhällsekonomiska lönsamhet är beroende av att komplikationerna vid diabetes antas minska till följd av en tidigare insättning eller intensifiering av insulinbehandling, samt att det uppkommer en direkt nyttovinster genom att slippa injicera måltidsinsulin. I den hälsoekonomiska analysen tas inte hänsyn till att de sämre möjligheterna att finjustera insulindosen hos Exubera kan försämra möjligheten att uppnå god kontroll av patientens diabetes. Den direkta nyttovinster av att slippa vissa injektioner är den viktigaste komponenten och den måste vara betydande för att behandlingen med Exubera ska bli kostnadseffektiv. I den hälsoekonomiska modellen har den antagits vara av samma storleksordning som vissa allvarliga diabeteskomplikationer (tex att förlora synen på ett öga). Men detta förefaller osannolikt för genomsnittspatienten, även om det kan stämma för vissa patienter. Problemet är att i praktiken kunna identifiera de patienter som har tillräckligt stor nytta av behandlingen.

De patienter som har den största nyttan av behandlingen kan förväntas vara sådana diabetespatienter som har betydande svårigheter att injicera insulin och därför inte uppnår tillfredsställande blodsockerkontroll. Detta innebär att Exubera bör ingå i läkemedelsförmånerna endast vid behandling av vuxna patienter som på grund av dokumenterade svårigheter med injektion av insulin inte kunnat uppnå tillfredsställande blodsockerkontroll. Vid diabetes typ 2 ska dessutom tablettbehandling med en kombination av minst två diabetesläkemedel ha prövats utan tillfredsställande effekt.

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 Exubera ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset.

För att bidra till att begränsningarna får ett genomslag vid förskrivningen av läkemedlet ska företaget åläggas att tydligt informera om dessa begränsningar i samtliga marknadsföringsåtgärder och annan information om läkemedlet.

Läkemedelsförmånsnämnden har konstaterat att det råder osäkerhet kring bl.a. de nyttoökningar som använts i den hälsoekonomiska modellen. Den direkta nyttovinster av att slippa vissa injektioner måste vara betydande för att behandlingen med Exubera ska vara

kostnadseffektiv. Detta bör företaget kunna belysa genom ett underlag som redovisar patienternas, läkarnas och diabetessköterskornas syn på hur mycket nytta inhalerbart insulin tillför patienterna.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår varierar mycket för typ 2-patienter som inte uppnår tillfredsställande blodsockerkontroll. Läkemedelsförmånsnämnden anser att resultaten från den studie som har påbörjats med syfte att studera huruvida tillgång till Exubera påverkar blodsockerkontrollen (mätt som HbA_{1c}) hos patienter med typ 2-diabetes bör kunna klargöra detta. Det är också osäkert hur läkemedlet kommer att användas i klinisk vardag.

Sammantaget innebär dessa osäkerheter att subventionen av Exubera bör tidsbegränsas att gälla längst till och med 28 februari 2009. Då bör företaget ha tillgång till dokumentation som bättre belyser det hälsoekonomiska utfallet vid användning av Exubera i svensk klinisk vardag enligt vad som angivits i detta beslut. För att ett nytt beslut om subvention ska kunna fattas senast den 28 februari 2009 måste företaget skicka in sin ansökan senast 180 dagar före detta datum. Om något nytt beslut om subvention inte fattats senast den 28 februari 2009 är läkemedlet inte längre subventionerat.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar att förskrivningen av Exubera bör förbehållas diabetesspecialister. Nämnden konstaterar att de patienter som kommer ifråga för behandling med Exubera är i princip patienter som har svårigheter att få tillfredsställande resultat med sedvanliga behandlingsmetoder. Behandling med Exubera förutsätter också särskilda kunskaper om behandling av diabetespatienter och om detta medel. Nämnden förutsätter att de patienter som kommer ifråga för Exubera behandlas av läkare med stor erfarenhet av diabetespatienter och att endast dessa läkare kommer att förskriva läkemedlet.

För att tillföra läkemedlet behövs en särskilt utformad inhalator som också tillhandahålls av företaget. Läkemedelsförmånsnämnden har denna dag även fattat beslut om denna inhalator. De begränsningar och villkor som gäller läkemedlet gäller i tillämpliga delar även för att patienten ska ha rätt till befrielse från kostnaden för inhalatorn.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. 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, professor Olof Edhag, fil.dr Ulf Persson, docent Lars-Åke Levin, professor Sten Landahl, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Fredrika Rydén

2006-10-06

655/2006

Axel Edling

Fredrika Rydén