

Underlag för beslut - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Translarna (ataluren)

## **Utvärderad indikation**

Translarna är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofinenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre. Effekten har inte påvisats hos icke-rörliga patienter.

Närvaron av en nonsensmutation i dystrofinenen ska fastställas genom genetisk testning.

## Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Translarna
Aktiv substans	Ataluren
ATC-kod	M09AX03
Beredningsform	Granulat för oral suspension
Företag	PTC Therapeutics
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2019-06-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av Duchennes muskeldystrofi orsakat av en nonsensmutation i dystrofingenen
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling
Antal patienter i Sverige	13 patienter inom indikationen och totalt 24 med mutationen, [-----] behandlas med Translarna idag
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor i AIP
Terapiområdets omsättning per år – ataluren 2018	[-----]

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Translarna	125 mg	30 dospåsar	28 869	29 492,63
Translarna	250 mg	30 dospåsar	57 738	58 784,25
Translarna	1000 mg	30 dospåsar	230 952	231 998,20

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Susanne Johansson (medicinsk utredare), Katarina Gerefalk (hälsoekonom), Sara Dalin (analytiker) och Lisa Norberg och Annica Willner (jurister)

Diarienummer: 3046/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s sammanfattning

---

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

### ***Begränsningstext***

Subventioneras endast för patienter med Duchennes muskeldystrofi med bibehållen gångförmåga.

### ***Villkorstext***

Företaget ska senast den sista december 2021 inkomma med följande:

- Resultat från studie O41 som utförs på begäran av EMA
- Resultat från den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE
- Uppgifter som visar att begränsningen följs, dvs. information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga

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

- Duchennes muskeldystrofi karaktäriseras av tilltagande muskelsvaghet och tidig förlust av gångförmågan. Patienterna får med tiden behov av rullstol och ventilationsassistens och sjukdomen leder till för tidig död.
- Translarna (ataluren) är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre. Effekten har inte påvisats hos icke-rörliga patienter.
- Svårighetsgraden för sjukdomen Duchennes muskeldystrofi bedömer TLV är mycket hög eftersom patienterna drabbas av allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död.
- Sjukdomen beror på mutation som leder till brist på proteinet dystrofin som stabiliserar muskelceller. Translarna tros möjliggöra produktion av ett funktionellt dystrofin.
- Det saknas idag behandlingsalternativ för den aktuella patientgruppen och jämförelsealternativet är därför ingen tilläggsbehandling utöver bästa tillgängliga vård.
- Translarna har utvärderats i två placebokontrollerade kliniska studier på 48 veckor vardera. Det primära effektmåttet har varit längden patienten kan gå på sex minuter. Studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat men positiva trender för både det primära och de sekundära effektmåtten tyder på att läkemedlet sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter. Biverkningsprofilen är mild.
- Företaget har till detta ärende kommit in med en ny observationsstudie med registerdata som ger ett visst ökat stöd för de resultat som sågs i de kliniska studierna vad gäller förlust av gångförmåga och försämring i olika funktionstester.
- Ansökt pris (AUP) för Translarna som används i den hälsoekonomiska modellen är 983 kronor för en 125 mg dospåse. Dagskostnaden för behandling varierar beroende på vikt. I modellen väger patienterna mellan 26 och 52 kg vilket resulterar i en dagskostnad mellan 7 900 kronor och 15 700 kronor.
- Osäkerheterna i resultaten är mycket höga och är främst kopplade till när patienterna förlorar gångförmågan, vilket i modellen påverkar både kostnader och vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Hur detta påverkar resultaten i modellen visas i känslighetsanalyser.

- Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att företaget och regionerna enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Translarna minskar. Sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Translarna bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 1,45 miljoner kronor för behandling med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård.
- TLV bedömer att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Translarna än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta eftersom det saknas andra behandlingsalternativ för Duchennes muskeldystrofi och för att antalet patienter aktuella för behandling med Translarna är mycket få.
- TLV har endast utvärderat behandling av patienter med gångförmåga. Subventionen för Translarna ska därför begränsas till patienter med bibehållen gångförmåga i likhet med indikationen.
- Det föreligger stora osäkerheter gällande den kliniska effekten. Därför bör subventionsbeslutet förenas med ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den sista december 2021 ska redovisa resultat från studie 041 som utförs på begäran av EMA. Dessutom ska företaget redovisa resultat från den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE. Företaget ska även inkomma med uppgifter som visar att begränsningen följts, dvs. information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga.
- TLV bedömer att kostnaden för användning av Translarna är rimlig och att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas med ovanstående angivna begränsningar och villkor.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Duchennes muskeldystrofi .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
3.1	Effektmått .....	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	24
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>28</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	28
4.2	TLV:s grundscenario .....	29
4.3	Budgetpåverkan.....	34
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	34
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>35</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	35
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	36
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>37</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	37
6.2	Författningstext m.m. ....	37
<b>7</b>	<b>Synpunkter från externa parter.....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>44</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>45</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	45
	Bilaga 2 - Frågor och svar från TLV:s experter gällande Translarna .....	46

# 1 Bakgrund

---

En ansökan om subvention för Translarna kom in år 2015 (dnr 3020/2015). Företaget återkallade sin ansökan då TLV kommunicerade att förslag till beslut skulle bli avslag på grund av en för hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). En ny ansökan kom in år 2017 (dnr 2922/2017). Trepartsöverläggningar ägde rum, men regionerna valde att tacka nej till företags erbjudande. Förslaget till beslut var då avslag och ansökan återkallades.

Det som är nytt i denna ansökan jämfört med dnr 2922/2017 är att indikationen har utökats till att gälla från 2 års ålder istället för från 5 års ålder (studie o30). Till nuvarande ansökan har företaget också kommit in med data från en observationsstudie med registerdata (studie o250, STRIDE). Företaget har gjort vissa nya antaganden i den hälsoekonomiska modellen och TLV:s grundscenario har uppdaterats. Företaget har tillfört allt material från dnr 2922/2017 till dnr 3046/2018.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Duchennes muskeldystrofi

Nedanstående information är till stora delar taget från Socialstyrelsens databas om sällsynta diagnoser [1].

Duchennes muskeldystrofi (DMD) orsakas av mutationer som leder till brist på eller nedsatt funktion av proteinet dystrofin, vars funktion är att stabilisera muskelceller. Genen för dystrofin finns på X-kromosomen, vilket gör att nästan bara pojkar drabbas av sjukdomen.

Sjukdomen medför en fortskridande muskelsvaghet. Pojkar med DMD lär sig ofta gå något senare än normalt (i genomsnitt cirka fem månader senare). I treårsåldern har symtomen ofta blivit mer tydliga och pojkarna har en vaggande gång och svårt att springa, hoppa och resa sig upp från golvet. Utöver muskelsvagheten kan pojkarna få muskelkramper och känna sig stela. Hur snabbt muskelsvagheten tilltar varierar mellan olika personer. Ofta upplevs den komma i etapper. Samtidigt tilltar stelheten i muskulaturen, speciellt i vaderna. Svårigheter att böja orontligt i fotleden kan göra att pojkar med sjukdomen går på tå och har svårt att gå, framförallt uppför trappor.

Sjukdomen kan även ge symtom från mag-tarmkanalen, svårigheter att svälja, halsbränna, kräkningar och dålig andedräkt. Förstoppning är det vanligaste symtomet, som oftast visar sig först i samband med att pojkarna börjar använda rullstol för förflyttningar.

Hos 80 procent påverkar sjukdomen hjärtat men ibland utan att det ger några symtom. Det vanligaste symtomet är att hjärtrytmen är snabbare än normalt, och ibland oregelbunden. Den vanligaste allvarliga hjärtkomplikationen som förekommer är kardiomyopati. Det innebär att hjärtat har försämrad kraft som leder till nedsatt förmåga att pumpa blodet, vilket i sin tur kan leda till hjärtsvikt i allvarliga fall. Kardiomyopati finns hos fler än 50 procent av pojkarna som är äldre än tolv år. Det kan ge symtom i form av försämrat allmäntillstånd, andfåddhet, trötthet eller svullnader orsakade av vätskeansamling i till exempel fötterna.

Pojkar med DMD har ofta en nedsatt inlärningsförmåga. Det gäller framför allt den språkliga förmågan. Utvecklingsstörning kan förekomma. Många får också symtom i form av beteendevikelser (inom autismspektrat, ADHD-liknande beteende och tvångsmässighet) eller nedstämdhet som ibland utvecklas till depression.

När muskelsvagheten blivit mer uttalad behöver pojkarna använda rullstol för förflyttningar. Tidpunkten för detta varierar, men för flertalet är det i 10- till 12-årsåldern, ofta senare om

kortisonmedicinering påbörjats i tidig ålder. Samtidigt kan de behöva hjälp att flytta sig från till exempel säng till stol, att vända sig i sängen på natten och med dagliga aktiviteter som att tvätta och klä sig.

Sned rygg (skolios) kan utvecklas på relativt kort tid efter att pojkarna fått behov av rullstol, men det är inte alla som får skolios, speciellt om kortisonbehandling påbörjats tidigt. Skolios är en allvarlig komplikation som kan försvåra sittandet och försämra andningsfunktionen. Utvecklingen av skolios kan i viss mån förlångsammas med hjälp av ryggkorsett och genom att pojkarna fortsätter att gå så länge som möjligt. Kortisonbehandling har visat sig påtagligt minska risken för att utveckla skolios.

Eftersom sjukdomen också påverkar andningsmusklerna försämras lungfunktionen. Lunginflammationer, andningssvikt och hjärtsvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid Duchennes muskeldystrofi. I äldre litteratur angavs medelöverlevnaden till cirka 18 år. Vad den är nu vet man inte, men den ökar successivt och allt fler män med sjukdomen är nu över 40 år. TLV:s experter uppskattar att medellivslängden är cirka 30 till 35 år idag. Andningshjälpmedel är den viktigaste förklaringen till en förbättrad prognos. Sannolikt har även skoliosoperationer och tidig och mer intensiv behandling av luftvägsinfektioner betydelse. Det är ännu för tidigt att slå fast om den ökade användningen av kortison kommer att förbättra den långsiktiga prognosen.

Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen Duchennes muskeldystrofi. Det totala antalet personer med sjukdomen är okänt, men förekomsten beräknas till cirka 3 per 100 000 invånare (6 per 100 000 manliga invånare). Den punktmutation som Translarna är indikerad för (nonsensmutation, nmDMD) drabbar 13 procent av patienterna.

I Sverige finns enligt företaget 24 patienter med en bekräftad nmDMD mutation. Totalt 13 patienter med nmDMD är inom indikationen för Translarna.

## **2.2 Läkemedlet**

Translarna innehåller den aktiva substansen ataluren. Translarna fick status som sär-läkemedel i EU 2005, och godkändes via den centrala proceduren 31 juli 2014 [2]. Translarna fick ett villkorat godkännande för försäljning i EU 2014, vilket innebar ett krav på mer effekt- och säkerhetsdata från den vid godkännandet pågående fas tre studien av Translarna hos patienter med nmDMD (studie 020). Studien avslutades under hösten 2015, och EMA utvärderade studien och kom med ett nytt beslut 23 november 2016 [3]. Detta beslut innebar ett nytt villkorat godkännande med krav på en ny klinisk placebokontrollerad studie på 18 månader och därefter 18 månaders oblandad behandling. Studien ska rapporteras till EMA senast i september 2021.

I augusti 2018 utökades indikationen till att gälla från 2 års ålder istället för från 5 års ålder baserat på en säkerhetsstudie på barn från 2 års ålder till yngre än 5 år (studie 030).

### **2.2.1 Indikation**

Translarna är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre. Effekten har inte påvisats hos icke-rörliga patienter.

Närvaron av en nonsensmutation i dystrofingenen ska fastställas genom genetisk testning.

### **2.2.2 Verkningsmekanism**

Duchennes muskeldystrofi orsakas av en mutation i genen som kodar för proteinet dystrofin, vilket leder till avsaknad av funktionellt dystrofin i muskelceller. Hos 13 procent av patienterna är mutationen en s.k. nonsensmutation som leder till ett prematurt stoppkodon, vilket gör att

translationen (omvandlingen av mRNA till protein) i ribosomerna avbryts innan ett funktionellt protein har bildats. Translarna möjliggör ribosomal translation av dystrofin-mRNA som innehåller ett prematurt stoppkodon, vilket resulterar i produktion av ett funktionellt fullängdsprotein (dystrofin).

### 2.2.3 Dosering/administrering

Administreringsformen är ett granulat för oral suspension och Translarna administreras oralt tre gånger per dag. Den första dosen ska tas på morgonen, den andra mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Rekommenderad daglig dos är 40 mg/kg kroppsvikt, uppdelat på 10 mg/kg på morgon respektive mitt på dagen och 20 mg/kg på kvällen.

Translarna finns i form av tre olika dospåsar på 125 mg, 250 mg och 1000 mg. Tabellen nedan visar vilken styrka på dospåsarna som ska användas beroende på kroppsvikt.

Tabell 1 Doseringstabell

Viktintervall (kg)		Antal dospåsar								
		Morgon			Lunch			Kväll		
		125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1000 mg dospåsar
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den enda tillgängliga läkemedelsbehandlingen vid DMD är idag kortikosteroider. Långtidsuppföljningar har visat på positiva effekter i form av att tiden med gångförmåga förlängs med upp till tre år, eventuellt mer, att skoliosutvecklingen minskar, att andningsfunktionen behålls och att det eventuellt också ger ett skydd mot att utveckla kardiomyopati [1]. Alla patienter kan



dock inte behandlas med kortikosteroider pga. biverkningar. Translarna är dock inget alternativ till kortikosteroider, utan används som monoterapi (för patienter som inte tolererar kortikosteroider) eller som tillägg till kortikosteroider.

Utöver kortikosteroidbehandling behandlas patienter med DMD med en rad interventioner [1]. Bästa tillgängliga vård innefattar sjukgymnastik och andra rehabiliteringsinsatser, tekniska hjälpmedel (t.ex. ryggkorsett, stödförband), lågintensiv fysisk aktivitet, kirurgi (förlängning av hälsena, operation vid skolios), farmakologisk behandling av mag-tarmproblem samt hjärt-kärlsjukdom, vaccinering mot lunginfektioner (kikhosta, pneumokocker, influensa), specialpedagogik, psykologiskt stöd och personlig assistans. Vissa biverkningar av kortikosteroidbehandlingen kan också kräva behandling. Till exempel kan risken för frakturer i ryggkotor öka vid behandling med kortikosteroider, vilket kan kräva behandling med bisfosfonater.

I september 2017 rekommenderade NT-rådet regionerna att avstå från nyinsättning av Translarna till dess att en hälsoekonomisk värdering från TLV finns tillgänglig [4]. Vidare rekommenderades att patienter som ingått i de kliniska studier som avslutades under hösten 2016 kan få fortsatt behandling inom godkänd indikation under noggrann uppföljning. Behandling ska sättas ut då patienten har förlorat all gångförmåga på grund av sjukdomstillståndet och inte har förmåga att stå utan stöd. Enligt företaget behandlas idag [-----] patienter med Translarna bekostat av regionerna [-----]. Totalt 13 patienter med nmDMD är inom indikationen för Translarna och för [-----] av dessa bekostas inte behandling av regionerna.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har angett bästa tillgängliga vård som jämförelsealternativ och detta innefattar behandling med kortikosteroider och annan stödjande symptomatisk behandling.

**TLV:s bedömning:** Translarna är inte avsett för att ersätta någon befintlig terapi utan används som tillägg till bästa tillgängliga vård, inklusive kortikosteroidbehandling för de patienter som tolererar detta.

TLV bedömer därför i likhet med företaget att ingen tilläggsbehandling utöver bästa tillgängliga vård är det mest relevanta jämförelsealternativet. Eftersom det saknas annan behandling för de patienter som skulle kunna behandlas med Translarna är behovet av behandlingsalternativ för dess patienter stort.

### 2.3.3 Svårighetsgrad

**TLV:s bedömning:** Duchennes muskeldystrofi medför allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död. Sjukdomen är obotlig, kronisk och progredierande.

TLV bedömer att Duchennes muskeldystrofi är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad och med ett mycket stort behov av nya behandlingsalternativ.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Translarna har utvärderats i en proof-of-conceptstudie där uttrycket av dystrofin mättes i muskelbiopsier hos pojkar med nmDMD före och efter behandling (studie 004) samt två randomiserade placebokontrollerade studier där effekten på gångförmåga mättes efter 48 veckors behandling (studie 007 och 020).

Tabell 2 Sammanfattning av aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
<b>004 (Fas 2a) (NCT00264888) [5]</b>	Oblindad studie på 4 veckor	3 olika doser av ataluren (Translarna)	38 pojkar med verifierad nmDMD med eller utan gångförmåga	Uttryck av dystrofin i muskelbiopsier före och efter behandling
<b>007 (Fas 2b) (NCT00592553) [6]</b>	Randomiserad placebokontrollerad studie på 48 veckor	2 olika doser av ataluren (40 resp. 80 mg/kg per dag) jämfördes med placebo	174 pojkar med verifierad nmDMD med gångförmåga  Placebo n=57, ataluren 40 mg/kg n=57, ataluren 80 mg/kg n=60	Förändring i gångförmåga efter 48 veckor, mätt med 6-minute walk test (6MWD).
<b>020 (Fas 3) (NCT01826487) [7]</b>	Randomiserad placebokontrollerad studie på 48 veckor	Ataluren 40 mg/kg per dag jämfördes med placebo	228 pojkar 7-16 år, steroidanvändning minst 6 månader, 6MWD mellan 150 m och 80% av förväntat värde baserat på ålder och längd.  Placebo n=114, ataluren 40 mg/kg n=114	Förändring i gångförmåga efter 48 veckor, mätt med 6-minute walk test (6MWD).
<b>030 (Fas 2) [8, 9]</b>	Oblindad studie på 52 veckor	Ataluren 40 mg/kg per dag	14 pojkar 2-4 år	Farmakokinetik och säkerhet jämfört med äldre patienter. Förändringar i funktionstester på tid

#### Studie 004 [5]

Enligt den föreslagna verkningsmekanismen ska behandling med Translarna hos patienter med nmDMD resultera i ökade nivåer dystrofin i muskelbiopsier. Studie 004 var en fyra veckor lång fas IIa-studie. Uttryck av dystrofin i muskel var det primära effektmåttet. Studien utvärderade olika doser av Translarna men saknade placebokontroll. Muskelprover analyserades kvalitativt före och efter behandling av utvärderare som var blindade för tidpunkt (före respektive efter behandling) och dos. Även en kvantitativ analys gjordes med en metod som togs fram för den aktuella studien.

Den kvalitativa analysen visade att en ökning av dystrofinuttrycket förekom hos ca 8 av 20 (40 %) av patienterna som erhöll dosen 40 mg/kg. Enligt den kvantitativa analysen förekom en ökning hos 11 av 20 (55 %) av patienterna som erhöll denna dos. Den genomsnittliga förändringen i dystrofinuttrycket i gruppen var en ökning på 8,4 procent. De kvalitativa och kvantitativa resultaten gick dock endast i samma riktning i 11 av 20 fall.

### **Studie 007 [6]**

Studie 007 var en fas 2b-studie som inkluderade pojkar över fem års ålder med verifierad nmDMD med svårigheter att gå men som kunde gå minst 75 meter på sex minuter (six minute walking distance test (6MWD)) vid studiestart. Patienterna randomiserades till behandling med placebo eller ataluren (Translarna) 40 respektive 80 mg/kg per dag under 48 veckor. Randomiseringen var stratifierad utifrån ålder (under eller över 9 år), behandling med glukokortikoider (ja eller nej) samt gångfunktion vid studiens start (6MWD  $\geq$  350 m respektive  $<$ 350 m). Det primära effektmåttet var förändring i längd patienten kunde gå på sex minuter efter 48 veckors behandling med ataluren jämfört med placebo. Studiens hypotes var att behandling med ataluren skulle resultera i en långsammare försämring i 6MWD efter 48 veckor jämfört med placebo. Effektskillnaden skulle enligt hypotesen vara minst 30 meter, vilket företaget utifrån andra studier av neuromuskulära sjukdomar bedömde vara en kliniskt relevant skillnad. Detta har senare visats vara en kliniskt relevant skillnad även för patienter med DMD [10].

Försämringen i 6MWD var 44,1 meter i placebogruppen och 12,8 meter i gruppen som fick ataluren 40 mg/kg per dag (den godkända doseringen). Effektskillnaden var 31,3 meter, med ett p-värde på 0,056 efter korrigering för multipla jämförelser. Denna analys är den mest relevanta baserad på det korrigerade ITT-datasetet, där baslinjevärdena för två patienter (en i placebogruppen och en i gruppen som fick ataluren 80 mg/kg per dag) har ersatts med screeningvärdena eftersom deras baslinjevärden för 6MWD bedömdes som ogiltiga beroende på benskador före mätningen. Effektskillnaden mellan placebogruppen och gruppen som behandlades med den högre dosen av ataluren, 80 mg/kg per dag, var obefintlig (minskning med 44,8 meter i gruppen som fick ataluren 80 mg/kg per dag och 44,1 meter i placebogruppen).

#### *Subgruppsanalys*

Patienter med baslinjevärde 6MWD  $<$ 350 meter löper högre risk att försämrans. Därför gjordes en förspecificerad subgruppsanalys för denna grupp (n=47). Där var skillnaden mellan grupperna som behandlades med ataluren 40 mg/kg per dag och placebo efter 48 veckor, 68,2 meter (p=0,0053, ej korrigerat för multipla jämförelser).

En subgruppsanalys *post hoc* gjordes även för patienter som med stor sannolikhet är i en fas av försämring, mellan sju och 16 års ålder och med  $\leq$ 80 procent av förväntad 6MWD utifrån patientens ålder och längd. För att minska heterogeniteten inkluderade denna analys bara patienter som behandlades med kortikosteroider och hade baslinjevärden för 6MWD på minst 150 meter. För "försämringsgruppen" (n=63) var skillnaden mellan patienterna som fick ataluren 40 mg/kg per dag och placebo 49,9 meter i 6MWD (P=0,0096, ej korrigerat för multipla jämförelser).

#### *Sekundära effektmått*

De sekundära utfall som mättes i studien var olika funktionstest (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid att springa/gå 10 meter, muskelstyrkemätning, förekomst av fall m.m.), livskvalitet (PedsQL) och förändring av uttrycket av dystrofin i muskelvävnad. De funktionstest som utgjorde sekundära utfallsmått talade till fördel för ataluren 40 mg/kg per dag jämfört med placebo, medan skillnaden mellan ataluren 80 mg/kg per dag och placebo var mindre. För de funktionstest som gjordes på tid anses en skillnad på 1,5 sekunder vara av klinisk relevans [11]. En skillnad på mer än 1,5 sekunder i förändring från behandlingsstart till efter 48 veckors behandling mellan behandlingsarmarna, där placebogruppen försämrades mer än gruppen behandlad med ataluren 40 mg/kg

per dag, kunde ses för tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa. En positiv trend noterades också för ataluren 40 mg/kg per dag jämfört med placebo avseende livskvalitet. Några statistiska signifikanstest gjordes inte för dessa utfallsmått. En reduktion i antalet fallolyckor rapporterades också för ataluren 40 mg/kg per dag jämfört med placebo (relativ risk ratio 0,38, 95% KI 0,16 – 0,94).

### **Studie 020 [7]**

Studie 020 var en fas 3 studie som inkluderade totalt 228 patienter som antingen fick placebo eller ataluren 40 mg/kg per dag i 48 veckor. Syftet med studie 020 var att verifiera resultaten från fas 2b-studien och urvalskriterierna för studie 020 sattes därför snävare för att minska den variabilitet som låg till grund för osäkerheten i studie 007. Studien inkluderade pojkar mellan sju och 16 års ålder med verifierad nmDMD med svårigheter att gå men som kunde gå minst 150 meter på sex minuter och maximalt 80 procent av den förväntade 6MWD utifrån ålder och längd vid studiestart. Endast patienter som behandlats med glukokortikoider i minst sex månader inkluderades. Denna grupp patienter motsvarar de kriterier som användes för att specificera "försämringsgruppen" i studie 007. Randomiseringen stratifierades utifrån ålder (under eller över 9 år), tid på behandling med glukokortikoider (mer eller mindre än 12 månader) samt gångfunktion vid studiens start (6MWD  $\geq$  350 m respektive  $<$ 350 m).

För det primära effektmåttet, 6MWD, användes medelvärdet av två baslinjemätningar i analysen. Även 6MWD värdena efter 48 veckor i analysen baserades på medelvärdet av två mätningar. Placebogruppen försämrades med 15,4 m mer än gruppen som fick ataluren 40 mg/kg per dag i 6MWD efter 48 veckors behandling ( $p=0,21$ ).

#### *Subgruppsanalyser*

Företaget hade också förspecificerat en subgrupp av patienter med baslinje 6MWD  $\geq$ 300 till  $<$ 400 m, utifrån kliniska fynd hos patienter med DMD som visar att patienter med 6MWD över 400 m har mindre risk att tappa fysisk funktion och de med mindre än 300 m 6MWD har större risk att förlora gångförmågan. I subgruppen 6MWD  $\geq$ 300 till  $<$ 400 m ( $n=99$ ) var effektskillnaden mellan behandlingsarmarna 47,2 m ( $p=0,007$ , ej korrigerat för multipla jämförelser). För patienter med  $>$ 400 m eller  $<$ 300 m 6MWD var skillnaden 9,6 respektive 1 m (ej statistiskt signifikant).

#### *Sekundära effektmått*

De sekundära utfall som mättes i studien var olika funktionstest (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid att springa/gå 10 meter) samt tio procent försämring i 6MWD. Patienter som behandlades med ataluren hade en mindre försämring i funktionstesterna efter 48 veckor än patienter behandlade med placebo. En statistiskt signifikant skillnad sågs för tiden att gå fyra steg nedför trappa, där försämringen för placebobehandlade patienter var 4,8 sekunder och för atalurenbehandlade patienter 2,8 sekunder ( $p=0,012$ , ej korrigerat för multipla jämförelser). Behandlingseffekten vad gäller funktionstesterna var också mer tydlig för patienter med 6MWD  $\geq$ 300 till  $<$ 400 m vid behandlingsstart.

### **Studie 030 [8, 9]**

Studie 030 var en oblandad fas 2 studie på patienter från två till yngre än fem år. Studien utvärderade säkerhet och farmakokinetik under 28 dagar. För att även undersöka säkerhet och funktionella effektmått under längre tid inkluderades en 48 veckors förlängningsfas. Samtliga 14 patienter som inkluderades behandlades med 40 mg per kg ataluren under hela studieperioden.

Koncentrationer av ataluren i plasma hos patienter från två år till yngre än fem år överensstämde med dem som påvisades hos patienter äldre än fem år som behandlades med 40 mg per kg ataluren per dag.

De funktionella effektmått som utvärderades i studie 030 var funktionstesterna på tid (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför trappa och tid att springa/gå 10 meter) och olika delar av North Star Ambulatory Assessment (NSAA) som är utvecklat för att utvärdera funktionen hos rörliga patienter med DMD. NSAA innehåller normalt 17 delar som var och en kan poängsättas från 0 till 2. Ju högre värde desto bättre. Endast tre av testerna kan utföras korrekt av alla barn vid tre års ålder och åtta av testerna kan utföras korrekt av 85 procent av treåringarna. På grund av detta utvärderades en NSAA skala med tre, åtta respektive 17 delar i studien. Utvärdering skedde vid baslinjen, vecka 28 och vecka 52.

Resultatet för de olika funktionella effektmåtten jämfördes med en kohort på 31 patienter i åldern två till yngre än fem år från Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) studien som samlar in data på naturalförloppet vid DMD. Medelåldern i studie 030 var 3,4 år och sex patienter behandlades med kortikosteroider (43 %). Medelåldern i CINRG kohorten var 3,5 år och nio patienter (29 %) behandlades med kortikosteroider. Patienterna i studie 030 var något tyngre och längre än patienterna i CINRG kohorten.

För funktionstesterna springa/gå 10 meter, gå fyra steg uppför trappa och tid att resa sig från liggande ställning hade patienterna i studie 030 förbättrats mer än patienterna i CINRG kohorten efter 28 veckors behandling med ataluren [8]. Endast 11 patienter i CINRG kohorten hade NSAA mätvärden vid baslinjen och 28 veckor senare och dessa hade en högre medelålder än patienterna i studie 030 (alla var över 4 år gamla). Eftersom vissa NSAA tester inte kan utföras tillförlitligt av yngre patienter blir jämförelsen mellan grupperna haltande. Dock sågs en större förbättring i studie 030 än i CINRG kohorten för NSAA skalorna med tre, åtta respektive 17 delar.

### **Biverkningar i de kliniska studierna**

Mer än 400 nmDMD patienter har exponerats för ataluren i kliniska studier och ataluren har utifrån dessa data visats vara väl tolererat. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk och mag-tarmproblem så som illamående, kräkningar, diarré och magont. Dessa ansågs enligt EMA inte vara några större säkerhetsrisker för en patientgrupp med en så allvarlig och livshotande sjukdom som DMD [3]. Förhöjda nivåer av kolesterol och triglycerider har också observerats, vilket kan vara problematiskt vid samtidig administrering av kortikosteroider.

Bland allvarliga biverkningar sågs ett antal infektioner vilket kan vara ett problem hos en patientgrupp som behandlas med kortikosteroider under lång tid. En annan risk som observerades var benfrakturer, vilket riskerar att förkorta tiden tills gångförmågan förloras. Det är inte säkerställt om ökad risk för benfrakturer beror på ataluren eller om det beror på att patienterna uppmuntrats vara aktiva och trodde sig kunna röra sig mer [3]. Potentiella risker som kan vara relaterade till ataluren var förhöjt blodtryck, hjärtproblem, njurtoxicitet och levertoxicitet.

Säkerhetsdata efter 52 veckors atalurenbehandling av barn i åldern två till fem år i studie 030 visade en liknande säkerhetsprofil som för patienter i åldern fem år och äldre [9].

### **EMA:s utredning**

I EMA:s utredningsprotokoll från november 2016 [3] slår man fast att det medicinska behovet av behandling med effekt på muskelfunktion är mycket stort och att detta är kritiskt för patienterna. Enligt EMA har ataluren en mild biverkningsprofil, främst kopplat till mag-tarmproblem och huvudvärk. Detta ansågs inte vara någon större risk vid behandling av patienter med en så svår och livshotande sjukdom som DMD.

EMA konstaterar att studie 020 som skulle svara på om ataluren påverkade tiden till förlust av gångförmåga inte uppnådde statistisk signifikans. EMA diskuterar dock de metodologiska begränsningarna med 6MWD som kan ge upphov till stora variationer. Detta beror bland annat på variation i patientens motivation, hur specialisten som mäter resultatet betar sig och förhållanden då testet utförs. Man anser dock att 6MWD är ett kliniskt relevant mått som kan ge

information om bibehållen gångförmåga, vilket är av stor vikt för patienten. Man tar även upp att det i nya studier på naturalförloppet vid DMD diskuteras att även mindre förändringar än 30 m i 6MWD kan vara kliniskt meningsfullt. EMA framhäver också att även andra funktions-tester kan förutspå tiden tills en patient förlorar gångförmågan. Dessa mätningar är därför också viktiga och de genomgående positiva trender som setts för dessa tester stödjer antagandet att ataluren har en fördelaktig effekt hos patienter med nmDMD.

Ovanstående gjorde sammantaget att EMA förnyade det villkorade godkännandet för Translarna med krav om att senast september 2021 inkomma med data från en ny klinisk placebo-kontrollerad studie på 18 månader med 18 månaders oblidad uppföljande behandling. I denna studie ska patienter fem år och äldre som kan gå minst 150 m i 6MWD vid behandlingsstart inkluderas. Flera ledamöter angav att de hade en skiljaktig mening.

I augusti 2018 utökades indikationen för Translarna till att även gälla barn från två till fem år. EMA ansåg att data på funktionella effektmått i studie 030 på barn från två till fem års ålder enbart är stödande information rörande klinisk effekt hos patientgruppen. Jämförelsen med CINRG databasen är inte tillräckligt robust då det finns flera faktorer som kan påverka tolkningen av data, bland annat skillnader i andel patienter som behandlas med kortikosteroider. EMA anser dock att då effektdata ses i samband med farmakokinetikdata för studie 030 ger det stöd för att effekten kan förväntas vara liknande hos yngre patienter som hos patienter över fem år. Även säkerheten anses jämförbar.

### **TLV:s diskussion**

De kliniska studierna visar inte på hela den studerade patientgruppen en säkerställd statistiskt signifikant effekt av ataluren vad gäller det primära effektmåttet 6MWD. Detta kan till viss del förklaras av större variationer i mätvärdena än beräknat och är enligt EMA ett generellt problem för den typen av effektmått. TLV:s anlitade experter anser att effektmåtten som använts i studierna är kliniskt relevanta och att de överensstämmer väl med patienternas kliniska tillstånd. En expert uppgav att för den studerade patientgruppen som fortfarande har gångförmåga finns inga andra effektmått som får anses vara mer lämpade.

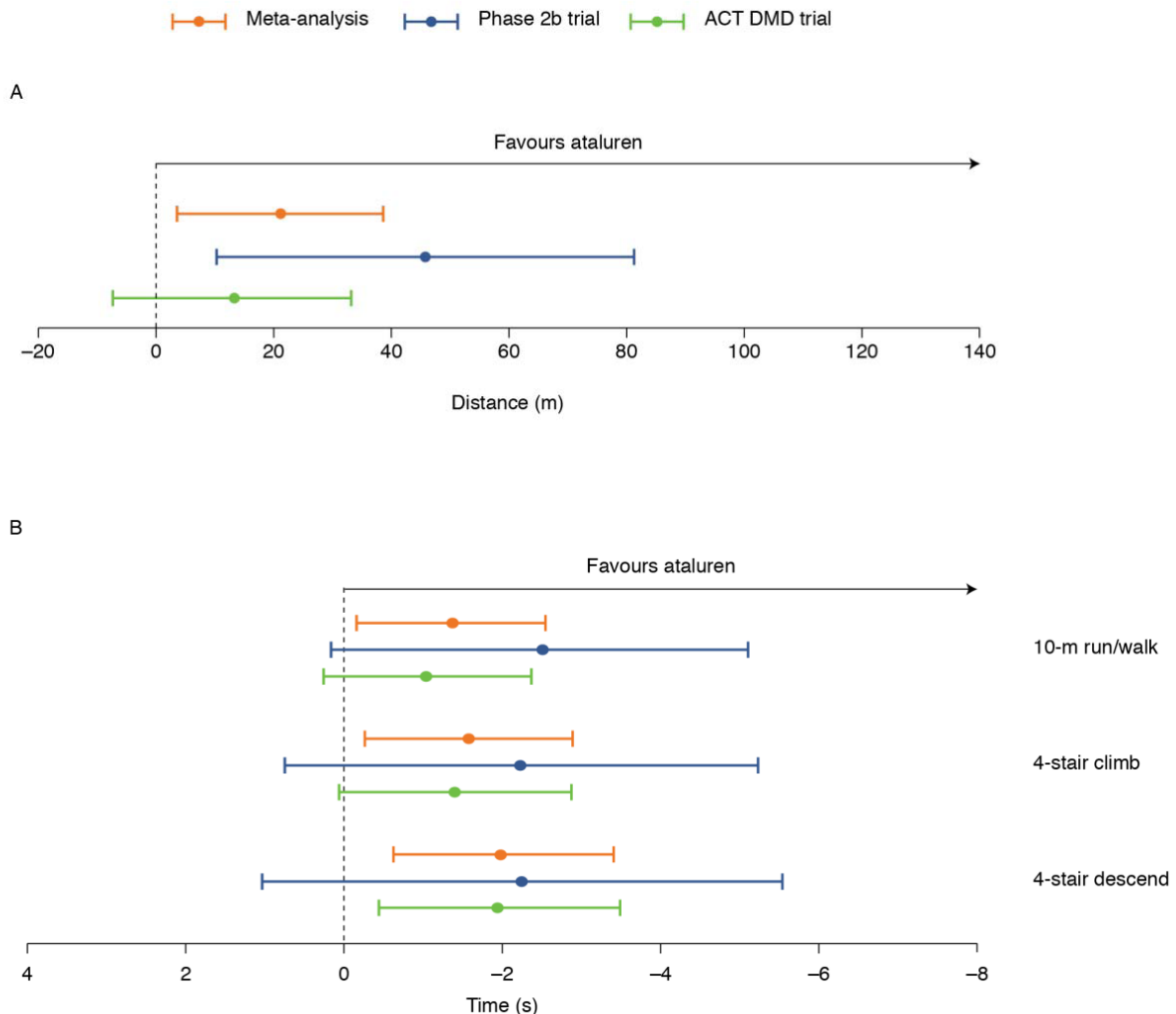
Avsaknaden av effekt i högdosgruppen i studie 007 förklarar företaget med att dos-responssambandet inte är linjärt, utan klockformat. I studie 007 analyserades plasmakoncentrationen av ataluren hos patienterna som fått 40 mg/kg respektive 80 mg/kg per dag. Patienter behandlade med 80 mg/kg som hade en plasmakoncentration lägre än eller lika med den maximala plasmakoncentrationen uppmätt hos patienter behandlade med 40 mg/kg per dag analyserades separat. Denna grupp patienter hade liknande skillnad i 6MWD och funktionstester som patienter behandlade med 40 mg/kg per dag jämfört med placebogruppen. Detta indikerar att en lägre dos ataluren och därmed en lägre plasmakoncentration skulle kunna ge en bättre effekt. EMA bedömde att ett klockformat dos-responssamband var möjligt och att prekliniska *in vitro* och *in vivo* data samt kliniska data stödde detta antagande [2].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer i likhet med EMA att de stödande effektmått som alla visar på en positiv trend för atalurenbehandlade patienter bidrar till slutsatsen att ataluren sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter. Osäkerheter gällande effekten kvarstår dock och ytterligare kliniska data behövs för en säkrare bedömning. Då biverkningsprofilen för ataluren är mild gör detta sammantaget att TLV bedömer att läkemedlet förmodligen är av nytta för patienterna.

## 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

### Metaanalys

Företaget har utfört en metaanalys med data från studie 020 (ITT-populationen) och studie 007 ("försämringsgruppen"). Resultatet av studien vad gäller 6MWD var statistiskt säkerställt till atalurens fördel med en effektskillnad på 21,2 m (95% KI 3,4-38,8). Även då de funktionella testerna som mättes på tid (att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och att springa/gå 10 meter) analyserades i en metaanalys visades atalurengruppen ha en mindre försämring än placebogruppen (95% KI -3,4 till -0,2). Se figur 1.



Figur 1: Resultat av metaanalys på data från "försämringsgruppen" i studie 007 (Phase 2b trial) och ITT-populationen i studie 020 (ACT DMD trial). Skillnad i 6MWD förändring (A) och förändring i tid för respektive funktionstest (B) mellan ataluren 40 mg/kg per dag gruppen och placebogruppen efter 48 veckors behandling.

### Oblindade uppföljningsstudier

Det finns även blindade uppföljningsstudier för studie 007 och 020 där alla patienter behandlas med 40 mg/kg ataluren per dag oavsett behandling i tidigare studier.

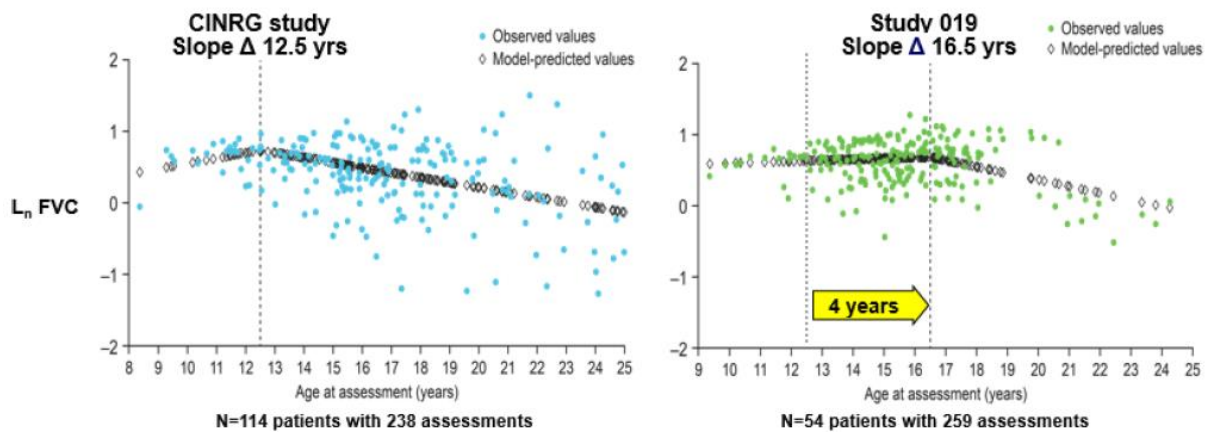
#### Studie 019: lungfunktion

Studie 019 inkluderar patienter som tidigare deltagit i studie 007 och dess uppföljningsstudie 007e. Studien inkluderar 94 patienter och planerades pågå i 240 veckor. Mellan start av studie 019 och de tidigare studierna var det ett glapp i behandlingen på mellan 2,2 till 5,1 år. Vid



studiens start hade 50 patienter gångförmåga och 44 saknade gångförmåga. Studien pågår, men 86 av de 94 patienterna har behandlats med ataluren i minst 48 veckor.

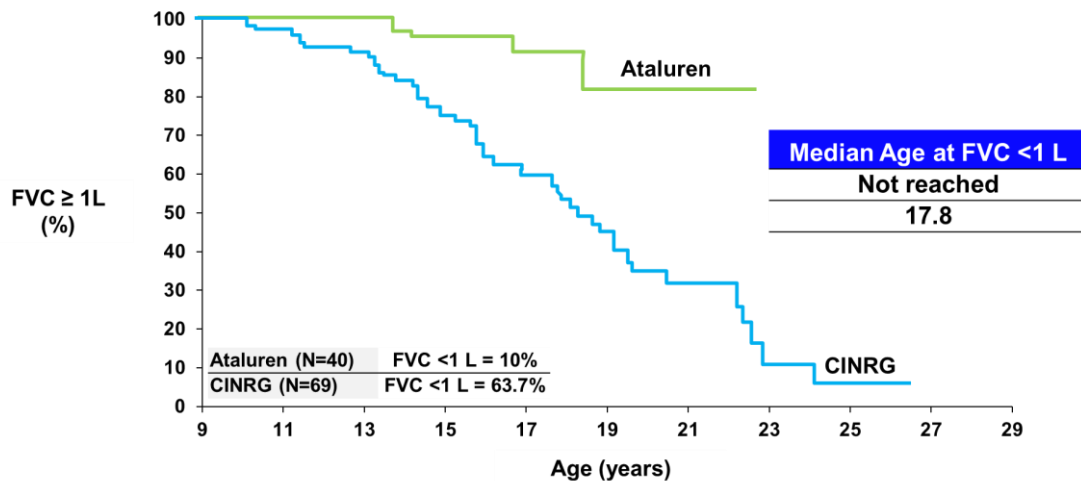
Lungfunktion hos patienterna i studie 019 har mätts med spirometri hos patienter som saknade gångförmåga vid studiestart eller som förlorat gångförmågan under studien. Totalt 259 mätningar från 58 patienter utan gångförmåga har inkluderats i analysen som presenterats på olika konferenser. Lungfunktion mättes genom forcerad vitalkapacitet (FVC), dvs hur stor luftvolym man kan andas ut vid en kraftig maximal utandning, var tredje till tolfte månad. Absoluta FVC värden i förhållande till patientens ålder har redovisats. I en modellering av de observerade värdena är patienterna i studie 019 äldre då deras FVC värde når sin toppnotering (16,5 år), dvs innan värdet börjar dala pga. sjukdomen, jämfört med DMD patienter med naturalförloppsdata (12,5 år) från databasen Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) (Figur 2) [12]. För friska individer uppnås toppnotering för FVC vid 19-21 års ålder. Patientgrupperna har matchats så till vida att båda grupperna innehåller patienter utan gångförmåga som är 25 år eller yngre och som behandlats med kortikosteroider i minst 24 månader. Data för båda grupperna är insamlat 2012 eller senare. Medelåldern i 019 studien var 14,1 år och i CINRG datasetet 15,9 år. Absolut FVC vid baslinjen var i medeltal 2,03 liter i 019 studien och 1,74 liter i CINRG datasetet [13].



**Figur 2: Logtransformerade FVC data i förhållande till patienternas ålder hos patienter med standardbehandling i CINRG datasetet och med atalurenbehandling i studie 019. Modellerad toppnotering visas med streckad linje för respektive patientgrupp.**

FVC mindre än en liter är en negativ markör för överlevnad vid DMD. Medianöverlevnaden var 3,1 år då FVC minskar till under en liter i en studie från 2001 då patienter ännu inte behandlades med kortikosteroider [14]. I studie 019 nådde endast tio procent av de som behandlades med ataluren ett FVC-värde mindre än en liter jämfört med 64 procent i en matchad kohort från CINRG naturalförloppsdata (Figur 3).





Figur 3: Kaplan-Meier kurva för ålder då FVC < 1 liter uppmätts i studie 019 och i ett CINRG dataset.

*Studie 020e: 6MWD och funktion hos övre extremiteter*

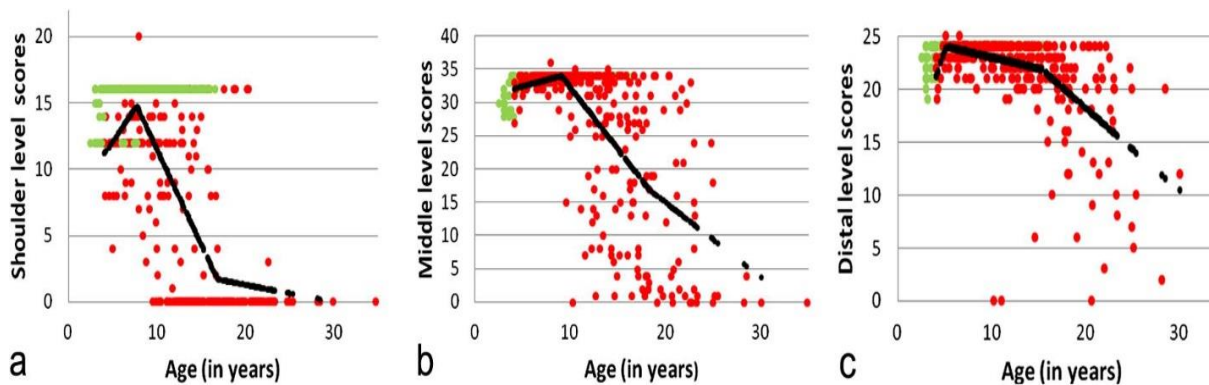
Studie 020e är en uppföljningsstudie till studie 020 och den ska pågå i 96 veckor.

Företaget har i en konferensposter gjort en sluttningsanalys (slope analysis) av 6MWD från studie 020e för att redovisa data efter 72 veckor. Detta är en annan variant på analys jämfört med den ANCOVA analys man gjorde för 48 veckor i studie 020. I sluttningsanalysen utgår man ifrån alla mätvärden under studieperioden och räknar ut medelvärdet på förändring per vecka för respektive grupp. Enligt denna analys bibehålls en skillnad mellan gruppen som fått ataluren under 72 veckor (förändring per vecka -1,34 m) och de som fått placebo i 48 veckor och sedan ataluren i 24 veckor (förändring per vecka -1,64 m) [15]. Skillnaden blir 0,29 m per vecka mellan grupperna vid 72 veckors analysen (p=0,22) och för 48 veckors studien var den 0,4 m (p=0,1) med samma typ av analys.

Funktion hos övre extremiteter (armar/händer) mättes med en metod specifikt utvecklad för pojkar med DMD (PUL, Performance of Upper limb) som inkluderar 22 delar som kan delas in i tre områden för axlar, armbågar och distalt. Maximal total poäng är 74. [-----

-----]  
Företaget hävdar att det för en liknande åldersgrupp (medelålder 10 år) ses en försämring hos patienter som inte behandlas utifrån naturalförloppsdata (Figur 5) [16].

Figur 4: [-----  
-----]



Figur 5: Funktion hos övre extremiteter enligt PUL metoden hos naturalförloppspatienter vid olika åldrar. a) axel, b) armbåge, c) distalt. Figur tagen från Pane et. al, 2014 [16].

## Observationsstudie

### Studie 0250 (STRIDE): 6MWD, funktionstester på tid och lungfunktion

Studie 0250 är en multinationell observationsstudie som baseras på data från patienter behandlade med Translarna som inkluderats i ett register. Planen är att inkludera cirka 270 patienter i studien. För närvarande ingår elva svenska patienter i registret. Patienterna ska följas i åtminstone fem år från att de inkluderades i studien. Data samlas in vid rutinbesök hos läkare som förväntas ske med tre till sex månaders intervaller. Effektparametrar som ingår är bland annat förlust av gångförmåga, 6MWD, funktionstester (tid att resa sig från liggande ställning, tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa och tid att springa/gå 10 meter), North Star ambulatory assessment (NSAA), funktion hos övre extremiteter (PUL), hjärtfunktion, lungfunktion mätt med spirometri och livskvalitet. Det primära effektmåttet är incidens av biverkningar vid rutinanvändning av läkemedlet.

Studien är pågående men företaget har inkommit med 3-års interimdata för effektmåtten 6MWD, funktionstester och lungfunktion. Cirka 30 procent av patienterna har tidigare deltagit i kliniska studier av ataluren. Den tid på behandling som rapporteras för studie 0250 inkluderar inte eventuellt tidigare deltagande i klinisk studie. Mediantiden på behandling med ataluren i studie 0250 var 597 dagar (från 1 till 2922 dagar). Analyserna av förändring i effekt som företaget inkommit med inkluderar alla patienter som fått åtminstone en dos av ataluren och som har minst två tillfällen för datainsamling.

Företaget har redovisat resultaten vad gäller muskelfunktion från studie 0250 jämfört med resultaten från en poolad analys av atalurenbehandlade respektive placebobehandlade patienter från studie 007 och 020. Patienterna i studie 0250 var något äldre än patienterna i studie 007/020 (medelålder 10,85 år i studie 0250 och 8,76-8,87 år för respektive behandlingsgrupp i studie 007/020). I studie 007 och 020 behandlades cirka 90 procent med kortikosteroider, motsvarande siffror i studie 0250 var 81,6 procent.

Vid baslinjen var gångförmågan utifrån 6MWD liknande i studie 0250 och studie 007/020 (tabell 3). I studie 0250 var den årliga förändringen i 6MWD cirka 37 meters minskning, vilket är jämförbart med förändringen för patienter i studie 007/020 som behandlades med ataluren (tabell 3). Detta sågs även då patienter med mindre än ett års uppföljningsdata inkluderades i studie 0250 (minskning med i medel 32,6 meter, n=87).

**Tabell 3: Årlig förändring i 6MWD**

Effektmått		Studie 0250 Translarna (n=56 <sup>2</sup> )	Studie 007/020 Translarna (n=170 <sup>3</sup> )	Studie 007/020 Placebo (n=169 <sup>3</sup> )
6MWD vid baslinjen	Medel	364,9 m	360,3 m	359,8 m
	Median (range)	379,5 m (64, 553)	373,3 m (75, 525)	368,5 m (0, 533)
Årlig förändring i 6MWD <sup>1</sup>	Medel	-37,1 m	-36,2 m	-52,2 m
	Median (range)	-18,3 m (-288 till +97)	-27,2 m (-320 till +138)	-24,4 m (-388 till +237)

<sup>1</sup> Årlig förändring definieras som skillnaden mellan första och sista mätningen delat på antalet dagar mellan multiplicerat med 365,25

<sup>2</sup> Endast patienter med minst ett år mellan första och sista mätningen redovisas för studie 0250.

<sup>3</sup> För studie 007/020 var det i medel 333 dagar mellan första och sista mätningen.

För samtliga funktionstester på tid så var patienterna i studie 0250 något snabbare i medeltal vid baslinjen jämfört med patienterna i studie 007/020. I studie 0250 var den årliga förändringen i tid att springa/gå 10 meter jämförbar med förändringen för patienter i studie 007/020 som behandlades med ataluren (tabell 4). Patienter behandlade med placebo i studie 007/020 ökade tiden att springa/gå 10 meter med 3,1 sekunder. För de övriga funktionstesterna på tid har företaget inkommit med data från studie 0250 jämfört med data för studie 007 och 020 separat. Tid att resa sig från liggande skilde sig inte nämnvärt åt mellan behandlingsgrupperna i studie 007 och 020. Ökningen i årlig förändring i tid att resa sig från liggande var i studie 0250 något lägre än för samtliga behandlingsgrupper i studie 007 och 020 (+2,9 sekunder versus +3,4 till +5,2 sekunder). För tid att gå fyra steg uppför respektive nedför trappa var det skillnader mellan behandlingsgrupperna i studie 007 och 020. Försämringen i tid att gå fyra steg uppför respektive fyra steg nedför trappa var mindre för patienterna i studie 0250 jämfört med för patienter behandlade med Translarna i studie 007 och 020 (tabell 4).

**Tabell 4: Årlig förändring i funktionstester**

Årlig förändring i:	Studie 0250 Translarna (n=32-51)	Studie 007/020 Translarna (n=164)	Studie 007/020 Placebo (n=167)
tid att spring 10 m	+1,8 s	+1,5 s	+3,1 s
tid att gå fyra steg uppför trappa	+1,5 s	+2,6 s resp. +3,6 s	+4,8 s resp. +5,1 s
tid att gå fyra steg nedför trappa	+0,8 s	+2,6 s resp. +2,3 s	+4,3 s resp. +4,4 s

Lungfunktionen har jämförts för rörliga patienter i åldern 6 till 16 år mellan studie 0250 (n=113) och naturalförloppsdatan CINRG (n=247). Medelåldern i studie 0250 var högre än i CINRG kohorten (10,5 år versus 7,7 år) och en större andel behandlades med kortikosteroider i studie 0250 än i CINRG kohorten (85,8% versus 71,3%). För patienter med minst två mätpunkter från studie 0250 (n=63) och CINRG kohorten (n=216) har den årliga förändringen i absolut FVC tagits fram. För dessa patienter var medelvärdet i absolut FVC vid baslinjen jämförbart mellan grupperna (1,45 (range 0,46 till 2,96) för studie 0250 och 1,48 (range 0,4 till 4,8) i CINRG kohorten). Den årliga förändringen i absolut FVC var -0,22 procent för patienter behandlade med ataluren i studie 0250 och -2,35 procent i naturalförlopps CINRG kohorten.

Säkerhetsdata under lång tid i studie 0250 visar på en liknanden säkerhetsprofil som setts i de tidigare kliniska studierna.

### **TLV:s diskussion**

TLV bedömer att metaanalysen som företaget gjort på patienter i försämringfas från studie 007 och 020 stödjer antagandet om att ataluren har en kliniskt relevant effekt eftersom analysen resulterade i statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo för både 6MWD och funktionstesterna på tid.

Lungfunktionen hos patienter behandlade med ataluren har endast utvärderats i en uppföljningsstudie och en observationsstudie baserad på registerdata. Jämförelse med naturalförloppsdata indikerar att behandling med ataluren leder till bibehållen lungfunktion under längre tid. TLV bedömer dock att resultaten är mycket osäkra eftersom endast naiva indirekta jämförelser gjorts. Det är också värt att notera att det finns problem med att mäta lungfunktion hos patienter som inte kan andas in och ut med maximal kraft [17]. Detta kan göra att tekniskt felaktiga data, särskilt från svagare patienter, inkluderas, vilket gör en indirekt jämförelse mellan olika dataset än mer svårtolkad.

Även funktion hos övre extremiteter har utvärderats i en uppföljningsstudie [-----]. För denna analys saknas dock relevant jämförelse som visar hur funktionen i de övre extremiteterna förändras under samma tidsintervall vid naturalförloppet av DMD. TLV bedömer därför att relevanta data gällande funktion hos övre extremiteter saknas.

Då det endast finns placebokontrollerade data för 48 veckor på 6MWD är data på 6MWD under uppföljningsstudierna av intresse. Den analys av 6MWD företaget gjort vid 72 veckors behandling i studie 020e skiljer sig från den typ av analys som gjordes i de kliniska studierna och denna nya typ av analys visar inte vad 6MWD är efter 72 veckor utan bara hur stor förändringen per vecka varit i genomsnitt för hela tidsperioden för gruppen som fick ataluren i 72 veckor samt de som fick placebo i 48 veckor och ataluren i 24 veckor. TLV bedömer därför att dessa data inte ger relevant information om 6MWD vid en längre tid än 48 veckors behandling.

Den observationsstudie baserad på registerdata som företaget inkommit uppvisar liknande årliga förändringar i 6MWD och funktionstester som setts för atalurenbehandlade patienter i studie 007 och 020. Detta ger ett visst ökat stöd för de resultat som setts i de placebokontrollerade studierna.

**TLV:s bedömning:** Sammantaget bedömer TLV att företagets metaanalys stödjer antagandet om att ataluren har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter under en 48 veckors period. Relevanta placebokontrollerade data för en längre tidsperiod saknas. TLV bedömer att observationsstudien med registerdata ger ett visst ökat stöd för de resultat som setts i de placebokontrollerade studierna. TLV bedömer också att det finns indikationer på att ataluren kan ha en effekt på lungfunktionen även om dessa data får anses vara mycket osäkra.

För en säkrare bedömning anser TLV att ytterligare kliniska data med längre behandlingstid samt placebokontrollerade studier gällande lungfunktion och funktion hos övre extremiteter är nödvändiga.



Figur 6. [-----]

[-----]  
-----]

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att startåldern i den hälsoekonomiska modellen bör baseras på den svenska patientpopulationen inom läkemedlets indication [-----] TLV:s grundscenario [-----] startvikten är 26,3 kg.

[-----]  
-----]  
-----]

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

##### Försämring i gångförmåga

Behandling med Translarna gör att den kontinuerliga försämring av rörelseförmåga som sjukdomen leder till, sker långsammare i den hälsoekonomiska modellen. Gångförmågan mäts med sex minuters gångtest. [-----]

-----]  
-----]

Företaget har antagit [-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]

Den genomsnittliga tidpunkten för förlust av gångförmåga [-----]  
-----] Den genomsnittliga tidpunkten för förlust av gångförmågan togs fram på detta sätt:

[-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]

Med denna extrapolering kommer företaget fram till [-----]  
-----] Skillnaden i tid till förlorad gångförmåga är därmed 7,1  
år. [-----]  
-----]  
-----] De antar därför i sitt  
grundscenario att skillnaden i tid till förlust av gångförmåga är 9 år istället för 7,1 år.

I modellen är det dessa 9 år som [-----]  
-----] genom-  
snittspatienten får behandling med Translarna i [-----] och därmed är gående un-  
der denna tid.

**Tabell 5** [-----]

**Tabellen läses:** [-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]

Figur 7 [-----]  
-----]

Figur 8 [-----]  
-----]

I en känslighetsanalys presenterar företaget en [-----]  
-----  
-----  
-----  
-----

-----] Denna analys resulterar i att tiden till förlorad gångförmåga fördröjs med [-----]  
-----] för gruppen behandlad med Translarna jämfört med placebogruppen se Tabell 6 och  
Figur 9. [-----]  
-----], se Figur 10.

Tabell 6 [-----]



Figur 9 [-----]

Figur 10 [-----]

[-----]

[-----]  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----]

[-----  
-----

-----]

[-----  
-----

-----]

Vidare antar företaget att patienter som förlorar gångförmågan [-----  
-----]

Patienter som förlorar gångförmågan efter [-----  
-----  
-----]  
-----]

[-----]  
-----]

### **Överlevnad**

[-----]  
-----]

[-----]  
-----]  
-----]  
-----]

[-----]  
-----]  
-----]  
-----]

Död till följd av DMD-relaterade orsaker [-----]  
-----]  
-----]

### ***TLV:s diskussion***

Den drivande faktorn i modellen är tidpunkt till förlorad gångförmåga, [-----]  
-----]  
-----]

[-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]  
-----]

Att sjukdomen är progressiv och att tidpunkten för förlorad gångförmåga är av betydelse för det fortsatta sjukdomsförloppet stöds av litteratur på naturalförloppet samt av studier där behandling med kortikosterioder utvärderats. [-----]  
-----]  
-----] och att det finns en tydlig korrelation mellan förlust av gångförmåga och överlevnadstid.

Företaget gör extrapoleringen av tid till förlorad gångförmåga [-----]  
-----]  
-----]

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

TLV kommer att presentera en känslighetsanalys [-----] naturalförloppet förskjuts [-----] istället för 7,1 år. Känslighetsanalyser kommer också att presenteras där skillnaden i tid till förlorad gångförmåga mellan Translarna- och komparatorarmen varierar ytterligare, se avsnitt 4.2.1.

Det är värt att notera att den studie som företaget använder för extrapolering av DMD-relaterad död i modellen [-----], vilken leder till en högre kostnad per QALY jämfört med extrapoleringen baserat på [-----], vilken inkluderas som en känslighetsanalys. Vidare är de extrapoleringar som används av kurvorna för överlevnad och för tid till förlorad gångförmåga inte de som leder till den lägsta kostnaden per QALY. Detta illustreras i känslighetsanalyser som beskrivs i avsnitt 4.2.1.

**TLV:s bedömning:** Att sjukdomen är progressiv och att tidpunkten för förlorad gångförmåga förskjuter sjukdomsförloppet bedöms av TLV som en rimlig uppbyggnad av den hälsoekonomiska modellen.

Utifrån tillgängligt material är den mest relevanta extrapoleringen [-----] gångförmågan [-----]. Det finns dock osäkerheter med denna extrapolering eftersom [-----]

Att det som sedan används i den hälsoekonomiska modellen är en [-----] bedömer TLV som mer rimligt än om företaget hade applicerat [-----].

TLV bedömer att företagets modell återspeglar naturalförloppet på ett rimligt sätt, men det råder stor osäkerhet kring hur länge behandlingen fördröjer gångförmågan samt kring effekten av långvarig behandling.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet baseras på [-----]  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

Eftersom denna indelning inte helt motsvarar modellens indelning har företaget gjort antaganden.

[-----  
-----]

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

**Tabell 7 Livskvalitetsvikter för patienter i företagets grundscenario**



[-----]

[-----]

[-----  
-----  
-----  
-----]

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

**Tabell 8 [-----]**



**Alternativ beräkning av livskvalitetsvikter**

Företaget har inkommit med en [-----]  
-----] I en av företagets känslighetsanalyser utgår företaget från [-----]  
-----] och använder en livskvalitetsvikt om [-----]  
-----]

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är relevant att använda livskvalitetsvikter från [-----]  
-----]

Gällande [-----] bedömer TLV att parallellen till den svenska studien [-----]  
-----] är relevant att göra, i avsaknad av svenska studier som mäter livskvalitet  
[-----]. Detta är också i linje med företagets antagande om  
att den [-----]

Trots detta medför detta antagande osäkerheter i analysen, eftersom [-----] inte är gjord på samma patientgrupp som utvärderas i den hälsoekonomiska modellen.

Gällande [-----] bedömer TLV att företagets antagande kan vara rimligt utifrån det underlag företaget inkommit med.

[-----] inkluderas som känslighetsanalys i TLV:s analyser.

Företagets antaganden om livskvalitet baseras på relevant patientgrupp, men då företaget även gör antaganden får livskvaliteten totalt sett anses osäker och det har påverkan på resultatet.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Den rekommenderade dosen är 40 mg/kg per dag. Läkemedelskostnaden beror således på patientens vikt, vilken i sin tur beror på patientens ålder. Kostnaderna för läkemedlet i modellen är beräknade enbart på dospåsen innehållande 125 mg ataluren. Alla dospåsarna har samma kostnad per mg AIP, men när handelsmarginalen läggs till har de större dospåsarna en något lägre kostnad per mg. Kostnad för respektive dospåse kan ses i Tabell 9 och kostnaden i modellen uppdelat per viktgrupp kan ses i Tabell 10.

Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart [-----]  
-----  
-----]

Företaget menar att den maximala vikt som förekommer hos patientpopulationen i den hälsoekonomiska modellen är 52,5 kg, vilket medför att ingen patient har en läkemedelskostnad över cirka 15 700 kronor per dag. Företaget anser att detta är ett rimligt antagande eftersom patienter med DMD oftast väger mindre än den genomsnittliga befolkningen.

Tabell 9 Ansökt AUP läkemedlet

Namn	Styrka	Förpackning	AIP (SEK)	AUP (SEK)	Kostnad per mg AUP
Translarna	125 mg	30 dospåsar	28 869	29 492,63	235,94
Translarna	250 mg	30 dospåsar	57 738	58 784,25	235,14
Translarna	1000 mg	30 dospåsar	230 952	231 998,25	232,00

Tabell 10 Kostnad per viktgrupp

Vikt, kg	Kostnad per dag, AUP	Kostnad per dag, med sidoöverenskomst	Procentuell skillnad jämfört AUP
12-14*	3 932	[-----]	[-----]
15-16*	4 915	[-----]	[-----]
17-20	5 898	[-----]	[-----]
21-23	6 882	[-----]	[-----]
24-26	7 865	[-----]	[-----]
27-31	8 848	[-----]	[-----]
32-35	10 814	[-----]	[-----]
36-39	11 797	[-----]	[-----]
40-44	12 780	[-----]	[-----]
45-46	14 746	[-----]	[-----]

47-55	15 729	[-----]	[-----]
56-62*	17 695	[-----]	[-----]
63-69*	21 628	[-----]	[-----]
70*	23 594	[-----]	[-----]

[-----]

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Relevanta parametrar för resursanvändning bedömde företaget från [-----]

-----  
-----  
-----]

[-----]

**Tabell 11 Resursåtgång per hälsostadium**

Applicerade kostnader för de flesta av vårdåtgärderna har hämtats från region Skånes prislista 2017. I tabell 12 redovisas de beräknade kostnaderna. [-----  
-----]

## Tabell 12 Totala kostnader per hälsostadium

### ***TLV:s diskussion***

TLV bedömer att företaget har inkommit med ett rimligt underlag gällande resursåtgång. TLV har tillfrågat två experter där den ena tyckte att resursåtgången var rimlig, medan den andra menade att inte alla patienter nyttjar vårdresurser i denna utsträckning.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att kostnaderna som inkluderas i modellen är rimliga. Kostnaden för de vårdresurser som inkluderas har liten påverkan på resultaten.

Indirekta kostnader inkluderas i en känslighetsanalys.

En begränsning i modellen är att kostnaden för Translarna endast beräknas på den minsta dospåsen. Detta leder till att en liten överskattning av kostnaden sker, då de större dospåsarna har ett lägre AUP per mg, till följd av en lägre handelsmarginal per mg.



## 4 Resultat

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning av Translarna minskar. Enligt sidoöverenskommelsen ska företaget ersätta regionerna med läkemedelskostnaden för Translarna [-----]. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Translarna uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1 450 000 kronor för behandling med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård. Utan sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till [-----] kronor

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

[-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario inklusive sidoöverenskommelse

	Translarna	Jämförelsearm	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	4,837
Kostnad per vunnet levnadsår för Translarna			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY för Translarna</b>			[-----]

**Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario exklusive sidoöverenskommelse**

	Translarna	Jämförelsearm	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Translarna			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY för Translarna</b>			[-----]

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I tabellerna nedan presenteras de känslighetsanalyser som företaget inkommit med. [-----  
-----]  
-----]

**Tabell 15 Resultat i företagets känslighetsanalyser inklusive sidoöverenskommelse**

Känslighetsanalyser		Kostnader	QALYs	Kostnad/QALY

**Tabell 36 Resultat i företagets känslighetsanalyser exklusive sidoöverenskommelse**

Känslighetsanalyser		Kostnader	QALYs	Kost- nad/QALY

## 4.2 TLV:s grundscenario

Företaget har i nuvarande ansökan med dnr 3046/2018 utgått ifrån TLV:s grundscenario i det tidigare ärendet 2922/2017 och sedan gjort några nya antaganden. TLV:s grundscenario skiljer sig därför enbart från företagets grundscenario vad gäller de nya antaganden som gjorts i ärende 3046/2018.

TLV:s grundscenario skiljer sig från företagets grundscenario på följande sätt:

- [-----]
- [-----  
-----]

- [-----] tid till gångförmåga som används för Translarna-behandlade patienter är 7,1 år, [-----].

I TLV:s grundscenario motsvarar de icke-diskonterade läkemedelskostnaderna att genomsnittspatienten får behandling med Translarna i cirka [-----] och därmed är gående under denna tid.

**Tabell 17 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse**

	Translarna	Jämförelsearm	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	3,405
Kostnad per vunnet levnadsår för Translarna			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY för Translarna</b>			<b>1 450 696</b>

**Tabell 18 Resultat i TLV:s grundscenario exklusive sidoöverenskommelse**

	Translarna	Jämförelsearm	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Translarna			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY för Translarna</b>			[-----]

#### 4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan [-----] när den sidoöverenskommelse som regioner och företaget avser teckna inkluderas.

Bland de variabler som har varierats är hur många år som naturalförloppet för tid till förlorad gångförmåga förskjuts. Med sidoöverenskommelse varierar kostnaden per QALY mellan 1,3 och 3,2 miljoner kronor om tid till förlorad gångförmåga förskjuts med 12 respektive 3 år. [-----].

Att förskjutningen av tidpunkt för förlorad gångförmåga har stor påverkan är väntat eftersom den har följd effekter på både kostnader och QALYs [-----].

-----]  
-----]  
----]

Om patienterna i modellen fortsätter att behandlas med Translarna efter att de förlorat gångförmågan ökar kostnaden per QALY. I känslighetsanalyser varierar behandlingens längd efter förlorat gångförmåga mellan 6 månader och 2 år, vilket ger en kostnad per QALY mellan 1,6 till 2,1 miljoner kronor. I dessa analyser har endast läkemedelskostnader för den längre behandlingen inkluderats.

I modellen förekommer flera extrapoleringar av Kaplan Meier data med hjälp av parametrisiska funktioner. Genomgående kring dessa kan konstateras att företaget inte konstant valt den kurva som för med sig lägst kostnad per QALY.

När indirekta kostnader inkluderats, inklusive sidosöverenskommelsen, är behandling med Translarna förknippat [-----]

[-----]  
-----]

Det finns också osäkerheter som inte går att belysa med hjälp av känslighetsanalyser i denna modell. [-----]  
-----]

Tabell 19 TLV:s känslighetsanalyser inklusive sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		Kostnader	QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse		[-----]	3,405	1 450 696
[-----] ----- ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----] tidpunkt till förlorad gångförmåga	3 år	[-----]	[-----]	3 188 550
	5 år	[-----]	[-----]	1 892 273
	9 år	[-----]	[-----]	1 324 085
	12 år	[-----]	[-----]	1 302 435
Parametrisk funktion [-----] -----] för tid till förlorad gångförmåga	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Fortsatt behandling efter förlorad gångförmåga, [-----] -----]	6 månader	[-----]	[-----]	1 612 601
	1 år	[-----]	[-----]	1 769 608
	2 år	[-----]	[-----]	2 069 084
Inklusive indirekta kostnader		[-----]	[-----]	[-----]
[-----] -----]		[-----]	[-----]	[-----]
[-----]		[-----]	[-----]	[-----]
[-----] ----- ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----] ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----] ----- -----]		[-----]	[-----]	[-----]
Överlevnad - extrapolering	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Överlevnad extrapolerad [-----] -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 20 TLV:s känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		Kostnader	QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario exklusive sidoöverenskommelse		[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
[----- ----- ----- -----]		[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
[-----] tidpunkt till förlorad gångförmåga	3 år	[-----]	[-----]	[-----]
	5 år	[-----]	[-----]	[-----]
	9 år	[-----]	[-----]	[-----]
	12 år	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
Parametrisk funktion [-----] för tid till förlorad gångförmåga	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
Fortsatt behandling efter förlorad gångförmåga, [-----]	6 månader	[-----]	[-----]	[-----]
	1 år	[-----]	[-----]	[-----]
	2 år	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
Inklusive indirekta kostnader		[-----]	[-----]	[-----]
[----- -----]		[-----]	[-----]	[-----]
[-----]		[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
[----- ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
[----- ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
[-----]		[-----]	[-----]	[-----]
[----- -----]		[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
Överlevnad - extrapolering	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]
Överlevnad extrapolerad [----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

#### 4.2.2 Osäkerhet i resultaten

Den sammantagna osäkerheten i resultaten är mycket hög. Detta beror på att antagandet om när patienterna förlorar gångförmågan är [-----]  
-----]. Antagandet om när patienterna förlorar gångförmågan har i sin tur påverkan på både kostnader och QALYs i modellen. [-----]  
-----]

Känslighetsanalyserna varierar både upp och ner i kostnad per QALY vilket indikerar att företaget inte enbart gjort generösa antaganden. I TLV:s grundscenario har ingen hänsyn tagits till att behandlingen även ger positiva effekter för anhöriga och samhället.

Det finns också osäkerheter som inte går att belysa i den hälsoekonomiska modellen. [-----]  
-----]

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar [-----]. Enligt sidoöverenskommelsen ska företaget ersätta regionerna med läkemedelskostnaden för Translarna [-----]. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

[-----]  
-----]

#### 4.3 Budgetpåverkan

Under det senaste året har Translarna sålt för [-----] kronor och [-----] får idag behandling. Enligt företaget finns det idag 13 patienter i Sverige som kan få behandling med Translarna inom läkemedlets indikation. Totalt finns det 24 patienter med nmDMD i Sverige. Med den sidoöverenskommelse som regionerna och företaget avser teckna är kostnaden för att behandla 13 patienter knappt [-----] kronor. Utan en sidoöverenskommelse uppger företaget att fullskalig försäljning kommer att vara [-----] kronor.

#### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför Translarna i tillägg till bästa tillgängliga vård mot endast bästa tillgängliga vård. De huvudsakliga effektmått som används i modellen är tid till förlorad gångförmåga, en parameter som har påverkan på både kostnader och QALYs i modellen.

I TLV:s grundscenario medför behandling med Translarna att naturalförloppets genomsnittliga tid till förlorad gångförmåga förskjuts med 7,1 år. I TLV:s grundscenario vinner en patient som behandlas med Translarna cirka 3,4 QALYs.

TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är mycket höga och detta är främst kopplat till osäkerheten kring när patienterna förlorar gångförmågan, vilket i sin tur påverkar både kostnader och QALYs i modellen.

TLV bedömer att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Translarna än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta eftersom Duchennes muskeldystrofi bedöms vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd där det saknas andra behandlingsalternativ och för att antalet patienter aktuella för behandling med Translarna är mycket få. Vidare bedömer TLV att Translarna, trots de osäkerheter som föreligger gällande effekten, sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter och är av nytta för patienterna. Det är angeläget att patienter med nmDMD, som är ett sällsynt tillstånd, får tillgång till behandling som sannolikt kan fördröja sjukdomens förlopp.

TLV har i tre tidigare fall (Cerezyme och Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom och Orkambi för behandling av Cystisk fibros) accepterat en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår bland annat med hänvisning till tillståndens sällsynthet, det vill säga att det är frågan om få patienter som lider av sjukdomarna och som är aktuella för behandling. TLV bedömde att en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 2 miljoner kronor kunde anses rimlig för Cerezyme och Vpriv. För Orkambi bedömde TLV att en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 1,54 till 1,65 miljoner kronor var rimlig.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning av Translarna minskar. Enligt sidoöverenskommelsen ska företaget ersätta regionerna med läkemedelskostnaden för Translarna [-----]. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Translarna uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1 450 000 kronor för behandling med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård.

Sammantaget och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna bedömer TLV att kostnaden för användningen av Translarna för patienter med nmDMD är rimlig.

TLV har endast utvärderat behandling av patienter med gångförmåga. TLV kan därför inte uttala sig om hur kostnadseffektiviteten ser ut för patienter som förlorat gångförmågan. Subventionen för Translarna ska därför begränsas till gående patienter i likhet med indikationen.

## **5 Subvention och prisnivåer i andra länder**

---

### **5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder**

NICE har utvärderat ataluren och publicerade en rapport i juli 2016. Den hälsoekonomiska analys som NICE utvärderat överensstämmer i stora delar med den som TLV utvärderat. NICE landade i en QALY vinst på 2,39 till 8,56 beroende på hur effekten av behandlingen extrapolerades och om de antaganden som utvärderingsgruppen på NICE föredrog eller de som företaget föredrog användes. NICE beslutande kommitté ansåg att QALY vinsten var osäker och att den troligtvis landar mellan de båda utfallen.

Företaget har erbjudit ett sekretessbelagt lägre pris och utifrån denna kostnad har NICE rekommenderat ataluren som en möjlig behandling för patienter med nmDMD som är över 5 år, som kan gå och för vilka ett managed access agreement skrivits under. Detta innehåller start



och stoppregler samt krav på att en utvärdering av hur väl läkemedlet fungerar ska göras. Rekommendationen gällande ataluren är giltig i 5 år från juli 2016 och under den tiden ska data samlas in från patienterna samt från en matchad kontrollgrupp som består av DMD patienter med andra mutationer som får bästa standardvård.

## **5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder**

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in (från dnr 2922/2017).

### **Public prices for Translarna**

## **6 Regler och praxis**

---

### **6.1 Den etiska plattformen**

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### **6.2 Författningstext m.m.**

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånsslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### **Beslut gällande förhöjd betalningsvilja vid särskilda omständigheter, Cerezyme och Vpriv.**

Under 2012 omprövade TLV subventionen av Cerezyme (för behandling av Gauchers sjukdom) och beslutade att läkemedlet inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna på grund av att priset var för högt (dnr 1379/2011). TLV konstaterade att det pris Cerezyme hade inom läkemedelsförmånerna innebar en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som var flera gånger högre än den kostnad TLV tidigare accepterat. Trots att Gauchers sjukdom kan leda till tillstånd med hög svårighetsgrad (vid tidpunkten för beslutet användes en tregradig skala låg, medelhög, hög) och att det bara finns ett fåtal patienter i Sverige (cirka 60 patienter) ansåg TLV att behandling med Cerezyme inte var kostnadseffektiv till det pris Cerezyme då hade. TLV ansåg vid en samlad bedömning att Cerezyme inte uppfyllde förutsättningarna i 15 § förmånslagen för att få ingå i läkemedelsförmånerna.

Efter överklagande från företaget upphävde förvaltningsrätten TLV:s beslut att utesluta Cerezyme ur förmånerna och beslutade istället att Cerezyme skulle tillåtas vara kvar inom förmånerna. Efter att TLV överklagat domen avtog Kammarrätten i Stockholm den 8 okt 2014 överklagandet (mål nr 4058–13) och angav i domskälen att TLV i stället borde ha sänkt priset enligt 13 § förmånslagen. Vad kammarrätten särskilt beaktade i beslutet var att Gauchers sjukdom kan leda till mycket svåra sjukdomstillstånd, att Cerezymes effektivitet inte har ifrågasatts, att det inte finns något reellt behandlingsalternativ inom förmånerna och att det inte var ett reellt alternativ att inte behandla flertalet patienter.

Sedan 2015 ingick även Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom i läkemedelsförmånerna.

Med anledning av kammarrättens dom startade TLV en omprövning av Cerezyme och Vpriv. TLV utredde till vilket pris läkemedlen uppfyller kriterierna för subvention i förmånslagen vilket ledde fram till beslut i november 2016, om prissänkningar av Cerezyme (dnr 1967/2015) och Vpriv (dnr 1970/2015). TLV tog i denna utredning, som ett led i arbetet med att utveckla den värdebaserade prissättningen, även hänsyn till tillståndets sällsynthet, vilket TLV inte gjort i tidigare ärenden. TLV konstaterade, bland annat baserat på Prioriteringscentrums slutsatser i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87), att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Beslutet baserades, förutom på att det var få patienter (i detta fall cirka 60 patienter), att det är ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknades andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ.

Med beaktande av de särskilda omständigheter som fanns i ärendet bedömde TLV att det kan anses vara rimligt att, för behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme och Vpriv, acceptera en kostnad på upp till 2 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Eftersom priserna på läkemedlen var mycket höga krävdes ändå prissänkningar på 67 respektive 66 procent.

Efter att TLV beslutat om prissänkningarna ansökte företagen om utträde ur läkemedelsförmånerna.

### **Zykadia (dnr 2250/2015)**

TLV beslutade att Zykadia (ceritinib) som används för att behandla icke-småcellig lungcancer, ska ingå i högkostnadsskyddet. TLV bedömde svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög och att behandlingseffekten jämfört med jämförelsealternativet bedömdes som fördelaktig. Detta är dock förknippat med mycket stor osäkerhet eftersom det saknas kontrollgrupper i studierna.

TLV bedömde vidare att den hälsoekonomiska bedömningen för Zykadia är förknippad med mycket stor osäkerhet. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en

sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen om en riskdelning på behandlingsresultat. Riskdelningen säkerställde att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i alla känslighetsanalyser låg mellan 440 000 – 930 000 kronor. Beslutet om pris och subvention villkorades med att företaget senast den 31 december 2018 ska skicka in en ny hälsoekonomisk analys. Det finns behov av ytterligare ett behandlingsalternativ för patienterna eftersom det finns mycket få befintliga behandlingsalternativ samt att dessa har en mycket begränsad effekt.

Mot bakgrund av rådande osäkerheter ska beslutet förenas med ett villkor om uppföljning. Företaget ska senast den 31 december 2018 inkomma med en ny hälsoekonomisk analys baserad på data från den jämförande fas 3-studien mellan ceritinib och docetaxel.

### **Mekinist (dnr 3948/2015)**

TLV beslutade att Mekinist skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Mekinist är indicerat för behandling av vuxna patienter med malignt melanom. TLV bedömde osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten som mycket hög. Det bedömdes även osäkert hur länge patienter som får Mekinist i kombination med dabrafenib kommer att behandlas i klinisk praxis. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen om en riskdelning på behandlingens längd. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen säkerställs att kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med denna svårighetsgrad. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingens kostnad minskar. Riskdelningen ledde till att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterade levnadsår reducerades till 700 000–960 000 kronor.

### **Ibrance (palbociklib) dnr 3686/2016**

TLV beslutade att Ibrance skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Ibrance är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Det föreligger stora osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten, vilket främst beror på osäkerheter kring överlevnadsvinst samt behandlingens längd. Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd som tillförts ärendet.

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingens kostnad minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 890 000 kronor. TLV bedömde att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Den faktiska behandlingens längden kommer att följas upp i samband med landstingens uppföljning av sidoöverenskommelsen.

### **Orkambi (lumakaftor och ivakaftor) dnr 45/2018**

TLV beslutade att Orkambi som används för behandling av cystisk fibros (CF) ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömde att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög. Jämförelsealternativet är standardbehandling vid cystisk fibros. Orkambi har visats ha en måttlig effekt, men vissa patienter har haft en relativt bättre effekt av behandlingen TLV bedömde att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är mycket höga, främst beroende på att de patienter som har relativt bättre effekt av behandlingen inte går att identifiera innan behandlingen startar, samt att det är osäkerheter kring behandlingens längden. Det är 245 patienter som

kan vara aktuella för behandling med Orkambi men endast omkring 40 patienter som skulle ha relativt bättre effekt och kvarstå på behandling.

TLV konstaterade att behovet av ny sjukdomsmodifierande behandling är stort och att det också är en begränsad patientgrupp som kommer att vara aktuella för behandling med Orkambi. Sidoöverenskommelsen som har tecknats mellan företaget och landstingen har tillförts ärendet och innebär att kostnaden för användning av Orkambi minskar och är mellan 1 540 000 kr och 1 650 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

I TLV:s grundscenari vinner patienter som behandlas med Orkambi 1,65 QALY jämfört med de som behandlas med jämförelsealternativet. Vid en samlad bedömning av ärendet ansåg TLV att det var rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Orkambi än vad TLV vanligtvis gör vid mycket svåra tillstånd.

## **7 Synpunkter från externa parter**

---

TLV har tillfrågat två experter i utredningen i dnr 2022/2017; Synnöve Lindemalm barnläkare på Karolinska Universitetssjukhuset och Olof Danielsson överläkare på neuromuskulära enheten på Universitetssjukhuset i Linköping. Deras svar på de mest relevanta frågorna finns bifogat i bilaga 2. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

## 8 Sammanvägning

Duchennes muskeldystrofi (DMD) karaktäriseras av tilltagande muskelsvaghet och tidig förlust av gångförmågan. Patienterna får med tiden behov av rullstol och ventilationsassistens och sjukdomen leder till för tidig död.

Translarna är endast indikerat för behandling av patienter med en nonsensmutation i dystrofingenen (nmDMD patienter). Antalet patienter i Sverige med denna mutation beräknas vara 24 stycken och cirka en patient per år kan antas tillkomma. Behandling är endast indikerat för patienter med gångförmåga och i dagsläget finns det 13 patienter med mutationen som har gångförmåga.

Duchennes muskeldystrofi är en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad eftersom patienterna drabbas av allvarlig skada, betydande invaliditet och för tidig död.

Translarna är inte avsett att ersätta någon befintlig terapi utan används som tillägg till bästa tillgängliga vård, inklusive kortikosteroidbehandling för de patienter som tolererar detta. TLV bedömer därför att bästa tillgängliga vård är det mest relevanta jämförelsealternativet.

Translarna har utvärderats i två placebokontrollerade kliniska studier på 48 veckor vardera. Det primära effektmåttet var längden patienten kan gå på sex minuter. Studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat vad gäller det primära effektmåttet, men resultat för både det primära och de sekundära effektmåtten uppvisar positiva trender till fördel för Translarna. TLV bedömer att Translarna sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter, vilket givet dessa patienters tillstånd, förmodligen är av nytta för patienterna och har ett kliniskt värde. Osäkerheter gällande effekten kvarstår dock och ytterligare kliniska data behövs för en säkrare bedömning.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför Translarna i tillägg till bästa tillgängliga vård mot endast bästa tillgängliga vård. Det huvudsakliga effektmåttet som används i modellen är tid till förlorad gångförmåga, vilket i modellen påverkar sjukdomsförloppet och därmed både kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår, vilket leder till att denna parameter har stor påverkan på resultatet.

Ansökt pris (AUP) för Translarna som används i den hälsoekonomiska modellen är 983 kronor för en 125 mg dospåse. Dagskostnaden för behandling varierar beroende på vikt. I modellen väger patienterna mellan 26 och 52 kg vilket resulterar i en dagskostnad på mellan 7 900 kronor och 15 700 kronor.

I TLV:s grundscenario medför behandling med Translarna att naturalförloppets genomsnittliga tid till förlorad gångförmåga förskjuts med 7,1 år. I TLV:s grundscenario vinner en patient som behandlas med Translarna cirka 3,4 kvalitetsjusterade levnadsår

TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är mycket höga och detta är främst kopplat till osäkerheten kring effekt, det vill säga tidpunkten för förlorad gångförmåga, en parameter som har stor påverkan både på kostnader och på kvalitetsjusterade levnadsår.

TLV tillämpar sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd.

Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet.

Av Prioriteringscentrums rapport i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87) framgår att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med

vanligare och svåra tillstånd. Detta innebär att TLV kan acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid sällsynta tillstånd än för läkemedel som används för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna.

Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna. Även om en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

TLV har i tre tidigare fall (Cerezyme och Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom och Orkambi för behandling av Cystisk fibros) accepterat en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår bland annat med hänvisning till tillståndens sällsynthet, det vill säga att det är frågan om få patienter som lider av sjukdomarna och som är aktuella för behandling. TLV tog även hänsyn till att det var mycket svåra sjukdomstillstånd för vilket andra behandlingsalternativ saknades. Cerezyme och Vpriv har även en god effekt och det var angeläget att patienterna med Gauchers sjukdom fick fortsatt behandling eftersom de annars riskerade att progrediera i sin sjukdom. Orkambi har visats ha en måttlig effekt, men vissa patienter har haft en relativt bättre effekt av behandlingen och det ansågs vara av stort värde för patienter med en progredierande sjukdom att fördröja sjukdomens förlopp. TLV bedömde att en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 2 miljoner kronor kunde anses rimlig för Cerezyme och Vpriv. För Orkambi bedömde TLV att en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 1,54 till 1,65 miljoner kronor var rimlig.

TLV bedömer att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Translarna än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta eftersom det saknas andra behandlingsalternativ vid Duchennes muskeldystrofi och för att antalet patienter aktuella för behandling med Translarna är mycket litet. Vidare bedömer TLV att Translarna, trots de osäkerheter som föreligger gällande effekten, sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD-patienter och är av nytta för patienterna. Det är angeläget att patienter med nmDMD, som är ett sällsynt tillstånd, får tillgång till behandling som sannolikt kan fördröja sjukdomens förlopp.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning av Translarna minskar. Enligt sidoöverenskommelsen ska företaget ersätta regionerna med läkemedelskostnaden för Translarna [-----] Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Translarna uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1 450 000 kronor för behandling med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård.

Sammantaget och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna bedömer TLV att kostnaden för användningen av Translarna för patienter med nmDMD är rimlig.

Om Translarna används efter att patienten förlorat gångförmågan ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår markant. TLV finner därför skäl att, i enlighet med indikationen, begränsa subventionen för Translarna till patienter med bibehållen gångförmåga.

Eftersom det föreligger stora osäkerheter gällande den kliniska effekten ska företaget åläggas att inkomma med ytterligare kliniska data. Företaget ska senast den sista december 2021 inkomma med resultatet från studie 041 som utförs på begäran av EMA samt den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE. Företaget ska även inkomma med uppgifter som visar att begränsningen följts, dvs. information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas med ovanstående angivna begränsningar och villkor.



## 9 Referenser

---

1. Socialstyrelsen, *Duchennes muskeldystrofi*. 2012.
2. EMA, *Assessment report Translarna*. 2014.
3. EMA, *Assessment report Translarna*. 2016.
4. NT-rådet. *NT-rådets yttrande till landstingen gällande Translarna (ataluren) vid Duchennes muskeldystrofi*. 2017.
5. Finkel, R.S., et al., *Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e81302.
6. Bushby, K., et al., *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*. Muscle Nerve, 2014. **50**(4): p. 477-87.
7. McDonald, C.M., et al., *Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2017. **390**(10101): p. 1489-1498.
8. EMA, *CHMP extension of indication variation assessment report Translarna*. 2018.
9. EMA, *Assessment report Translarna*. 2019.
10. Henricson, E., et al., *The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year*. PLoS Curr, 2013. **5**.
11. Escolar, D.M., et al., *Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy*. Neurology, 2011. **77**(5): p. 444-52.
12. McDonald, C.M., et al., *Lung function in ataluren-treated, non-ambulatory patients with nonsense mutation Duchenne muscle dystrophy from long-term extension trial versus untreated patients from natural history study*, in *French Society of Pediatric Neurology 2017*: Paris, Frankrike.
13. Luo, X., et al., *Lung function in ataluren-treated, non-ambulatory patients with nonsense mutation Duchenne muscle dystrophy from long-term extension trial versus untreated patients from natural history study*, in *10th Neuromuscular Translational Research Conference*. 2017.
14. Phillips, M.F., et al., *Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(12): p. 2191-4.
15. Riebling, P., et al., *Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative method to determine treatment effect in trials in Duchenne muscle dystrophy*, in *The European Paediatric Neurology Society Congress*. 2017: Lyon, Frankrike.
16. Pane, M., et al., *Reliability of the Performance of Upper Limb assessment in Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord, 2014. **24**(3): p. 201-6.
17. Mayer, O.H., et al., *Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy*. Pediatr Pulmonol, 2015. **50**(5): p. 487-94.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

## Bilaga 2 - Frågor och svar från TLV:s experter gällande Translarna

### Förklaring färgkodning

*TLV:s fråga*

Svar från TLV:s vetenskapliga råd, barnläkaren Synnöve Lindemalm, Karolinska Universitets-sjukhuset

Svar från TLV:s expert, överläkaren Olof Danielsson, neuromuskulära enheten, Universitets-sjukhuset i Linköping

### Frågor och svar

*1. Vad är den förväntade livslängden för patienter med DMD i Sverige?*

Livslängden har ökat pga. förbättrade behandlingsmetoder. Generellt sett är förväntad livslängd ca 30 år. Men livslängd upp mot 40 år förekommer inte helt sällan [7].

Uppskattningsvis 30-35 år, långsamt ökande sedan mer än 20 år. Jag tror inte att det finns säkrare aktuella data. Flera patienter har passerat 40 år. De som insjuknar nu har sannolikt en förväntad livslängd som överstiger 35 år.

*2. Till vilken ålder brukar patienter med DMD kunna gå?*

Med kortisonbehandling någonstans mellan 13-17 år. Tidpunkten för detta varierar mycket. Men för flertalet är det i 10-12-årsåldern enligt Socialstyrelsen [8].

Det finns en relativt stor åldersvariation, men i naturförloppstudier innan det förelåg en allmän rekommendation om tidig steroidbehandling, var >95% rullstolsberoende vid 13 år.

*3. I de kliniska studierna av Translarna har det primära effektmåttet varit längd patienten kan gå på sex minuter (6MWD) och sekundära effektmått har varit funktionstester som görs på tid, så som gå/springa 10 meter, gå 4 steg uppför och 4 steg nerför trappa.*

6MWD har varit det etablerade effektmåttet vid behandlingsstudier av DMD. Och det har varit det måttet som läkemedelsmyndigheter har krävts i behandlingsstudier. En nackdel med testet är att en kraftig försämring av gångsträckan inträder inom ett för sjukdomen relativt kort tidsintervall, och information det ger om sjukdomens fortsatta förlopp, efter det att patienterna blir rullstolsberoende, är oklar. Om patienter inkluderas som har långt till förlust av gångförmåga, så är förefaller det relativt svårt att påvisa en faktisk positiv läkemedelseffekt, om en sådan finns. Det är därför bra om testet kompletteras med andra effektmått, t ex de i studien använda. Kan en tydlig effekt på 6MWD påvisas, så får det emellertid betraktas som relativt tungt vägande för att preparatet har en effekt på sjukdomen.

*a. Hur väl överensstämmer resultat från dessa typer av effektmått med DMD patienters kliniska tillstånd?*

God klinisk överensstämmelse [9]. Det är mått som används i klinisk praxis.

För de närmaste åren som föregår rullstolsberoende så får det betraktas som väl överensstämmande.

*b. Finns det något annat effektmått som bättre skulle kunna återspegla patienternas kliniska tillstånd? Skulle det effektmåttet i så fall kunna användas för att utvärdera behandlingseffekt?*

Det är bra och objektiva mått som är använda. Ett annat mått som används kliniskt är tid det tar att resa sig från golvet.

Det finns andra effektmått, som dock inte är lika väl validerade, t ex de som rör armarnas muskulära funktion och av lungfunktionen. Dessa torde vara särskilt lämpliga som effektmått av patienter som förlorat sin gångförmåga. Men på den undersökta gruppen så kan de inte anses vara bättre eller ens lika bra. *North Star Ambulatory Assessment* är en sammanräkning av många effektvariabler. Den har förutsättningar att bli ett viktigt effektmått i studier gällande ett större intervall av sjukdomen.

4. Om tiden tills en DMD patient förlorar gångförmågan förlängs innebär det  
a. att risken för skolios minskar?

Ja, man ser inte skoliosutveckling hos patienter med gångförmåga.

b. att tid till behov av ventilationsassistens förlängs?

Man har inte uppmätt en förbättrar ventilationsförmåga postoperativt jämfört med preoperativt. Men eftersom en fortsatt skoliosutveckling annars sker, så har man antagit det. Det har emellertid inte tydligt kunnat beläggas av föreliggande studier.

c. att tid till död förlängs?

I tidigare naturalförloppsstudier har man sett en tydlig korrelation mellan tid för rullstolsberoende och överlevnadstid. Sannolikt indikerar en förlängd tid till rullstolsberoende till följd av behandling också en förlängd överlevnad. Om medicinen medför att den förra tiden förlängs är det fullt möjligt, men inte bevisat, att överlevnadstiden förlängs i större grad, vid fortsatt behandling, såvida medicinens effekt inte är övergående. Man hade gärna sett att muskelbopsier var gjorda efter behandlingsinsättning, och kanske ännu hellre inför slutet av uppföljningstiden. Undersökning av dystrofinuttryck, gärna med kvantifiering, skulle ju kunna ge svar på om man kan förvänta sig en fortsatt effekt. Hos de patienter som inte uttryckte dystrofin alls eller mycket lite skulle man ju inte förvänta sig ha svarat på behandlingen och borde rimligen sluta med medicineringen. Deras inklusion i studien torde ju också ha medfört att effekten på de som återfick förmåga att bilda dystrofin underskattades.

Utveckla gärna med ett resonemang om möjligt

Jag kan ej svara på dessa frågor. Jag hittar ej vetenskaplig eller kliniska belägg för detta. Det är kliniskt viktigt att stående bibehålls så länge som möjligt.

5. [-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----] ]  
Ja. Som för många andra [-----  
-----  
-----] ]

Jag tycker att de är relevanta.

6. Resursutnyttjande: I den hälsoekonomiska modellen inkluderas följande resurser för en genomsnittspatient, tycker ni att de förefaller rimliga? [-----

-----]

Ja, detta är rimligt.

En allmän betraktelse är att de uppräknade vårdkontaktarna utgår från vad man tycker är önskvärt. Jag tror att endast en mindre andel av vårt lands Duchennepatienter har tillgång till sjukvårdsresurser i den omfattningen. Om det förekommer hos våra mest ambitiösa centra som följer barn med sjukdomen, så gäller det knappast alls för vuxenpopulationen. Den enskilda post som jag ställer mig mest tveksam till, är antalet [-----

-----  
-----  
-----  
-----]

## Referenser

7. Kieny, P., et al., *Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011*. Ann Phys Rehabil Med, 2013. **56**(6): p. 443-54.
8. Socialstyrelsen, *Duchenne Muskeldystrofi*. 2012, Socialstyrelsen.
9. McDonald, C.M., et al., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*. Muscle Nerve, 2013. **48**(3): p. 343-56.