

Datum
2021-10-21**Vår beteckning**
682/2021**SÖKANDE**Roche AB
Box 1228
171 23 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Evrysdi, pulver till oral lösning, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Roche AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Evrysdi	Pulver till oral lösning	0,75 mg/ml	1 st flaska 80 ml	573248	85 134,51

UTREDNING I ÄRENDET

Evrysdi är en sjukdomsmodifierande behandling och innehåller den aktiva substansen risdiplam som är avsett för behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos patienter från två månaders ålder, med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3 eller med en till fyra SMN2-kopior. Beredningsformen är pulver till oral lösning, vilket gör att läkemedlet kan tas i hemmet.

Ansökt AUP för Evrydsdi är 86 181 kronor för en förpackning. Detta innebär en läkemedelskostnad på cirka 2,6 miljoner kronor per år för en patient som väger 20 kilogram eller mer. För patienter som väger mindre än 20 kilogram är läkemedelskostnaden lägre. Behandlingen är kontinuerlig och förväntas pågå större delen av patientens liv.

Spinala muskelatrofier är en grupp ärftliga sjukdomar, som innebär att motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned. Nedbrytningen leder till muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi). Det finns flera olika typer av SMA som bland annat särskiljs av ålder vid symtomdebut och den högsta motoriska förmågan som uppnås i livet. SMA typ 1 är den svåraste formen och debuterar inom sex månader efter födseln. För SMA typ 2 upptäcks de första symtomen inom 6–18 månader och för SMA typ 3 efter 18 månader.

I det kliniska underlaget för risdiplam ingår två pivotala studier, FIREFISH del 2 och SUNFISH del 2. FIREFISH del 2 är en öppen och okontrollerad fas III studie där effekt och säkerhet utvärderades hos barn med SMA typ 1. SUNFISH del 2 är en randomiserad och placebokontrollerad fas III studie där effekt och säkerhet utvärderades hos barn och vuxna med SMA typ 2 och typ 3. Företaget har även kommit in med indirekta jämförelser mot Spinraza.

Företaget anger att den kliniskt mest relevanta behandlingen för SMA typ 1–3 upp till 18 års ålder är Spinraza (nusinersen), varför det också utgör företagets val av jämförelsealternativ. För patienter över 18 år finns ingen rekommenderad eller subventionerad sjukdomsmodifierande behandling, enligt företaget, varför "ingen behandling" är det kliniskt mest relevanta jämförelsealternativet i denna grupp.

Regionerna och företaget som marknadsför Spinraza har tecknat ett avtal avseende tillhandahållandet av Spinraza inom slutenvården. Det saknas offentligt publicerade uppgifter om den faktiska kostnaden för användning av Spinraza.

För att visa att kostnaden för behandling med Evrydsdi är rimlig i förhållande till nyttan som läkemedlet ger, har företaget kommit in med två separata analyser. I den ena analysen analyseras patienter med SMA typ 1 och i den andra analyseras patienter med SMA typ 2 och

682/2021

SMA typ 3. Båda analyserna är kostnadsnyttoanalyser och bästa understödjande vård (BSC) utgör jämförelsealternativet för samtliga analyserade patienter.

Företagets analys för patienter med SMA typ 1 baseras delvis på TLV:s analyser av Spinraza (dnr 3345/2016). Företaget har ersatt läkemedels- och administrationskostnaderna för Spinraza med kostnaderna för Evrysdi medan allt annat antas vara lika. Företaget menar att detta förfarande är rimligt med anledning av att behandlingseffekten av Evrysdi är jämförbar med behandlingseffekten av Spinraza. Företagets kostnadsnyttoanalys av patienter med SMA typ 2 och SMA typ 3 utgörs av en Markovmodell. Den kliniska effekten som tillämpas i modellen baseras till stor del på den kliniska studien SUNFISH del 2.

Företaget har i vissa hälsoekonomiska analyser inkluderat närståendes livskvalitet och indirekta kostnader för vårdnadshavares produktivitetsförluster. I företagets grundscenario för patienter med SMA typ 1 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 1,5 och 3,1 miljoner kronor. För patienter med SMA typ 2 och 3 uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 2,0 miljoner kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att svårighetsgraden för SMA typ 1, typ 2 och tidigt debuterande typ 3 är mycket hög. Svårighetsgraden för SMA typ 3 på gruppnivå bedöms vara hög. Bedömningen grundar sig på att SMA typ 1 och typ 2 medför en mycket stor sannolikhet för allvarlig skada, för tidig död och betydande invaliditet. Sjukdomen är obotlig, kronisk och gradvis ökande (progredierande). För SMA typ 3 finns däremot en stor variation i sjukdomsbild. Sjukdomssymtomen hos barn med SMA typ 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 liknar varandra. Även om livslängden för patienter med SMA typ 3 är densamma som för normalbefolkningen, förlorar patienter som insjuknar tidigt många levnadsår under en livstid, i synnerhet efter förlust av gångförmågan.

TLV bedömer att Spinraza är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ eftersom det idag används för behandling av patienter med SMA typ 1–3. Även bästa understödjande vård är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för patienter över 18 år och för de patienter under 18 år med SMA typ 1–3 som inte får behandling med Spinraza.

Regionerna och företaget som marknadsför Spinraza har tecknat ett avtal avseende tillhandahållandet av Spinraza inom slutenvården. Det saknas offentligt publicerade uppgifter om den faktiska kostnaden för användning av Spinraza. TLV har därför inte kännedom om det avtalade priset. Det går därmed inte att bedöma om ansökt AUP för Evrysdi är rimligt genom att göra en jämförelse med kostnaden för Spinraza. Därmed bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Evrysdi är bästa understödjande vård.

SMA typ 1

TLV bedömer, i likhet med EMA, att SMA typ 1-patienter med två kopior av SMN2 behandlade med risdiplam (Evrysdi) överlever längre och utvecklar fler motoriska förmågor än motsvarande patienter som endast får bästa understödjande vård. En jämförande placebogrupp ingick inte i den kliniska studien vilket bidrar till osäkerheter. I stället har studier av naturalförloppet använts för att kunna göra en skattning av den kliniska nyttan. Även för SMA typ 1 patienter med tre kopior av SMN2 är det rimligt att anta att risdiplam har en bromsande effekt på sjukdomsförloppet. Patienter med högre antal kopior av SMN2 får en generellt mildare sjukdom än de som har få kopior.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för patienter med SMA typ 1 där Evrysdi jämförs mot bästa understödjande vård. Analysen baseras på TLV:s utredning av Spinraza och förutsätter en jämförbar effekt mellan risdiplam (Evrysdi) och nusinersen (Spinraza). Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse som visar jämförbar effekt avseende överlevnad och uppnående av motoriska förmågor för patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av SMN2. TLV bedömer, mot bakgrund av den indirekta jämförelsen, att företagets antagande om jämförbar effekt mellan risdiplam och nusinersen kan accepteras. TLV bedömer sammantaget att företagets hälsoekonomiska tillvägagångssätt kan godtas.

SMA typ 2 och typ 3

Resultaten från den kliniska studien är förknippade med flera osäkerheter. Skillnaden från placebo på det primära utfallsmåttet MFM-32 var statistiskt signifikant men den absoluta skillnaden var liten och ingen statistisk signifikans från placebo observerades i det sekundära utfallsmåttet HFMSE. TLV:s kliniska expert anger att en liten förbättring i MFM-32 kan leda till förbättrad livskvalitet och att patienterna kan leva ett mer självständigt liv. TLV bedömer, i likhet med EMA, att risdiplam har bättre effekt jämfört med placebo för patienter med SMA

682/2021

typ 2 och patienter med SMA typ 3 som har förlorat gångförmågan. Dokumentation av effekten för patienter som har kvar gångförmågan saknas och kan därför inte bedömas. Bibehållande av en klinisk relevant effekt på lång sikt (>24 månader) är osäker eftersom det saknas studiedata.

För gruppen av patienter med SMA typ 2 och typ 3 har företaget kommit in med en kostnadsnyttoanalys baserad på det kliniska underlaget avseende jämförelsen mot bästa understödande vård. Utöver patienters livskvalitet beaktas i företagens grundscenario även anhörigas livskvalitet och produktivitetsförluster. TLV bedömer att anhörigas livskvalitet och produktivitetsförluster inte ska beaktas, detta i enlighet med rådande TLV-praxis.

Hälsoekonomiska resultat

TLV bedömer att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 2,3–3,1 miljoner kronor för patienter med SMA typ 1 och cirka 7,9 miljoner kronor för patienter med SMA typ 2 och 3. Kostnaderna till ansökt AUP framstår inte som rimliga i förhållande till behandlingens effekt.

Osäkerheterna i resultaten bedöms vara mycket höga och denna bedömning vilar i huvudsak på behandlingens långsiktiga effekt, behandlingens påverkan på överlevnad, samt vilken livskvalitet patienter med SMA har. Trots att dessa osäkerheter bedöms vara mycket höga, framgår tydligt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger det som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med hög och mycket hög svårighetsgrad.

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet. Företaget och regionerna har vid dessa trepartsöverläggningar inte nått en överenskommelse.

Sammantaget bedömer TLV kostnaderna för användning av Evrysdi inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Eva Swahn och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av den medicinska utredaren Tobias Karlberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Egill Jonsson Bachmann och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Staffan Bengtsson

Tobias Karlberg

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.