TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Voxzogo (vosoritid)

Utvärderad indikation

Voxzogo är avsett för behandling av akondroplasi hos patienter i åldern 4 månader och äldre vars epifyser inte är slutna. Diagnosen akondroplasi ska bekräftas med lämpliga genetiska tester.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

Dnr 2039/2025

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Voxzogo (vosoritid), pulver och vätska till injektionsvätska och ATC-kod: M05BX07
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Akondroplasi hos patienter i åldern 4 månader och äldre vars epifyser inte är slutna.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar en fullskalig försäljning på [----------] kronor (AIP).
Trepartsöverläggning	Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna.
Sista beslutsdag	2027-04-12

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Voxzogo	0,4 mg	10 sprutor	50 572,36 kr	51 872,36 kr
Voxzogo	0,56 mg	10 sprutor	50 572,36 kr	51 872,36 kr
Voxzogo	1,2 mg	10 sprutor	50 572,36 kr	51 872,36 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Magdalena Sterky (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Ulrika Sandvik, docent och överläkare i neurokirurgi, Karolinska universitetssjukhuset. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Baserat på den sammanvägda bedömningen av kvalitativa och kvantitativa mått bedömer TLV att svårighetsgraden för akondroplasi är mycket hög. Bedömningen görs mot bakgrund av att akondroplasi är en kronisk livslång sjukdom med en hög och mycket långvarig påverkan på hälsorelaterad livskvalitet samt en viss förkortad förväntad återstående livslängd.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Voxzogo som tillägg till bästa understödjande vård (BUV) är inget tillägg till BUV. Detta mot bakgrund av att det inte finns någon övrig godkänd läkemedelsbehandling som adresserar den underliggande orsaken till akondroplasi.
Relativ effekt och säkerhet	För barn i åldern 5 till 17 år bedömer TLV att behandling med vosoritid som tillägg till BUV har bättre effekt än inget tillägg till BUV avseende årlig tillväxthastighet. Bedömningen baseras på data från den pivotala kliniska studien 111–301. Studien bedöms ha lämplig design, vara av god kvalitet och ha god överförbarhet till den avsedda patientgruppen och bedömningen är därmed förenad med låg osäkerhet. Även för barn under fem år bedömer TLV att vosoritid som tillägg till BUV har bättre effekt än inget tillägg till BUV avseende årlig tillväxthastighet. Mot bakgrund av att det var ett lågt patientantal i placebogrupperna i den placebokontrollerade studien 111–206 bedömer TLV att det är rimligt att utgå ifrån data från förlängningsstudien 111–208 som jämförs med publicerade naturalförloppsdata. TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet kring effektstorleken hos patienter under fem år då indirekta jämförelser alltid medför ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och då resultaten från en indirekt jämförelse sällan uppnår samma bevisvärde som direkt jämförande studier. TLV bedömer även att det finns betydande osäkerhet kring långtidseffekten av vosoritid.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där Voxzogo i tillägg till BUV jämförs mot inget tillägg till BUV för patienter med akondroplasi. Företagets hälsoekonomiska modell baseras på en kostnadsnyttoanalys i form av en singelkohort-markovmodell som är uppbyggd av två hälsotillstånd, levande och död. Behandling med Voxzogo antas leda till högre kostnader, men en ökad längd antas ge förbättrad livskvalitet (QALY), minskad risk för komplikationer och mortalitet jämfört med BUV.
Modellering av klinisk effekt	Det viktigaste effektmåttet i den hälsoekonomiska analysen är årlig tillväxthastighet (AGV) som baseras på tillväxtkurvor för akondroplasi och generella befolkningen. Utfallsmåttet utgörs av en förändring i centimeter från baslinjen som hämtas från naturalförloppsdata [---------] och kliniska studier. Längd Z-poäng, standardavvikelser från medellängd, används som surrogatmått för att skatta Voxzogos påverkan på livskvalitet samt risken för komplikationer och mortalitet. Komplikationer modelleras som akuta händelser med en engångskostnad och livskvalitetsförlust. Långvariga komplikationer exkluderas från analysen. TLV anser att användningen av längd Z-poäng och en singelkohortmodell medför osäkerhet eftersom modellen inte fångar variationer i ålder, behandlingslängd och behandlingseffekt mellan patienter i klinisk praxis och kan därmed leda till en över- eller underskattning. TLV utgår trots detta från företagets modellering.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget skattar livskvalitetsvikter med en kvadratisk regressionsmodell, där kortare kroppslängd antas vara förknippad med lägre livskvalitet. Livskvaliteten förväntas därefter öka exponentiellt med patientens längd Z-poäng. Data över livskvalitetsvikterna är hämtade från en publicerad studie över vuxna ur normalbefolkningen i Storbritannien. TLV anser att modelleringen av livskvalitetsvikterna är förenklad eftersom den endast tar hänsyn till att längdstandardavvikelsen påverkar livskvaliteten. TLV utgår i stället från den linjära modell som FINOSE tog fram i tidigare utredning (dnr.1345/2023). Den linjära modellen ger en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,62 vilket är mer i linje med publicerade livskvalitetsvikter som mätts upp i patientpopulationen. En livskvalitetsvinst om 0,1 vid uppnådd längd om 150 centimeter inkluderas i den hälsoekonomiska modellen.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaderna för Voxzogo uppgår till i genomsnitt [----------] kronor per patient och år. Företaget inkluderar även kostnader associerade med komplikationer.

Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att behandlingseffekten av Voxzogo är förknippad med hög osäkerhet. Eftersom ingen patient har behandlats med Voxzogo från fyra månaders ålder fram till dess att epifyserna stängs vid 16 års ålder saknas data om behandlingens effekt på slutlig vuxenlängd. Det saknas även långtidsdata som visar hur förändringen i längd Z-poäng påverkar livskvaliteten samt risken för komplikationer och mortalitet. TLV anser därför att användningen av längd Z-poäng som surrogatmått medför stor osäkerhet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [----------] kronor. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Voxzogo uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är hög och det grundar sig främst i osäkerheten kring antaganden om Voxzogos effekt och påverkan på livskvalitet. Inom ramen för en trepartsöverläggning har parterna enats om en sidoöverenskommelse. Under vissa förutsättningar kan TLV acceptera en högre kostnad i förhållande till hälsovinsten för ett läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd, jämfört med ett läkemedel för mer vanliga men lika svåra hälsotillstånd. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska hälsotillståndet vara mycket sällsynt och ha en mycket hög svårighetsgrad och läkemedlet ska ge en kliniskt relevant hälsovinst. Om dessa kriterier är uppfyllda avgör graden av sällsynthet och graden av osäkerhet i den hälsoekonomiska utvärderingen hur hög kostnad TLV kan acceptera. TLV bedömer att Voxzogo uppfyller kriterierna för att TLV ska acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedöms kostnaderna för Voxzogo vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger för patienter med akondroplasi. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1

2 Akondroplasi 1

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 3

3 Läkemedlet 4

3.1 Indikation 4
3.2 Verkningsmekanism 4
3.3 Dosering/administrering 5

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 5

5 Jämförelsealternativ 5

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 5

6.1 Kliniska studier 5
6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt 7

7 Särskilda kriterier för läkemedel vid mycket sällsynta tillstånd 9

8 Hälsoekonomi 10

8.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 10
8.2 Effektmått 11
8.2.1 Klinisk effekt 11
8.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet 15
8.3 Kostnader 20
8.3.1 Kostnader för läkemedlet 20
8.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande 20
8.3.3 Indirekta kostnader 20

9 Resultat av hälsoekonomisk analys 22

9.1 Företagets grundscenario 22
9.1.1 Antaganden i företagets grundscenario 22
9.1.2 Resultatet i företagets grundscenario 22
9.1.3 Företagets känslighetsanalyser 23
9.2 TLV:s grundscenario 23
9.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario 23
9.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario 23
9.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och osäkerheter i resultaten 24
9.3 Samlad bedömning av resultaten 25

10 Regler och praxis 27

10.1 Den etiska plattformen 27
10.2 Författningstext m.m. 27

11 Referenser 27

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 29

1 Företagets ansökan

Voxzogo är godkänt för behandling av akondroplasi hos patienter i åldern 4 månader och äldre vars epifyser inte är slutna. Diagnosen akondroplasi ska bekräftas med lämpliga genetiska tester. Företaget ansöker om subvention för hela den godkända indikationen.

Företaget har ansökt om subvention för Voxzogo tidigare (dnr 1345/2023). Nämnden för läkemedelsförmåner avslog denna ansökan då kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s analyser var högre än den nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimligt oavsett sjukdomens svårighetsgrad.

2 Akondroplasi

Innehållet i nedanstående text är hämtat från Socialstyrelsen [1].

Akondroplasi är en ärftlig sjukdom som orsakas av en mutation i en gen som kallas fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (FGFR3). Sjukdomen tillhör gruppen skelettdysplasier och kännetecknas av uttalad kortväxthet. Det är framför allt tillväxten av armar och ben som är påverkad, medan bålens längd endast är lätt reducerad. Huvudet är vanligtvis stort med framträdande panna och ett litet mellanansikte. Händerna är korta med korta och relativt jämnlånga fingrar. Ansiktets utformning medför ofta minskat utrymme för de övre luftvägarna, vilket bidrar till att andningssvårigheter är vanliga.

Skelettets uppbyggnad skiljer sig från det normala på flera sätt. Kotkropparna har ett avvikande utseende och kvaliteten på den bindväv som stabiliserar ryggraden är nedsatt. Tillsammans med belastningen från ett relativt tungt huvud leder detta ofta till förändrade ryggradskrökningar. Ryggradskanalen är dessutom betydligt trängre än normalt, vilket kan orsaka kompression av ryggmärgen och nervrötterna.

Skelettavvikelserna och de trånga förhållandena för ryggmärgen och förlängda märgen[1] kan ge upphov till ortopediska och neurologiska komplikationer, särskilt i vuxen ålder. Symtomen kan omfatta svårigheter att gå längre sträckor, ryggtrötthet, smärta, känselnedsättning, stickningar i benen, muskelsvaghet, förlamningar och inkontinens. Hjulbenthet är vanligt liksom en vaggande gång, vilket beror på bäckenets utformning samt höftledernas infästning och rörelseomfång. De flesta leder är överrörliga, men ökad muskelstyrka med stigande ålder bidrar successivt till att stabilisera lederna.

Den kognitiva utvecklingen påverkas inte vid akondroplasi. Däremot är dödligheten förhöjd jämfört med befolkningen i övrigt, vilket sannolikt är relaterat till komplikationer som påverkar andning och cirkulation.

Sjukdomsbilden och symtomen av akondroplasi varierar beroende på patientens ålder vilket beskrivs närmare nedan.

Nyföddhetsperioden och de två första levnadsåren
Vid födseln har barn med akondroplasi normal eller nära normal kroppslängd. Under de första månaderna kan längdtillväxten vara normal, men sedan avtar den markant. Vid två års ålder är barn med akondroplasi cirka 14 cm kortare än genomsnittet för åldern. Under nyföddhetsperioden och de två första levnadsåren präglas akondroplasi, utöver avvikande tillväxt, av försenad motorisk utveckling samt olika neurologiska, respiratoriska och ortopediska manifestationer. Huvudomfånget är ofta förstorad redan tidigt och kan öka ytterligare under de första levnadsåren.

[1] Förlängda märgen är den nedersta delen av hjärnstammen som övergår i ryggmärgen.

Neurologiskt kan ett trångt stort nackhål (foramen magnum) och en förträngd ryggradskanal medföra påverkan på hjärnstam och ryggmärg. Detta kan leda till muskelsvaghet, avvikande reflexer och störd andningsreglering. En del barn utvecklar störd cirkulation av hjärnvätskan, vilket kan orsaka hydrocefalus och ökande huvudomfång.

Andningsproblem är vanliga och beror främst på trånga övre luftvägar till följd av underutvecklat mellanansikte, trångt svalg och – i vissa fall – minskad diameter av bröstkorgen. Barnen kan snarka, ha sömnrelaterade andningsuppehåll och uppvisa försämrad sömnkvalitet.

Öron- och hörselproblem förekommer ofta eftersom örontrumpeten är trängre än normalt, vilket ökar risken för återkommande inflammationer och vätska i mellanörat. Hörselnedsättning kan uppstå och bidra till försenad talutveckling.

Den motoriska utvecklingen är vanligtvis försenad. Barnen har ofta låg muskeltonus, försenad huvudkontroll och nedsatt grovmotorisk utveckling. De utvecklar ibland alternativa rörelsemönster anpassade till sin anatomi, medan finmotoriken generellt påverkas i mindre utsträckning. De flesta barn lär sig gå först vid omkring två till två och ett halvt års ålder. Ortopediskt är kyfos i ryggens bröstrygg-ländryggsövergång vanligt under det första levnadsåret. De flesta barn har också överrörliga leder, med undantag för armbågarna där sträckförmågan ofta är begränsad. Dessutom är ökad svettning, särskilt nattetid, ett vanligt fynd under spädbarns- och småbarnsåren.

Småbarnsåren och skolåldern
Barn med akondroplasi växer långsamt under åren före puberteten. Det innebär till exempel att en sjuårig pojke eller flicka är cirka 25 centimeter kortare än sina jämnåriga kamrater. Trånga förhållanden i ryggradskanalen (spinal stenos) kan ge symtom i form av ryggtrötthet, smärtor, känselbortfall och stickningar i benen, samt förlamningar och påverkan på urinblåsa och tarm som kan leda till inkontinens.

På grund av ansiktsskelettets bristande tillväxt kan det främre bettet vara trångt med ett öppet bett, vilket innebär att framtänderna inte möts. Om svalgtonsillerna och adenoiden (körteln bakom näsan) är förstorade kan utrymmet i de övre luftvägarna bli begränsat och göra att talet blir otydligt. Svårigheter att styra svalgmotoriken samt de annorlunda förhållandena i munhålan kan också leda till ätsvårigheter.

Från och med att barnen börjar gå utvecklas en svank (lordos) i ländryggen. Den är ofta måttlig men kan någon gång bli mer uttalad, vilket förstärker ett rörelsemönster med vaggande gång. Orsaken till lordosen är bäckenets och höftledernas annorlunda uppbyggnad och rörelseomfång. Svårighet att helt sträcka ut i höftleden (flexionskontraktur) bidrar till ökad lordos.

Vuxna patienter
Slutlängden för kvinnor med akondroplasi är cirka 124 cm och för män cirka 133 cm. Kortväxtheten beror huvudsakligen på de korta benen, medan sitthöjden ofta bara är marginellt förkortad. Armspannet för en vuxen med akondroplasi är drygt 60 cm kortare än för en person av genomsnittslängd. Räckvidden är därför starkt begränsad vilket inte minst har psykosocial betydelse och påverkan på dagliga aktiviteter.

Sömnproblematik är vanligt vid akondroplasi. Utöver en direkt påverkan på patientens livskvalitet kan en kroniskt bristfällig andning nattetid på sikt orsaka en bestående störning av hjärt- och lungcirkulationen (pulmonell hypertension) med förhöjt tryck i lungkretsloppet. På sikt medför detta en risk för utveckling av hjärt-lungsjukdom.

Hos de flesta vuxna med akondroplasi ger den trånga ryggradskanalen så småningom symtom från påverkade nerver. Genom benpålagringar på kotorna, som normalt kommer med ökande ålder (degenerativ spondylos), minskar utrymmet ytterligare, och ryggmärgsnerverna kan komma i kläm. Detta kan orsaka eller förvärra symtom som ryggtrötthet, smärtor, känselbortfall, stickningar och svaghet i benen samt inkontinens.

Felställningar i benen utvecklas ofta under uppväxten och hos mer än 40 procent av patienterna ses hjulbenthet i vuxen ålder. Detta ökar belastningen på ledytorna, vilket med tiden leder till förslitningar (artros) trots att ledbrosket egentligen är normalt.

Upp till 40 procent av vuxna med akondroplasi har en hörselnedsättning som kan ha orsakats av kroniska eller upprepade inflammationer i mellanörat.

Akondroplasi finns hos cirka 4–5 av 100 000 födda. I Sverige föds varje år ungefär 5 barn med akondroplasi, vilket innebär att det uppskattningsvis finns minst 300–400 personer med diagnosen i landet. [1]

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Med stöd från TLV:s anlitade kliniska expert konstaterar TLV att akondroplasi påverkar patienernas förmåga att utföra aktiviteter såsom arbete, studier och deltagande i sociala sammanhang i stor utsträckning. Personer med akondroplasi behöver ofta samordnade insatser från flera medicinska specialistområden, inklusive habilitering. De flesta använder tekniska hjälpmedel som underlättar vardagen, och anpassningar av bostad, skola eller arbetsplats är ofta nödvändiga för att skapa en tillgänglig och fungerande miljö. Patienterna kan även ha svårigheter med att hantera sin personliga hygien, framför allt på grund av korta ben, armar och händer. Enligt TLV:s kliniska expert kan dessa svårigheter påverka självbilden negativt.

Personer med akondroplasi har ofta nedsatt rörlighet. Korta ben och hjulbenthet kan medföra svårigheter att gå längre sträckor. Kyfos (kutryggighet) förekommer hos majoriteten av barnen och kan i vissa fall kvarstå och kräva kirurgisk behandling i vuxen ålder. Med tiden kan rörligheten försämras, bland annat till följd av permanent förkortning av muskler, senor eller annan mjukvävnad runt en led. Felställningar i benen utvecklas ofta under uppväxten och ökar belastningen på lederna, vilket på sikt kan leda till artros. Ortopediska avvikelser kan ibland behöva korrigeras kirurgiskt och olika förebyggande åtgärder kan minska risken för förslitningsskador.

Smärtor i armar och ben är vanligt förekommande. Dessutom rapporteras ryggtrötthet, känselbortfall, stickningar i benen, inkontinens, nedsatt hörsel och nattliga svettningar.

Sömnproblem är vanliga hos personer med akondroplasi. Obstruktiv sömnapné (OSA) förekommer hos upp till 50 till 70 procent av barn med akondroplasi och hos omkring 60 procent av vuxna patienter. Tillståndet orsakas av förträngningar i de övre luftvägarna och kan leda till andningssvårigheter, ökad risk för plötslig spädbarnsdöd samt kardiovaskulära komplikationer såsom hypertoni. OSA yttrar sig ofta som snarkningar, andningsuppehåll under sömn och uttalad dagtrötthet.

Att leva med en kronisk sjukdom innebär generellt viss grad av oro och patienter med akondroplasi kan uppleva oro, ångest och/eller depression. Med tiden utvecklar många strategier för att hantera sin situation (coping). Enligt TLV:s anlitade expert behöver genomsnittspatienten tidig psykosocial uppföljning, anpassning av omgivning samt ökat samhällsstöd för att öka självständigheten och den hälsorelaterade livskvaliteten.

Slutligen finns det en ökad dödlighet i alla åldersgrupper hos patienter med akondroplasi. TLV har tidigare bedömt att livslängden i genomsnitt är förkortad med cirka tio år vilket kan orsakas av påverkan på andningen och blodcirkulationen (dnr 1345/2023).

TLV:s diskussion
Hälsotillståndets svårighetsgrad bedöms utifrån en fyrgradig skala: låg, medelhög, hög eller mycket hög. Hälsotillståndets påverkan på patienternas livslängd och den hälsorelaterade livskvaliteten avgör var på skalan som det aktuella hälsotillståndet placeras. Hur ofta symtomen förekommer (frekvens), hur länge sjukdomen varar (varaktighet) och risken att patienten försämras eller drabbas av en hälsoförlust i framtiden har också betydelse. TLV får även beakta antal förlorade kvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) i bedömningen av svårighetsgrad. En sådan beräkning syftar till att kvantifiera en patients livskvalitetsförlust och förlorade levnadsår i förhållande till att inte befinna sig i hälsotillståndet (se punkt 19i TLV:s allmänna riktlinjer för subvention och prissättning av läkemedel).

TLV konstaterar att akondroplasi är en kronisk sjukdom som ger patienterna ständiga fysiska och psykiska besvär av olika karaktär och med en hög påverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Akondroplasi är ett medfött tillstånd som påverkar individen under hela livet. Även om den förväntade överlevnaden i många fall är relativt lång medför tillståndet en varaktig nedsättning av livskvaliteten genom bland annat återkommande medicinska komplikationer, funktionsnedsättning och begränsningar i det dagliga livet. Den hälsorelaterade belastningen uppkommer tidigt och kvarstår under patientens livstid, vilket innebär att den samlade förlusten av hälsa över tid blir betydande. Mot denna bakgrund bedömer TLV att kvantitativa mått som fångar den ackumulerade förlusten av hälsa över patientens livstid är av särskild betydelse som komplement till de kvalitativa aspekterna vid svårighetsgradsbedömningen. Detta är särskilt relevant eftersom de huvudsakliga behandlingsvinsterna förväntas uppstå successivt under en lång tidsperiod, medan behandlingskostnaderna till stor del uppkommer i början av behandlingen. Till följd av diskontering får framtida hälsovinster ett relativt mindre genomslag i den hälsoekonomiska analysen än vad deras faktiska betydelse för patienterna över livstiden kan ge intryck av. Vid en samlad bedömning, där såväl tillståndets medicinska konsekvenser som den betydande förlusten av kvalitetsjusterade levnadsår beaktas, bedömer TLV att svårighetsgraden för akondroplasi är mycket hög.

TLV:s bedömning: Baserat på den sammanvägda bedömningen av kvalitativa och kvantitativa mått bedömer TLV att svårighetsgraden för akondroplasi är mycket hög. Bedömningen görs mot bakgrund av att akondroplasi är en kronisk livslång sjukdom med en hög och mycket långvarig påverkan på hälsorelaterad livskvalitet samt en viss förkortad förväntad återstående livslängd.

3 Läkemedlet

Voxzogo innehåller den aktiva substansen vosoritid. I Sverige godkändes Voxzogo den 3 augusti 2021 genom den centrala proceduren.

3.1 Indikation

Voxzogo är avsett för behandling av akondroplasi hos patienter i åldern fyra månader och äldre vars epifyser[2] inte är slutna. Diagnosen akondroplasi ska bekräftas med lämpliga genetiska tester.

3.2 Verkningsmekanism

Hos patienter med akondroplasi är FGFR3-receptorn permanent aktiverad, vilket hämmar den normala bentillväxten och leder till att skelettet blir kortare än normalt. Den aktiva substansen i Voxzogo, vosoritid, verkar genom att binda till natriuretisk peptidreceptor B (NPR-B), vilket motverkar den överaktiva FGFR3-signaleringen. Därigenom stimuleras bentillväxten.

[2] ändarna på rörbenen där längdtillväxt sker hos barn

3.3 Dosering/administrering

Behandling med vosoritid ska initieras och ledas av läkare med lämpliga kvalifikationer för behandling av tillväxtrubbningar eller skelettdysplasier. Det är viktigt att påbörja behandling av barn i så tidig ålder som möjligt. Volymen av vosoritid som ska administreras för den rekommenderade dosen baseras på patientens vikt och koncentrationen av vosoritid. Den vanliga dosen är 15 µg/kg kroppsvikt. Behandling med detta läkemedel ska avbrytas när det har bekräftats att ingen ytterligare tillväxtpotential finns, vilket indikeras av en tillväxthastighet på <1,5 centimeter/år och epifyser.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inte någon behandling som botar akondroplasi. Behandlingen inriktas på att motverka och lindra symtomen samt kompensera för de funktionsnedsättningar som uppstår.
Under hela uppväxten behöver barn med akondroplasi undersökas och kontrolleras regelbundet av ett flertal olika specialister för att tidigt upptäcka komplikationer och i bästa fall kunna förebygga dem. Det är viktigt att vara medveten om de risker som orsakas av smala övre luftvägar och trånga benkanaler för nerver och kärl i skallbasen och ryggmärgskanalen, liksom de ortopediska och neurologiska komplikationer som kan uppstå.

Samordnade insatser inom flera specialistområden, där habilitering ingår, behövs. Det kan till exempel handla om specialister inom andning/lungfysiologi, barnneurologi, klinisk neurofysiologi, neurokirurgi, neuroradiologi samt ortopedkirurgi. Tidig kontakt med fysioterapeut är viktig. Kontakt med uro- och tarmterapeut för bedömning av urinblåsans och tarmens funktion kan också vara nödvändig, liksom regelbunden kontakt med öronläkare/audiolog för undersökning av hörseln.[1]

5 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ är inget tillägg till BUV.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Voxzogo som tillägg till BUV utgörs av inget tillägg till BUV, då det idag inte finns några andra godkända behandlingsalternativ för patienter med akondroplasi.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Åldersgrupp 5 till 17 år
Företagets underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling med vosoritid i åldersgruppen 5 till 17 år baseras på resultaten av den randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade fas III-studien 111–301 [2]. Patienter som fullföljde studie 111–301 fick vosoritid i den öppna förlängningsstudien 111–302 i upp till sju år [3].

Åldersgrupp under 5 år
Företagets underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling med vosoritid på åldersgruppen <5 år baseras på resultaten av den randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade fas II-studien 111–206 [4]. Patienter som fullföljde studie 111–206 fick vosoritid i den öppna förlängningsstudien 111–208 i upp till fem år. Denna studie är fortfarande pågående.

Studieupplägg samt resultat för primärt effektmått för studierna 111–301, 111–302, 111–206 och 111–208 sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall

111–301, Savarirayan et al. 2020 [2]	Randomiserad, dubbelblind placebo-kontrollerad, fas III-studie 52 veckor behandling med vosoritid (15 µg/kg)	Placebo	Totalt 121 patienter med akondroplasi, bekräftad genom genetisk testning, i åldern 5 till 17 år varav 60 behandlades med vosoritid.	Patienter som fick vosoritid 15 µg/kg växte i genomsnitt 1,57 centimeter mer under behandlingsåret än patienter som fick placebo.
111–302, Savarirayan et al. 2025 [3]	Öppen förlängningsstudie med fortsatt behandling med vosoritid (15 µg/kg) i upp till sju år	Naturalförloppsdata från [------]	Totalt 119 patienter med akondroplasi som fullföljt 111–301.	Treårsjämförelser mellan behandlade och externa obehandlade historiska kontroller visade en extra längdökning på 5,75 centimeter (95 % konfidensintervall [KI]: 4,93–6,57) med vosoritid.
111–206, Savarirayan et al. 2024 [4]	Randomiserad, dubbelblind placebo-kontrollerad, fas II-studie 52 veckor behandling med vosoritid (30 µg/kg för spädbarn i åldern 0–23 månader; 15 µg/kg för barn i åldern 24–59 månader)	Placebo	Totalt 75 patienter med akondroplasi, bekräftad genom genetisk testning, i åldern 0 till <5 år. Patienterna delades in i tre ålderskohorter baserat på ålder vid screening inför studien.	Barn som fick vosoritid hade i genomsnitt större förbättring i längd-Z-poäng än de som fick placebo. Barn som behandlades med vosoritid växte i genomsnitt cirka 0,8 centimeter mer under ett år än barn som fick placebo.
111–208, opublicerade data [5]	Pågående uppföljningsstudie med fortsatt behandling med vosoritid (dosering som i 111–206) i upp till fem år.	Naturalförloppsdata från [--------]	Patienter med akondroplasi som fullföljt 111–206.	Patienter mellan 0,5 – 2 år som behandlades med vosoritid växte cirka [----------) mer under behandlingsåret än externa obehandlade historiska kontroller. Patienter >2 till <5 år som behandlades med vosoritid [---------] växte cirka [----------] mer under behandlingsåret än externa obehandlade historiska kontroller.

Metod

I studie 111–301 var det primära effektmåttet skillnad i årlig tillväxthastighet (AGV, Annual Growth Velocity) mellan vosoritid och placebo. Även effektmåttet gällande förändring av Z-poängen för längd undersöktes. Z-poäng för längd är ett mått som jämför patientens längd med det förväntade medelvärdet för patientens ålder och kön.

I studie 111–206 var de primära målen att utvärdera säkerhet och tolerabilitet samt effekten av vosoritid på förändringen i Z-poängen för längd från baslinjen. Patienterna som deltog i studie 111–206 delades upp i följande tre åldersbaserade kohorter: <6 månader, 6–23 månader och 24–59 månader.

I bägge studierna utvärderades även studiedeltagarnas kroppsliga proportionalitet med avseende på förhållandet mellan övre och nedre kroppslängd.

Patienterna som inkluderades i uppföljningsstudierna följdes tills de nådde den slutliga vuxenlängden (NFAH, Near Final Adult Height) som definieras genom påvisandet av att tillväxtplattan är stängd och ett AGV-värde <1,5 centimeter/år.

Resultat
Vosoritid hade en bättre effekt än placebo avseende tillväxthastighet efter 52 veckors behandling i den pivotala studien (111–301) som inkluderade 121 barn i åldern 5 till 17 år med bekräftad akondroplasi. Studiedeltagarna som fick vosoritid växte i genomsnitt 1,57 centimeter mer under behandlingsåret än de som fick placebo. Resultaten från uppföljningsstudien (111–302) tyder på att förbättringen av tillväxten bibehålls. Skillnaden i förhållandet mellan övre och nedre kroppslängd var inte statistiskt signifikant mellan armarna i studie 111–301. I uppföljningsstudien 111–302 observerades förbättrad kroppsproportionalitet hos barn med akondroplasi som behandlades med vosoritid, mätt som en minskning av förhållandet mellan övre och nedre kroppslängd jämfört med baslinjen.

Även studie 111–206 med 75 barn mellan 4 månader och 5 år med bekräftad akondroplasi visade att vosoritid gav en bättre effekt än placebo när det gäller att öka tillväxthastigheten. Efter ett års behandling hade barnen som fick vosoritid i genomsnitt större förbättringar av Z-poängen för längd än de som fick placebo. Under behandlingsåret växte barnen som fick vosoritid cirka 0,8 centimeter mer än de som fick placebo. Vid vecka 52 visade patienter som fått vosoritid förbättrad proportionalitet mellan över- och underkropp jämfört med placebo-armen.

Biverkningar
Följande information är hämtad ur produktresumén för Voxzogo [6]: De vanligaste biverkningarna av vosoritid var reaktioner vid injektionsstället (85 %), kräkningar (27 %) och sänkt blodtryck (hypotoni) (13 %). I produktresumén anges även att reaktionerna vid injektionsstället var övergående i samtliga behandlingsgrupper och att de inte begränsade behandlingen samt att alla hypotoni-händelser var övergående, gick tillbaka utan åtgärd och inte begränsade behandlingen.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt

Då de öppna förlängningsstudierna inte inkluderade någon placeboarm bygger företagets underlag även på data från en naturalförloppsstudie [----------
---

---]. [7]

Metod
Deltagarna i studierna 111–206 och 111–208 var uppdelade i tre åldersbaserade kohorter. I studie 111–206 ingick 35 patienter i kohort 1 (≥ 24 - <60 månader) varav 19 behandlades med vosoritid och 16 med placebo. I kohort 2 (≥ 6 - <24 månader) och 3 (0 - <6 månader) behandlades 12 patienter med vosortitid och 8 patienter med placebo. Efter att samtliga deltagare övergått till vosoritid i den öppna förlängningsstudien 111–208 jämförde företaget de behandlade barnen med externa obehandlade kontroller från den naturhistoriska studien [-------] genom matchade analyser. [----------
---

----------].

Resultat
Patienter i åldern 0,5 – 2 år som behandlades med vosoritid [--------] växte cirka [-----] centimeter mer per år jämfört med naturalförloppskohorten. Patienter i åldern >2 till <5 år som behandlades med vosoritid [------] växte cirka [-----] centimeter mer per år jämfört med naturalförloppskohorten.

TLV:s diskussion
Företaget baserar behandlingseffekten för vosoritid jämfört med placebo för patienter i åldern 5 till 17 år på resultaten från den pivotala 111–301-studien med stöd av data från den öppna förlängningsstudien 111–302. För barn under fem år använder företaget behandlingseffekten av vosoritid från studie 111–206/111–208 och jämför den med obehandlade patienter från naturalförloppsdata. De placebokontrollerade effektresultaten från studie 111–206 används i scenarioanalyser. Företaget motiverar sitt val av datakälla med att studie 111–206 huvudsakligen var utformad för att utvärdera säkerhet och att antalet patienter i de enskilda ålderskohorterna därmed var begränsat. Detta medförde i sin tur en otillräcklig statistisk styrka för att påvisa statistiskt signifikanta skillnader mellan vosoritid och placebo inom respektive kohort.

Enligt FDA och EMA kan naturalförloppsdata användas som extern kontroll om datakvaliteten är tillräckligt hög och om patientpopulationen är jämförbar med den som får behandling. [8,9] Dessutom kan externa kontroller övervägas när RCT-studier inte är genomförbara. Detta är särskilt relevant vid sällsynta sjukdomar. Retrospektiva tillväxtdata används i stor utsträckning i klinisk praxis för att bedöma tillväxt hos barn. Potentiella nackdelar med extern kontroll som baseras på retrospektiva journaldata är att datakvaliteten kan vara begränsad bland annat på grund av bristfällig dokumentation och/eller urvalsbias. Eftersom den externa kontrollen har genomförts i andra länder än de kliniska vosoritid-studierna finns även en risk att skillnader i vårdpraxis eller populationer påverkar resultatens överförbarhet.

TLV konstaterar att EMA har bedömt att [-------] utgör en relevant och tillförlitlig källa för naturalförloppsdata [10]. TLV konstaterar även att företagets val av metod medför ett ökat antal patienter i kontrollgruppen men att patientantalet i respektive kohort i vosoritid-armen fortfarande är relativt lågt vilket medför en betydande osäkerhet.

TLV konstaterar att vosoritid inte studerats från fyra månaders ålder upp till vuxen ålder hos någon patient och att det därmed finns en osäkerhet kring behandlingseffekten av vosoritid över patientens slutliga längdtillväxt.

TLV:s bedömning: För barn i åldern 5 till 17 år bedömer TLV att behandling med vosoritid som tillägg till BUV har bättre effekt än inget tillägg till BUV avseende årlig tillväxthastighet. Bedömningen baseras på data från den pivotala kliniska studien 111–301. Studien bedöms ha lämplig design, vara av god kvalitet och ha god överförbarhet till den avsedda patientgruppen och bedömningen är därmed förenad med låg osäkerhet.

Även för barn under fem år bedömer TLV att vosoritid som tillägg till BUV har bättre effekt än inget tillägg till BUV avseende årlig tillväxthastighet. Mot bakgrund av att det var ett lågt patientantal i placebogrupperna i studie 111–206 bedömer TLV att det är rimligt att utgå ifrån data från förlängningsstudien 111–208 som jämförs med publicerade naturalförloppsdata. TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet kring effektstorleken hos patienter under fem år då indirekta jämförelser alltid medför ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och då resultaten från en indirekt jämförelse sällan uppnår samma bevisvärde som direkt jämförande studier. TLV bedömer även att det finns betydande osäkerhet kring långtidseffekten av vosoritid.

7 Särskilda kriterier för läkemedel vid mycket sällsynta tillstånd

TLV kan under vissa förutsättningar acceptera en högre kostnad i förhållande till hälsovinsten för ett läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd, jämfört med ett läkemedel för mer vanliga men lika svåra hälsotillstånd. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska hälsotillståndet vara mycket sällsynt och ha en mycket hög svårighetsgrad och läkemedlet ska ge en kliniskt relevant hälsovinst. Om dessa kriterier är uppfyllda är det två faktorer som avgör hur hög kostnad TLV kan acceptera: graden av sällsynthet och graden av osäkerhet i den hälsoekonomiska utvärderingen.

Företaget har i sin ansökan anfört att Voxzogo uppfyller kriterierna för en högre accepterad kostnad. Företaget uppgav initialt att maximalt 77 patienter kan vara inom det åldersspann som är relevant för behandling med Voxzogo. Under utredningens gång kom företaget in med en lägre siffra (max 50) baserat på att en andel av patienterna ingår i kliniska prövningar med andra läkemedelskandidater och därmed inte är aktuella för behandling med Voxzogo.

TLV:s diskussion

Bedömningen av prevalens och incidens ska utgå från förhållandena i Sverige (punkt 43 i de allmänna riktlinjerna). I den aktuella utredningen har TLV utgått från den incidens av akondroplasi som anges av Socialstyrelsen. Enligt Socialstyrelsen föds ungefär fem barn med akondroplasi varje år. TLV har sedan beräknat prevalensen i den patientpopulation som är aktuell för behandling med Voxzogo utifrån denna incidens. Voxzogo är avsett för behandling av akondroplasi hos patienter i åldern 4 månader och äldre vars epifyser inte är slutna. TLV konstaterar att epifyserna i genomsnitt sluts vid 17 års ålder för pojkar och vid 15 år för flickor. I genomsnitt behandlas patienter därmed från fyra månader upp till 16 års ålder vilket ger en prevalens om 5 X 16= 80 patienter. I bedömningen av betalningsvilja har TLV utgått ifrån incidensen 5 och prevalensen 80 vilket ger ett sällsynthetsindex[3] på 47. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska sällsynthetsindex inte överstiga cirka 100. Ju lägre sällsynthetsindex, desto högre kostnad i förhållande till hälsovinsten kan TLV acceptera.

Incidensen och prevalensen ska som huvudregel utgå från den patientgrupp som motsvarar läkemedlets samtliga godkända indikationer. Om det finns särskilda skäl får bedömningen avgränsas till en mindre patientgrupp. Särskilda skäl kan vara att det bara är en mindre del av patientgruppen inom indikationen som, till exempel av medicinska skäl, är aktuella för behandling (punkt 44 i de allmänna riktlinjerna). TLV bedömer inte att deltagande i kliniska studier utgör skäl till avgränsning och utgår ifrån total incidens och prevalens utan att räkna bort de patienter som uppskattas delta i kliniska studier.

TLV:s bedömning: TLV har bedömt att akondroplasi är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad (se avsnitt 5). TLV bedömer även att Voxzogo har en klinisk relevant patientnytta eftersom det har effekt på årlig tillväxthastighet (se avsnitt 6). Därtill konstaterar TLV att akondroplasi är ett mycket sällsynt tillstånd. TLV bedömer sammantaget att kriterierna är uppfyllda för att acceptera en högre kostnad för Voxzogo än vad TLV vanligtvis gör för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

[3] Sällsynthetsindex = 3 X Incidens + 0,4 X Prevalens

8 Hälsoekonomi

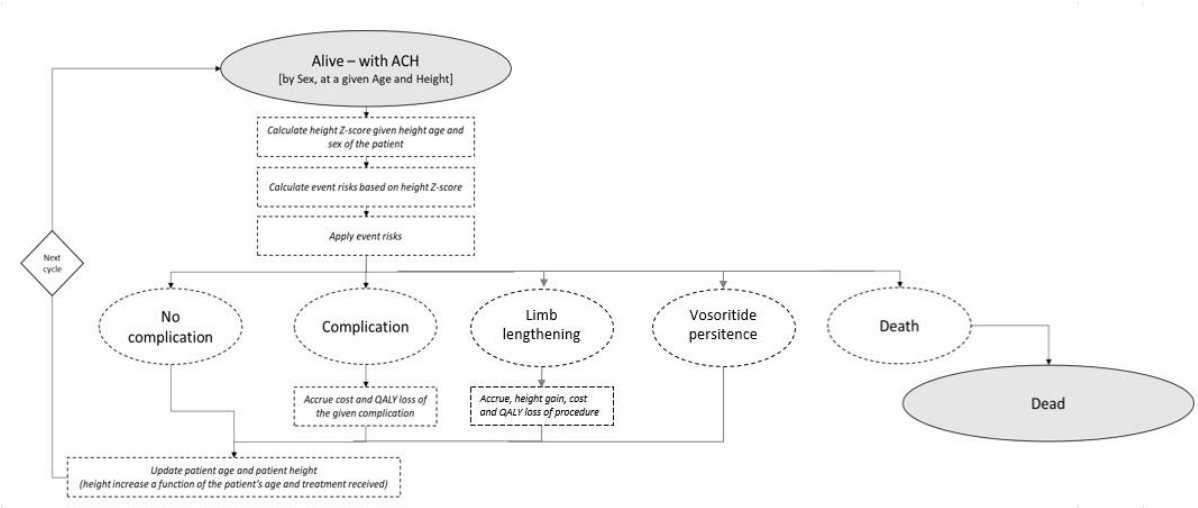
8.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför behandling med Voxzogo i tillägg till bästa understödjande vård (BUV) mot inget tillägg till BUV. Företagets hälsoekonomiska analys består av en kostnadsnyttomodell. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) för behandling med Voxzogo i tillägg till BUV över ett livstidsperspektiv.

Företaget antar att behandling med Voxzogo i tillägg till BUV leder till en ökad årlig tillväxthastighet (AGV) och därmed att patienten får en längre slutlig kroppslängd jämfört med de patienter som enbart behandlas med BUV. Den ökade längden antas leda till förbättrad livskvalitet, minskad risk för komplikationer och en lägre mortalitet. Företaget använder patienters Z-poäng (standardavvikelse från medellängd) som ett surrogatmått för att mäta livskvalitet, risk för komplikationer och mortalitet.

Företaget modellerar patientpopulationen som en så kallad singel kohort, där alla patienterna antas påbörja behandling vid fyra månader och avslutar behandling vid 16 år. I modellen antas en cykellängd på ett år där kostnader och effekter diskonteras med tre procent. Företaget inkluderar även indirekta kostnader och effekter till följd av produktivitetsförluster och patientens egna utlägg för bostads- och bilanpassningar.

Den hälsoekonomiska modellen består av två hälsotillstånd, ”levande” och ”död” (se Figur 1) där komplikationer modelleras som engångshändelser inom en modellcykel. I företagets grundscenario antas att inga benförlängningar görs i Sverige.



Figur 1. Schematisk figur över företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsotillstånd över tid.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att anta ett livstidsperspektiv för att beakta kostnader och hälsoeffekter för akondroplasipatienter som behandlas med Voxzogo i tillägg till BUV. TLV anser att patientpopulationen i modellen är representativ för svenska förhållanden bland annat eftersom behandling, enligt indikationen, ska påbörjas vid fyra månaders ålder och antagandet om att inte inkludera benförlängning stämmer överens med svensk klinisk praxis. TLV noterar att det finns osäkerheter i att använda patienters tillväxt i form av längd Z-poäng som surrogatmått till Voxzogos påverkan på livskvalitet samt risk för komplikationer och mortalitet. Att använda längd Z-poäng kan innebära en risk för både över- och underskattning av Voxzogos

effekt. Detta eftersom data extrapoleras långt fram i tiden och vissa effekter riskerar att förbises om de inte direkt återspeglas i patientens längdtillväxt. Exempelvis kan antagande att enbart en ökad längd, leder till minskad risk för komplikationer vara missvisande då risken även kan påverkas av andra faktorer, såsom samsjukligheter. TLV konstaterar även att företagets val av att använda en singelkohortmodell som antar en homogenpopulation, kan underskatta variationen i ålder, behandlingslängd och effekt i klinisk praxis.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med den utvärderade behandlingen. TLV bedömer att företagets analys kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen för behandling av patienter med akondroplasi, jämfört med inget tillägg till BUV.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att patienter kommer att påbörja behandling vid fyra månaders ålder. TLV exkluderar, liksom företaget, benförlängning i sitt grundscenario eftersom det sällan utförs i Sverige.

Vidare bedömer TLV att det finns osäkerheter med att använda längd Z-poäng som surrogatmått för Voxzogos påverkan på livskvalitet samt risk för komplikationer och mortalitet, vilket kan leda till över- eller underskattning av effekten.

8.2 Effektmått

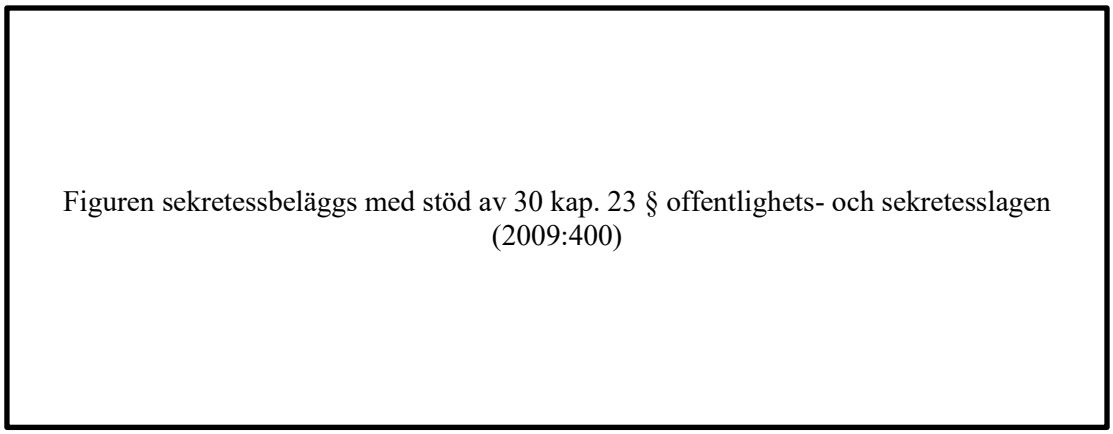
I den hälsoekonomiska analysen leder behandling med Voxzogo i tillägg till BUV ökad årlig längdtillväxt som antas vara förknippad med en minskad risk för komplikationer och mortalitet som ger en ökad livskvalitet.

8.2.1 Klinisk effekt

Det effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen är årlig tillväxthastighet (AGV) som baseras på tillväxtkurvor för patienter med akondroplasi [11] och den generella befolkningen [12] se figur 2. Utfallsmåttet utgörs av en förändring i centimeter från baslinjen som hämtas från naturalförloppsdata [--------]. Företaget antar att vuxna patienter som behandlas med Voxzogo når en vuxen slutlängd på cirka 154 centimeter, jämfört med patienter som endast behandlas med BUV som når cirka 128 centimeter. Längd Z-poängen, standardavvikelse från genomsnittlig längd, används för att uppskatta effekten av Voxzogo i tillägg till BUV jämfört med inget tillägg till BUV.

Behandlingseffekt
Behandlingseffekten modelleras baserat på skillnaden i genomsnittlig tillväxthastighet (AGV) mellan Voxzogo och placebo som uppmättes i de kliniska studierna (111–206/111–208 och 111–301). I Voxzogo-armen antas en konstant skillnad i AGV utöver den tillväxt som modelleras i BUV-armen. Exempelvis om en patient växer fem centimeter i en modellcykel i BUV-armen och behandlingseffekten för den aktuella åldern (5 till 17 år) är 1,57 centimeter, modelleras patienten att totalt växa 6,57 centimeter i Voxzogo-armen under samma cykel (år).

Företaget baserar tillväxthastigheten för barn under fem år på den kliniska uppföljningsstudien 111–208 som endast inkluderade patienter som behandlades med Voxzogo. För att skatta effekten i jämförelsearmen har företaget matchat resultatet från den kliniska studien med naturalförloppsdata [---------], se tabell 2. För barn över fem år skattas AGV från den kliniska studien 111–301, som även inkluderade en placebokontrollerad population.



Figur 2. Årlig tillväxthastighet (AGV) i företagets grundscenario.

Tabell 2. Genomsnittlig årlig tillväxthastighet för olika åldersgrupper i företagets grundscenario.

Ålder	**Genomsnittlig skillnad i AGV Voxzogo mot BUV**	**Källa**
0 till <2 år	[----] centimeter / år	Studie 111–208 matchat med kontroller från [---------].
≥2 till <5 år	[----] centimeter / år	
≥5 till 17 år	1,57 centimeter / år	Studie 111–301

Behandlingsavbrott
I företagets grundscenario antas ingen patient avbryta behandling med Voxzogo. Företaget baserar sitt antagande på en fas II-studie (111–205) där cirka 13 procent av patienterna avbröt behandlingen under en uppföljning om cirka fem år. Det motsvarar en årlig avbrottsfrekvens om 2,9 procent. Dock menar företaget att ingen av de åtta patienter som fick en dos om 30 µg/kg kroppsvikt per dag avbröt behandling under uppföljning om cirka fyra år. Enligt företaget är den föreslagna dosen i produktresumén 30 µg/kg per dag och anser därför att det är rimligt att anta att ingen patient avbryter behandling. Företaget hänvisar även till en RWE (Real World Evidence) - studie från Frankrike där ingen av 57 patienter avbröt behandling under en uppföljning på ett år [13].

Stoppregel
Enligt indikationen ska behandling med Voxzogo ges tills dess att epifyserna har stängts, när detta sker varierar beroende på patient. Företaget antar i sitt grundscenario att det sker vid 16 års ålder och baserar detta antagande på den tidigare utredningen av Voxzogo inom FINOSE (dnr. 1345/2023) där flickors epifyser antogs stängas i åldern 14 till 16 år och pojkars i åldern 15 till 17 år. Företaget applicerar därför en stoppregel där alla patienter antas avbryta behandling vid 16 års ålder i linje med det grundscenario som redovisades i FINOSE utredningen.

Modellerad risk för komplikationer
Företaget antar att behandling med Voxzogo i tillägg till BUV minskar antalet komplikationer som akondroplasipatienter upplever. Komplikationsrisker hämtas främst från den kliniska studien Lifetime Impact of Achondroplasia Study in Europe (LIAISE) [14]. Årliga risker för komplikationer i BUV-armen delas upp efter ålder och för att skatta risken för komplikationer i Voxzogo-armen används längd Z-poäng som ett surrogatmått. En förbättring av längd Z-poängen antas minska risken för komplikationer i motsvarande grad.

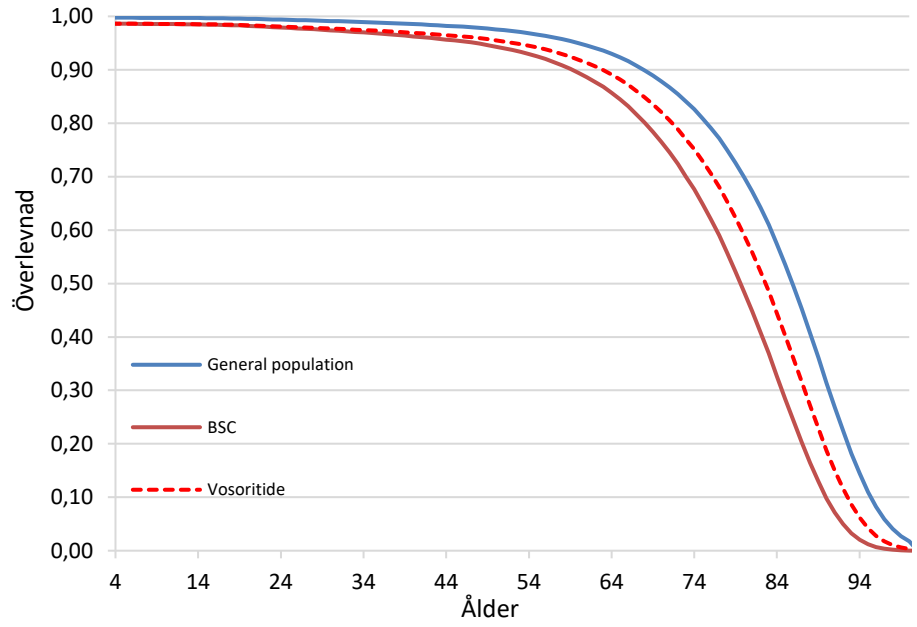
Företaget modellerar komplikationer som akuta händelser inom en modellcykel där en engångskostnad och livskvalitetsförlust appliceras per cykel. Modellen inkluderar inga långvariga komplikationer som exempelvis obesitas eller diabetes. Företaget inkluderar följande komplikationer som akuta engångshändelser i modellen.

- Foramen magnum stenos

- Hydrocefalus
- Sömnapné
- Spinal stenos
- Kutryggighet (kyfos)
- Hjulbenthet
- Hjärt-kärlsjukdom (stroke/ hjärtinfarkt)
- Öroninflammation
- Bettfel

Modellerad mortalitetsrisk
Företaget hämtar mortalitetsrisken för normalbefolkningen från SCB livslängdstabell [15]. För att modellera mortalitetsrisken applicerar företaget standardiserade mortalitetskvoter (SMR) i jämförelsearmen som relateras till normalbefolkningen. Företaget hänvisar till studier som visar att patienter med akondroplasi har högre SMR, vilket innebär en högre risk för att dö än normalbefolkningen [16-19]. Studierna visar att patienter med akondroplasi har cirka 1,8 till sex gånger högre risk för dödlighet jämfört med generella befolkningen. I sitt grundscenario antar företaget att patienter med akondroplasi har en dubbelt så hög mortalitetsrisk som den övriga befolkningen och för spädbarn antas risken vara sex gånger högre under det första levnadsåret på grund av komplikationen foramen magnum stenos, förträngning i skallbasen där hjärnstammen går över i ryggmärgen.

Det saknas dock data som visar hur behandling med Voxzogo påverkar risken för död. För att skatta mortalitetsrisken för patienter som behandlas med Voxzogo tillämpar företaget längd Z-poäng, standardavvikelse från normalbefolkningen, i relation till SMR-värdena från jämförelsearmen i modellen. Längd Z-poäng används som ett surrogatmått för att modellera antagandet att tillväxten i kroppslängd är enligt företaget representativ för skelettutvecklingen i hela kroppen. Tillväxten av skelettet vid behandling med Voxzogo antas minska risken för mortalitet för akondroplasipatienter, se figur 3. I Voxzogo-armen reduceras dessa SMR-värden proportionellt med patientens Z-poäng, vilket innebär att patienter som uppnår en längre kroppslängd antas ha lägre SMR och därmed lägre risk för död. De lägre SMR–värdena appliceras därefter på svenska livslängdstabeller.



Figur 3. Modellerad överlevnad i företagets grundscenario.

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

TLV:s hälsoekonomiska analys utgår från att behandling med Voxzogo ökar patientens tillväxt. TLV utgår likt företaget från den kliniska uppföljningsstudien 111–208 som har matchats med naturalförloppsdata för att skatta tillväxten hos barn mellan noll och fem års ålder. För barn mellan fem och 16 års ålder utgår TLV från den pivotala studien 111–301. TLV konstaterar att behandlingseffekten av Voxzogo är förknippad med hög osäkerhet eftersom det inte finns någon patient som har behandlats med Voxzogo från fyra månaders ålder till dess att epifyserna stängts vid 16 års ålder. Till följd av detta saknas det tillgänglig information om den slutliga vuxenlängd som behandlingen skulle kunna leda till. TLV utgår i sitt grundscenario från företagets antagande men visar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid en lägre behandlingseffekt.

Behandlingsavbrott

TLV anser att företagets antagande om att ingen patient avbryter behandling med Voxzogo är förknippad med stor osäkerhet. Företagets antagande riskerar att överskatta antalet patienter som står kvar på behandling. TLV noterar att flera av de kliniska studierna för Voxzogo (111–205, -206, -208, -301 och -302) rapporterar avhopp oavsett vilken dos patienten behandlas med.

TLV anser, i likhet med företaget, att RWE-data från Frankrike visar att patienter i hög utsträckning står kvar på behandling [13]. Vidare anser TLV att det är mer representativt att basera avbrottsfrekvensen på de kliniska studierna som effekten i den hälsoekonomiska analysen hämtas från. TLV justerar därför företagets antagande till en årlig avbrottsfrekvens om 1,15 procent. Antagandet baseras på uppföljningsstudien 111–302, som inkluderar samma patientpopulation som den pivotala studien (111–301) där effekten av Voxzogo för patienter fem till 16 år hämtas. Studien pågick i cirka sex år varav åtta av 119 patienter avbröt behandlingen. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur olika antaganden om årlig avbrottsfrekvens påverkar resultatet.

Risk för komplikationer

Företagets antagande att behandling med Voxzogo ger en lägre risk för komplikationer är förknippad med hög osäkerhet eftersom det saknas data och tillräckligt långa uppföljningsstudier.

TLV konstaterar att företagets val att exkludera långtidskomplikationer minskar osäkerheten och noterar att inkludera engångskomplikationer inom en cykel har en marginell påverkan på resultatet. TLV utgår därför från företagets antagande men konstaterar att mer data behövs. TLV visar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid exkludering av komplikationer.

Risk för mortalitet
TLV konstaterar att det saknas data över Voxzogos påverkan på mortalitetsrisken och att det är osäkert i vilken utsträckning längd Z-poäng som surrogatmått återspeglar risken för död. Enligt TLV:s kliniska expert kan patienter drabbas av exempelvis obstruktiv sömnapné och neurologiska komplikationer, såsom foramen magnum stenos, vilket ökar risken för plötslig spädbarnsdöd. Mot denna bakgrund utgår TLV från företagets antagande om en högre spädbarnsdödlighet under det första levnadsåret. TLV:s kliniska expert uppger att längden i sig inte verkar vara kopplad till mortalitet men att det däremot finns hypotetiska samband mellan Voxzogos långtidseffekt och en minskad risk för död. TLV:s kliniska expert uppger exempelvis att en ökad längd kan påverka ryggradens utveckling, vilket kan minska spinal stenos och därmed långtidssjuklighet och död. TLV konstaterar att det är osäkert huruvida behandling med Voxzogo har en effekt på mortaliteten men att det är rimligt att anta att en ökad tillväxt återspeglar förbättrad skelettutveckling, vilket kan påverka mortaliteten. TLV noterar att resultatet inte påverkas i någon större utsträckning av antagandet för risken för död. TLV bedömer därmed att det är rimligt att inkludera en mortalitetsvinst men understryker att mer data behövs och varierar därför antagandet i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om att ingen patient avbryter behandling med Voxzogo inte är rimlig eftersom det förekommer avhopp i flera av de kliniska studierna avseende Voxzogo. TLV justerar därför avbrottsfrekvens till 1,15 procent per år i sitt grundscenario baserat på uppföljningsstudien av den pivotala studien som inkluderar samma patientgrupp som effekten för barn 5 till 17 år hämtas från.

Vidare inkluderar TLV, i likhet med företaget, en stoppregel vid 16 år baserat på tidigare utredning av FINOSE (dnr. 1345/2023).

TLV bedömer att det är mycket osäkert om Voxzogo har en effekt på risken för komplikationer och mortalitet. Mot bakgrund av ett utlåtande från TLV:s kliniska expert kan det finnas hypotetiska samband som visar att Voxzogo kan minska komplikationer och därmed mortalitetsrisken. Eftersom inkludering av komplikationer har en begränsad påverkan på resultatet utgår TLV därför från företagets modellering avseende komplikations – och mortalitetsrisker, men varierar detta antagande i känslighetsanalyser.

8.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets hälsoekonomiska analys antas att patientens längd har en direkt påverkan på patientens livskvalitet. En patient med en kortare längd antas ha en lägre livskvalitet. I företagets kliniska studie mättes livskvalitet, dock sågs ingen skillnad mellan patienterna som behandlades med Voxzogo jämfört mot de som behandlades med placebo. Enligt företaget beror detta på att studietiden om 52 veckor var för kort för att fånga effekterna av längdens påverkan på livskvalitet.

I den hälsoekonomiska modellen skattar företaget livkvalitetsvikterna baserat på patientens ålder, längd och samsjukligheter. Företaget använder en studie av Christensen et al. 2007 som undersökte hur kroppslängd påverkade livskvalitet hos cirka 15 000 vuxna ur normalbefolkningen i Storbritannien [20]. Studien baserades på EQ-5D-3L-vikter där en mer negativ Z-poäng, standardavvikelse från medellängd, är associerad med sämre livskvalitet, se figur 4.

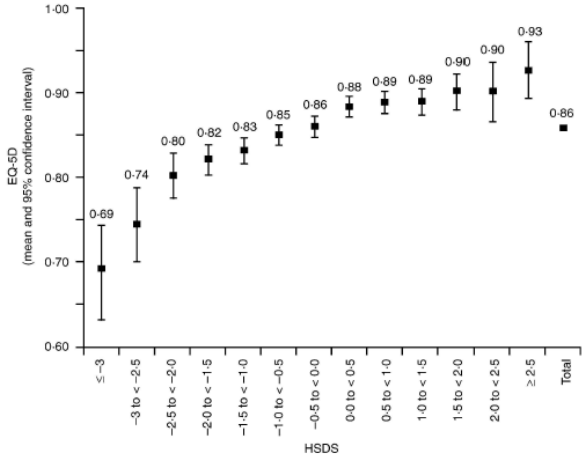


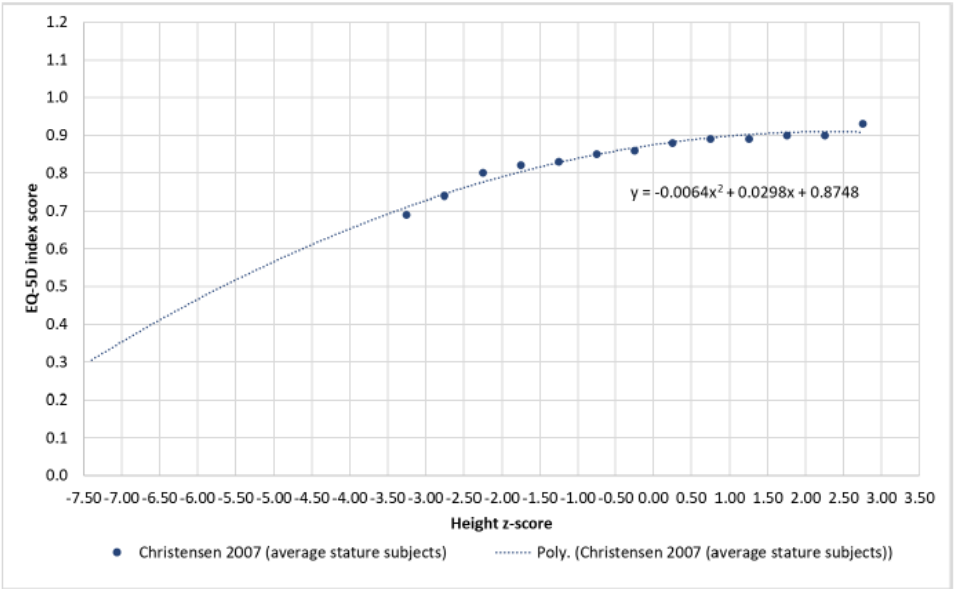
Fig. 1 Relationship between height (HSDS) and EQ-5D score (mean and 95% confidence interval).

Figur 4. Sambandet mellan längdstandardavvikelsepoäng och EQ-5D-värde (medelvärde och 95 procent konfidensintervall) från Christensen et al. 2007. [20]

Eftersom patienter med akondroplasi generellt har en längd Z-poäng under -3, vilket inte inkluderades i studien av Christensen et al. 2007, extrapolerar företaget data från denna studie för att kunna inkludera akondroplasipatienter. Företaget använder en kvadratisk regressionsmodell för att skatta livskvalitetsvärden för dessa patienter. Den kvadratiska regressionsmodellen ger en genomsnittlig livskvalitetsvikt om 0,36 i jämförelsearmen.

Vidare har företaget tillfrågat en panel med kliniska experter för att identifiera den regressionsmodell som bäst återspeglar akondroplasipatienters livskvalitet. Panelen ansåg att den kvadratiska regressionsmodellen bäst representerar den icke linjära relationen mellan längd Z-poäng och livskvalitet. Vid en kortare längd är livskvaliteten mer påverkad än vid en högre längd.

Livskvaliteten modelleras som en kontinuerlig variabel i regressionsmodellen och baseras på patientens längd Z-poäng i respektive modellcykel, se figur 5.



Figur 5. Företagets kvadratiska regressionsmodell där x representerar Z-poäng.

Företaget motiverar valet att extrapolera data från Christensen et al. 2007 med hänvisning till en studie av Yonko et al. 2021 [21], som enligt företaget visar att det är rimligt att anta att livskvaliteten fortsätter att korrelera med längd Z-poäng även vid längdstandardavvikelser under -3. Studien av Yonko et al. 2021 baseras på SF-36 data och visar att den genomsnittliga

livskvalitetsvikten, efter mappning till EQ-5D, för vuxna patienter med akondroplasi i USA skattades till 0,57 jämfört med 0,84 i den allmänna befolkningen. Dessa resultat har i utvärderingen av Voxzogo av Australiens myndighet, Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee, ansetts verifiera extrapoleringen av livskvalitetsvikter från Christensen et al. 2007, dock med stor osäkerhet då de endast baseras på ett estimat. Eftersom livskvalitetsvikterna i Yonko et al. 2021 inte fångar en förändring i livskvalitet kopplad till en förändring i längd, påpekar företaget att dessa estimat inte kan användas direkt i den hälsoekonomiska analysen. Däremot anser företaget att studien stödjer slutsatsen att individer med låga längd Z-poäng har en betydligt nedsatt livskvalitet.

Vid ett senare tillfälle i utredningen har företaget till stöd för sina antaganden om livskvalitetsvikter i sitt grundscenario (kvadratisk regressionsmodell) kommit in med resultat från en [----------].

Företaget har även kommit in med en alternativ regressionsmodell för att skatta livskvalitetsvikter och ifrågasätter TLV:s linjära regressionsmodell, som baseras på samtliga datapunkter i Christensen et al. 2007 [20]. Enligt företaget är datapunkter över noll inte kliniskt relevanta för patienter med akondroplasi, eftersom sjukdomsbördan främst är associerad med en nedsatt längdtillväxt. Företaget menar att inkludering av dessa datapunkter riskerar att försvaga sambandet mellan längd och livskvalitet i den relevanta patientpopulationen. I en scenarioanalys redovisar företaget därför en linjär regressionsmodell som endast baseras på datapunkter med Z-poäng ≤ 0 från Christensen et al. 2007 [20]. Modellen ger en livskvalitetsvinst om [----------] och en genomsnittlig livskvalitetsvikt om 0,55 i jämförelsearmen. Företaget anser att detta ligger i linje med patientrapporterade data från Yonko et al. (0,57) och att modellen bör användas om den kvadratiska regressionsmodellen inte bedöms vara lämplig.

Permanent livskvalitetsvinst vid 150 centimeter
Företaget inkluderar en permanent livskvalitetsvinst om 0,1 vid en uppnådd längd om 150 centimeter. Antagandet baseras på kliniska expertutlåtanden samt att tidigare utredning av Voxzogo inom FINOSE [22] inkluderade en livskvalitetsvinst vid en längd om 150 centimeter. De kliniska experterna uppgav att vid en ökad längd från 145 till 155 centimeter ger en större livskvalitetsvinst än om en patient växer från 155 till 165 centimeter.

Livskvalitetsavdrag vid komplikationer
Livskvalitetavdrag vid komplikationer hämtas från datakällan Sullivan et al. 2011 [23] som inkluderar EQ-5D-vikter för 135 kroniska ICD-9 koder och 100 komplexa kroniska tillstånd (CCC). Livskvalitetsförlusten modelleras inom en modellcykel (ett år). Se tabell 3 för livskvalitetsavdrag.

Tabell 3. Livskvalitetavdrag som appliceras i den hälsoekonomiska analysen.

Komplikation	Livskvalitetsavdrag	Källa	
Foramen magnum stenos	-0,0572	ICD-9 kod 723	Sullivan et al. 2011 [23]
Hydrocefalus	-0,2166	ICD-9 kod 331	
Sömnapné	-0,0372	ICD-9 kod 519	
Spinal stenos	-0,0572	ICD-9 kod 723	
Kutryggighet (kyfos)	-0,0809	ICD-9 kod 737	
Hjulbenthet	-0,0230	CCC 212	
Hjärt- och kärlsjukdom	-0,0868	ICD-9 kod 429	
Öroninflammation	-0,0103	CCC 094	
Bettfel	-0,0474	ICD-9 kod 524	

Anhörigas livskvalitet
Företaget inkluderar ett livskvalitetsavdrag för en anhörig medan patienten är barn. Avdraget baseras på företagets egen studie av anhörigas livskvalitet. I studien, som omfattade[----------], uppmättes en genomsnittlig livskvalitet på [-----], jämfört med 0,86 i den generella befolkningen i Sverige [24]. I BUV-armen appliceras därför en livskvalitetsförlust om [----------].

För patienter i Voxzogo-armen antas anhörigas livskvalitet vara påverkad i lägre utsträckning eftersom patienterna får en längdfördel. Företaget applicerar längd Z-poäng i relation till livskvalitetsförlusten som anhöriga i BUV-armen antas få. Exempelvis är längd Z-poängen mellan en patient som behandlas med Voxzogo och en med BUV 0,8 vid 6 års ålder antas en anhörig ha en livskvalitetsförlust om [----------].

TLV:s diskussion
TLV anser, i likhet med företaget, att sambandet mellan livskvalitet och längd inte behöver vara linjärt, utan att livskvaliteten påverkas mer vid en kortare längd. Samtidigt anser TLV att de regressionsmodeller som används för att skatta livskvaliteten i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med höga osäkerheter.

Vidare konstaterar TLV att de kliniska studierna inte har visat någon tydlig förbättring av patienternas livskvalitet. Livkvalitetsvinsten i modellen baseras därmed inte på observerade behandlingseffekter av Voxzogo, utan på antagandet att en ökad längd leder i sin tur till förbättrad livskvalitet. Osäkerheten kring sambandet mellan längd och livskvalitet får därmed stor påverkan på resultatet.

Samtliga regressionsmodeller baseras på data från Christensen et al. 2007, en studie som varken omfattar barn eller den relevanta patientgruppen. Studien inkluderar inte heller personer med längdstandardavvikelser som motsvarar patienter med akondroplasi. TLV anser dessutom att det är förenklat att anta att enbart längden (Z-poäng) förklarar variationen i livskvalitet. I den multipla regressionsanalysen i Christensen et al. 2007 visade även andra faktorer som exempelvis vikt och kön var statistiskt signifikanta faktorer för livskvalitet. Trots att modellen inkluderade sex förklarande variabler uppgick förklaringsgraden endast till cirka 30 procent ($R^2 \approx 0{,}3$), vilket innebär att en stor del av variationen i livskvalitet inte förklarades av de inkluderade variablerna.

Företagets kvadratiska regressionsmodell [----------

----------].

Vidare konstaterar TLV att företagets kvadratiska regressionsmodell riskerar att underskatta livskvaliteten hos patienter som behandlas med BUV. Modellen ger en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,36 i jämförelsearmen, vilket är lägre än tillgängliga patientrapporterade skattningar. I Yonko et al. 2021 skattades den genomsnittliga livskvalitetsvikten till 0,57 och i företagets observationsstudie LIAISE (Maghnie et al. 2023) rapporterades en genomsnittlig livskvalitetsvikt om 0,7 (med sjukdomsspecifika mätinstrument PedsQoL och QoLISSY samt generiskt instrument EQ-5D-5L).

Företagets scenarioanalys som är baserad på en linjär regressionsmodell där endast datapunkter med Z-poäng ≤ 0 från Christensen et al. 2007 har inkluderats, ger en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,55 i jämförelsearmen. Detta resultat är närmare de patientrapporterade skattningar än företagets kvadratiska regressionsmodell. Dock konstaterar TLV att modellen fortfarande baseras på ett begränsat underlag med ytterst få datapunkter som inte omfattar patienter med akondroplasi vilket medför ytterligare osäkerhet i skattningen. Christensen et

al. 2007 innehåller få individer med längdstandardavvikelser under normallängd och personer med Z-poäng ≤ -3 redovisas som en gemensam datapunkt. Därmed beaktas inte variationer i livskvalitet vid större längdstandardavvikelser.

TLV konstaterar att osäkerheten kvarstår oavsett om en linjär eller kvadratisk regressionsmodell används, eftersom samtliga modeller baseras på data från Christensen et al. 2007. Mot denna bakgrund anser TLV att resultaten från de tillgängliga regressionsmodellerna bör jämföras med de livskvalitetsvikter som faktiskt uppmätts hos patienter med akondroplasi. TLV konstaterar att den genomsnittliga livskvalitetsvikten från den kvadratiska regressionsmodellen (0,36) är betydligt lägre än tillgängliga patientrapporterade skattningar. Även företagets scenarioanalys med en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,55 resulterar i en lägre skattning än Yonko et al. 2021 (0,57) och LIAISE-studien (0,7), medan den linjära regressionsmodellen från tidigare FINOSE-ärende (0,62) ligger mellan dessa skattningar.

De livskvalitetsvikter (även benämnt QALY-vikter) som används för att mäta hälsovinsten och beräkna antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår i en kostnadsnyttoanalys, ska utgå från att patienter i det aktuella hälsotillståndet tillfrågas om hur de upplever sin hälsorelaterade livskvalitet (punkt 37 i de allmänna riktlinjerna). Mot denna bakgrund justerar TLV företagets antagande och utgår från den linjära regressionsmodellen från tidigare FINOSE-ärende (dnr. 1345/2023), eftersom livskvaliteten bäst överensstämmer med tillgängliga patientrapporterade data. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid olika val av regressionsmodell.

För att ta hänsyn till att livskvaliteten i TLV:s grundscenario kan vara underskattad, inkluderar TLV, i likhet med företaget, en permanent livskvalitetsvinst om 0,1 när en patient når 150 centimeter. TLV:s kliniska expert uppger att det finns en längdfördel vid 150 centimeter då exempelvis handfat och diskbänkar är framtagna efter denna längd. Det är endast patienter som får behandling med Voxzogo som uppnår denna längd i den hälsoekonomiska modellen och därmed får en ytterligare livskvalitetsvinst.

Anhörigas livskvalitet
TLV anser likt företaget att det är rimligt att anta att sjukdomen har en påverkan på anhörigas livskvalitet. TLV anser dock att det är osäkert i vilken utsträckning behandlingen med Voxzogo påverkar de anhörigas livskvalitet. TLV bedömer även att det är osäkert huruvida patienternas längd Z-poäng är ett lämpligt surrogatmått för att skatta anhörigas livskvalitet. TLV har inte beslutat om hur anhörigas livskvalitet ska inkluderas i ett grundscenario. I en rapport som publicerades på uppdrag av TLV, *Ansatser för att beakta effekter på närståendes livskvalitet vid beslut om subvention av läkemedel – En analys av genomförbarhet och konsekvenser,* är slutsatsen att påverkan på anhörigas livskvalitet ska beskrivas kvalitativt och inte beaktas i ett grundscenario. TLV väljer därför att exkludera anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario, men inkluderar det i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att livskvalitetsvikterna är förknippade med hög osäkerhet eftersom de inte baseras på en patientpopulation med akondroplasi. TLV bedömer att företagets modellerade genomsnittliga livskvalitetsvikt i jämförelsearmen saknar stöd i litteraturen. TLV accepterar modellering av livskvalitetsvikterna som en funktion av längdstandardavvikelse vilket i sin tur baseras på studien av Christensen et al. 2007. Dock konstaterar TLV att modelleringen av livskvalitetsvikterna är förenklad eftersom regressionsmodellen endast tar hänsyn till att längdstandardavvikelsen påverkar livskvaliteten. Vidare utgår TLV från en linjär modell som togs fram i tidigare utredning av FINOSE (dnr. 1345/2023) eftersom den är mer i linje med observerade data i patientpopulationen.

TLV bedömer med stöd av expert och i enlighet med tidigare utredning (dnr 1345/2023) att det är rimligt att anta en livskvalitetsvinst om 0,1 för patienter som uppnår en längd om 150 centimeter. Detta eftersom det anses vara en klinisk betydelsefull längd.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att livskvalitetavdragen hämtade från Sullivan 2011 är rimliga att utgå från och konstaterar att de har en marginell påverkan på resultatet.

8.3 Kostnader

8.3.1 Kostnader för läkemedlet

Voxzogo tillhandahålls i förfyllda sprutor i tre styrkor: 400 µg, 560 µg samt 1,2 mg. Varje förpackning innehåller tio sprutor och företaget ansöker om samma pris för samtliga styrkor, vilket uppgår till 51 872,36 kronor (AUP). Voxzogo doseras om 15–30 µg/kg kroppsvikt per dag, där den högre dosen ges till de minsta barnen. En spruta om 400 µg, 560 µg samt 1,2 mg räcker för behandling av patienter som väger mindre än 80 kg och behandlingskostnaden antas därför vara densamma för alla barn oavsett vikt. Företaget baserar detta antagande på den kliniska studien 111–301, där den genomsnittliga kroppsvikten uppgick till 23,8 kg och som högst till 68,9 kg. Företaget beräknar att läkemedelskostnaden uppgår till cirka [----------] kronor per patient och år. Baserat på den kliniska studien 111–301 antas 98,8 procent följsamhet till behandlingen.

Företaget antar inga administreringskostnader för Voxzogo eftersom läkemedlet tas av patienten själv eller av en anhörig och därmed inte associeras med någon typ av administreringskostnad.

Tabell 4. Ansökt pris för Voxzogo, SEK (AUP).

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förpackningsstorlek
Voxzogo	51 872,36 kr	400 µg, 560 µg och 1,2 mg	10 sprutor

8.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för komplikationer

Företaget inkluderar en engångskostnad för behandling av komplikationer, detta tillämpas endast under en modellcykel. Företaget hämtar enhetskostnaderna från Södra sjukvårdsregionens prislista 2025. Kostnader för hjärt- och kärlhändelser hämtas från en svensk registerstudie av Hallberg et al. 2016 som studerat vårdkostnader associerade med hjärt- och kärlhändelser, se tabell 5 [25].

Tabell 5. Kostnader för komplikationer AUP.

Komplikation	Kostnad per händelse	Källa
Foramen magnum stenos	126 340 kr	DRG H24 ”Andra rygg- & halsoperation”
Hydrocefalus	704 675 kr	DRG A09A ”Intrakraniell shuntkirurgi M”
Sömnapné	72 073 kr	DRG C17N ”Op för sömnapnésyndrom”
Spinal stenos	247 756 kr	DRG A25N ”Op ryggmärg och närliggande vävnad”
Kutryggighet (kyfos)	431 016 kr	DRG H20C ”Spinal korrekt el komb fusion”
Hjulbenthet	152 148 kr	DRG H37C ”Op fotled underben öarm <18 K”
Hjärt- och kärlsjukdom	96 050 kr	Baseras på kostnader rapporterade av Hallberg et al. för dag 0 till 365 efter händelse.
Öroninflammation	133 254 kr	DRG C13N ”Op hörselben & andra ben i öra”
Bettfel	68 663 kr	DRG C56N ”Tandkirurgi”

8.3.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster och patienternas egna utlägg för bostads- och bilanpassningar.

Produktivitetsförlusterna baseras på att patienter med akondroplasi har en ökad arbetslöshet jämfört med den generella befolkningen (6,6 procent). Företaget utgår från den genomsnittliga lönen i Sverige 2022 inklusive sociala avgifter (626 986 kronor). Detta appliceras på patienter

i åldersspannet 18–65 år. Patienters egna utgifter (7 500–37 500 kronor) baseras på bostads- och bilanpassningar där företagets antaganden kommer från deras egen studie över anhöriga till akondroplasipatienter.

De indirekta kostnaderna i Voxzogo-armen antas vara lägre, då företaget utgår från längd Z-poäng. Desto längre patienten blir medför att de indirekta kostnaderna minskar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande avseende dosering och följsamhet till behandlingen är relevanta och rimliga att utgå från i den hälsoekonomiska analysen.

Med stöd av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att företagets val av att inkludera kostnader för komplikationer i den hälsoekonomiska analysen som rimliga.

TLV bedömer att produktivitetsförluster och patienters egna utlägg för bostads- och bilanpassningar inte ska beaktas, i enlighet med rådande praxis.

9 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor för patienter med akondroplasi. Företagets grundscenario redovisas i stycke 9.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 9.1.3.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Voxzogo inom läkemedelsförmånerna från den 1 november 2026. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användning av Voxzogo till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [----------] kronor. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Voxzogo uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 9.2 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 9.2.3.

9.1 Företagets grundscenario

9.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Kliniska effekten, årlig tillväxthastighet, för barn 0 till <2 år: [----] centimeter/år, ≥2 till <5 år: [----] centimeter/år och 5 till 16 år: 1,57 centimeter/år jämfört med inget tillägg till BUV.
- Företaget antar att ingen patient avbryter behandling.
- Livkvalitetsvikter hämtas från Christensen et al. 2007 och antas öka exponentiellt med patientens tillväxt (Z-poäng).
- En permanent livskvalitetsvinst om 0,1 appliceras vid en uppnådd längd om 150 centimeter.
- Inkludering av akuta komplikationer med relaterad kostnad och livskvalitetsförlust inom en modellcykel (1 år). Långtidskomplikationer som diabetes och obesitas exkluderas.
- Inkluderar en högre mortalitetsrisk för akondroplasipatienter och en mortalitetsvinst för behandling med Voxzogo utifrån patientens längdtillväxt.

9.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 6 presenteras företagets grundscenario som redovisar behandling med Voxzogo i tillägg till BUV jämfört med inget tillägg till BUV över en livstidshorisont. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [----------] kronor och patienter som behandlas med Voxzogo i tillägg till BUV vinner [---] QALYs jämfört med inget tillägg till BUV. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Voxzogo i tillägg till BUV	**Inget tillägg till bästa understödjande vård**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	[----------]	[--]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	[---]

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 017 740 kr

9.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med ett flertal känslighetsanalyser och ett urval av dessa redovisas i tabell 7. Företaget uppskattar i känslighetsanalyser att kostnaden per vunnet QALY för Voxzogo i tillägg till BUV varierar mellan 1,7 och tre miljoner kronor i jämförelse med inget tillägg till BUV. Enligt företagets analyser har antagandet om klinisk effekt, val av regressionsmodell för livskvalitetsvikter samt årlig avbrottsfrekvens störst påverkan på resultaten.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		**Skillnad i kostnader**	**Skillnad i QALYs**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		[----------]	[-----]	2 017 740 kr
Stoppregel (16 år)	15 år	[----------]	[-----]	1 981 963 kr
	17 år	[----------]	[-----]	2 063 083 kr
Årlig avbrottsfrekvens (0%)	2,9% (studie 111–205)	[----------]	[----]	2 264 305 kr
Klinisk effekt (naturalförloppsdata)	Baseras på studie 111–206	[----------]	[----]	2 966 131 kr
Livkvalitetsvinst vid 150 centimeter (0,1)	0,2	[----------]	[-----]	1 743 761 kr
Behandlingseffekt på komplikationer (inkluderas)	Exkluderas	[----------]	[-----]	2 027 748 kr
Livskvalitetsvikter (kvadratisk modell)	Linjär reg modell datapunkter mellan -3 och -2	[----------]	[----]	2 430 032 kr
	Linjär reg modell data punkter ≤ 0*	[----------]	[---]	3,22 miljoner kr

*Företagets kompletterande scenarioanalys baserad på TLV:s grundscenario (se avsnitt 9.2) och livskvalitetsvikter baserade på linjär regressionsmodell med datapunkter ≤ 0.

9.2 TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, redovisas i Tabell 8 och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen i tabell 9.

9.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- TLV antar att 1,15 procent per år avbryter behandling med Voxzogo enligt uppföljningsstudien 111–302.
- Livskvalitetsvikter baseras på Christensen et al. 2007 och den linjära modellen som togs fram i tidigare ärende FINOSE 1345/2023.

9.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [----------] kronor utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. QALY vinsten uppgår till [---] och skillnaderna i kostnader vid behandling med Voxzogo i tillägg till BUV till cirka [----------] kronor jämfört med ingett tillägg till BUV (se tabell 8).

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Voxzogo är kostnaden per vunnet QALY för Voxzogo i tillägg till BUV jämfört med inget tillägg till BUV cirka 2 miljoner kronor (se tabell 9).

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK (utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen).

	Voxzogo i tillägg till BUV	Inget tillägg till bästa understödjande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[----------]	[----]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[------]	[------]	[------]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[------]	[------]	[------]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[----------]

Tabell 9. Resultat i TLV:s grundscenario, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Voxzogo i tillägg till BUV	Inget tillägg till bästa understödjande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[----------]	[----]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[------]	[------]	[------]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[------]	[------]	[------]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 013 821 kr

9.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och osäkerheter i resultaten

TLV har genomfört känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget för att undersöka hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 10, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY för Voxzogo i tillägg till BUV mellan cirka [----------] och [----------] kronor i jämförelse med inget tillägg till BUV. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är antagandet om klinisk effekt, livskvalitetsvikter, avbrottsfrekvens samt diskontering av effekter och kostnader. I tabell 11 redovisas TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen.

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser, diskonterat där inte annat uppges, SEK (utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen).

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		[----------]	[----]	[----------]
Klinisk effekt (0–5 år 111–208 matchat med naturalförloppsdata och 5- 17 år 111–301)	0–5 år fas II-studie 111–206 5- 17 år studie 111–301	[----------]	[----]	[----------]
Årlig avbrottsfrekvens (1,15%)	0%	[----------]	[----]	[----------]
	2,9% (förstudie 111–205)	[----------]	[----]	[----------]
Livskvalitetsvikter (linjär regressionsmodell framtagen av FINOSE)	Kvadratisk regressionsmodell (företaget)	[----------]	[----]	[----------]
	Linjär reg modell datapunkter -3 till -2	[----------]	[----]	[----------]
	Linjär reg modell data punkter ≤ 0 *	[----------]	[----]	[----------]

Anhörigas livskvalitet (exkluderas)	Inkluderas	[----------]	[----]	[----------]
Permanent livskvalitetsvinst om 0,1 vid 150 centimeter (inkluderas)	Exkluderas	[----------]	[----]	[----------]
	0,05	[----------]	[----]	[----------]
Komplikationer (inkluderas)	Exkluderar alla komplikationer	[----------]	[----]	[----------]
Mortalitetsvinst baserat på Z-poäng (inkluderas)	Exkluderas	[----------]	[----]	[----------]
Diskontering kostnader och effekter (3%)	Kostnader 0% effekter 0%	[----------]	[-----]	[----------]
	Kostnader 3% effekter 0%	[----------]	[-----]	[----------]
	Kostnader 5% och effekter 5%	[----------]	[----]	[----------]

*Företagets uppgifter

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		[----------]	[----]	2 013 821 kr
Klinisk effekt (0–5 år 111–208 matchat med naturalförloppsdata och 5- 17 år 111–301)	0–5 år fas II-studie 111–206 5- 17 år studie 111–301	[----------]	[----]	4 086 119 kr
Årlig avbrottsfrekvens (1,15%)	0%	[----------]	[----]	2 051 780 kr
	2,9% (förstudie 111–205)	[----------]	[----]	3 039 174 kr
Livskvalitetsvikter (linjär regressionsmodell framtagen av FINOSE)	Kvadratisk regressionsmodell (företaget)	[----------]	[-----]	934 415 kr
	Linjär reg modell datapunkter -3 till -2	[----------]	[----]	1 139 884 kr
Anhörigas livskvalitet (exkluderas)	Inkluderas	[----------]	[----]	1 842 904 kr
Permanent livskvalitetsvinst om 0,1 vid 150 centimeter (inkluderas)	Exkluderas	[----------]	[----]	3 070 555 kr
	0,05	[----------]	[----]	2 432 372 kr
Komplikationer (inkluderas)	Exkluderar alla komplikationer	[----------]	[----]	2 035 610 kr
Mortalitetsvinst baserat på Z-poäng (inkluderas)	Exkluderas	[----------]	[----]	2 128 911 kr
Diskontering kostnader och effekter (3%)	Kostnader 0% effekter 0%	[----------]	[-----]	725 096 kr
	Kostnader 3% effekter 0%	[----------]	[-----]	528 161 kr
	Kostnader 5% och effekter 5%	[----------]	[----]	3 207 161 kr

9.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Voxzogo i tillägg till BUV jämfört med inget tillägg till BUV till cirka [----------] kronor. TLV har identifierat ett flertal osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och bedömer att osäkerheten är hög. Detta grundar sig främst i osäkerheterna kring antaganden om Voxzogos effekt för barn i åldern 0 till fem år och hur behandlingen påverkar livskvaliteten. Även antagandet om en permanent livskvalitetsvinst om 0,1 vid uppnådd längd om 150 cm är osäkert och har en påverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan [----] och [----------] kronor.

TLV bedömer att kriterierna är uppfyllda för att acceptera en högre kostnad för Voxzogo än vad TLV vanligtvis gör för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad (se avsnitt 7).

Även om TLV accepterar en högre kostnad per vunnet QALY än normalt måste den högre kostnaden vara rimlig. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Voxzogo är cirka [----------] kronor i TLV:s grundscenario. TLV har haft överläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget, så kallade trepartsöverläggningar. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Voxzogo till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaden för användning av Voxzogo inom läkemedelsförmånerna minskar. Underlaget från sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende. Vid beaktande av sidoöverenskommelsen minskar läkemedelskostnaderna och även känsligheten på resultatet. I TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Voxzogo är rimlig.

10 Regler och praxis

10.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

10.2 Författningstext m.m.

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

11 Referenser

[1] Socialstyrelsen. (2022, 2026-03-24), Akondroplasi. (Available: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/akondroplasi/

[2] R. Savarirayan, L. Tofts, M. Irving, W. Wilcox, C. A. Bacino, J. Hoover-Fong, *et al.*, "Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial," *Lancet,* vol. 396, pp. 684-92, Sep 5 2020.

[3] R. Savarirayan, M. Irving, W. R. Wilcox, C. A. Bacino, J. E. Hoover-Fong, P. Harmatz, *et al.*, "Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study," *Med,* vol. 6, pp. 100566, May 9 2025.

[4] R. Savarirayan, W. R. Wilcox, P. Harmatz, J. Phillips, 3rd, L. E. Polgreen, L. Tofts, *et al.*, "Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial," *Lancet Child Adolesc Health,* vol. 8, pp. 40-50, Jan 2024.

[5] BioMarin Pharmaceutical, "Data on File", 2026.

[6] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Produktresumé Voxzogo", 2021.

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

[8] FDA, "Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development", 2019.

[9] EMA. (2026, 2026-10-06), Real-world evidence (Available: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/data-regulation-big-data-other-sources/real-world-evidence

[10] [----------]

[11] A. Merker, L. Neumeyer, N. T. Hertel, G. Grigelioniene, O. Mäkitie, K. Mohnike, *et al.*, "Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort," *Am J Med Genet A,* vol. 176, pp. 1723-34, Aug 2018.

[12] K. A. Wikland, Z. C. Luo, A. Niklasson, and J. Karlberg, "Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference," *Acta Paediatr,* vol. 91, pp. 739-54, 2002.
[13] V. Cormier-Daire, T. Edouard, B. Isidor, S. Mukherjee, J. M. Pimenta, M. Rossi*, et al.*, "Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Children with Achondroplasia: French Early Access Program," *Horm Res Paediatr,* vol. 99, pp. 608-16, 2026.
[14] M. Maghnie, O. Semler, E. Guillen-Navarro, A. Selicorni, K. E. Heath, G. Haeusler*, et al.*, "Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study," *Orphanet J Rare Dis,* vol. 18, pp. 56, Mar 15 2023.
[15] Statistiska Centralbyrån, "Statistikdatabasen", 2024.
[16] J. T. Hecht, C. A. Francomano, W. A. Horton, and J. F. Annegers, "Mortality in achondroplasia," *Am J Hum Genet,* vol. 41, pp. 454-64, Sep 1987.
[17] J. Wynn, T. M. King, M. J. Gambello, D. K. Waller, and J. T. Hecht, "Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up," *Am J Med Genet A,* vol. 143a, pp. 2502-11, Nov 1 2007.
[18] S. S. Hashmi, C. Gamble, J. Hoover-Fong, A. Y. Alade, R. M. Pauli, P. Modaff*, et al.*, "Multicenter study of mortality in achondroplasia," *Am J Med Genet A,* vol. 176, pp. 2359-64, Nov 2018.
[19] K. Simmons, S. S. Hashmi, A. Scheuerle, M. Canfield, and J. T. Hecht, "Mortality in babies with achondroplasia: revisited," *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,* vol. 100, pp. 247-9, Apr 2014.
[20] T. L. Christensen, C. B. Djurhuus, P. Clayton, and J. S. Christiansen, "An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population," *Clin Endocrinol (Oxf),* vol. 67, pp. 407-12, Sep 2007.
[21] E. A. Yonko, J. S. Emanuel, E. M. Carter, and C. L. Raggio, "Quality of life in adults with achondroplasia in the United States," *Am J Med Genet A,* vol. 185, pp. 695-701, Mar 2021.
[22] JNHB. (2023, 2026-10-06), Voxzogo assessment report. (Available: https://jnhtabodies.org/media/la1c3aqz/voxzogo_akondroplasi-finose-rapport_2023.pdf
[23] P. W. Sullivan, J. F. Slejko, M. J. Sculpher, and V. Ghushchyan, "Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom," *Med Decis Making,* vol. 31, pp. 800-4, Nov-Dec 2011.
[24] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res,* vol. 10, pp. 621-35, 2001.
[25] S. Hallberg, S. R. Gandra, K. M. Fox, J. Mesterton, J. Banefelt, G. Johansson*, et al.*, "Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data," *Eur J Health Econ,* vol. 17, pp. 591-601, Jun 2016.

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.