

Datum
2019-04-26

Vår beteckning
3046/2018

SÖKANDE

PTC Therapeutics Sweden AB
c/o Regus Gårda
Fabriksgatan 7, 3 tr
412 50 Göteborg

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2019-05-01 till och med 2022-06-30 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Translarna	Granulat till oral suspension	1000 mg	Dospåse, 30 st	439045	230952,00	231998,25
Translarna	Granulat till oral suspension	250 mg	Dospåse, 30 st	515244	57738,00	58784,25
Translarna	Granulat till oral suspension	125 mg	Dospåse, 30 st	407747	28869,00	29492,63

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter med Duchennes muskeldystrofi som har bibehållen gångförmåga.

Villkor

Företaget ska senast den 31 december 2021 inkomma med följande:

- Resultat från studie 041 som utförs på begäran av EMA
- Resultat från den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på begäran av NICE
- Uppgifter som visar att begränsningen följts, dvs. information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga

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

ANSÖKAN

PTC Therapeutics har ansökt om att läkemedlet Translarna, granulat till oral suspension, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Translarna innehåller den aktiva substansen ataluren och är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofinengen (nmDMD), hos rörliga patienter¹ som är två år och äldre. Translarna är inte indikerat för icke-rörliga patienter. Administreringsformen är ett granulat för oral suspension och rekommenderad daglig dos är 40 mg per kg kroppsvikt.

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

Translarna har utvärderats i två placebokontrollerade kliniska studier på 48 veckor vardera hos patienter med bibehållen gångförmåga. Det primära effektmåttet var längden patienten kan gå på sex minuter och de sekundära effektmåtten var bland annat olika funktionstester som utförs på tid. Studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat vad gäller det primära effektmåttet. Resultat för både det primära och de sekundära effektmåtten uppvisar numeriska trender till fördel för Translarna. Företaget har även kommit in med en observationsstudie med registerdata på patienter behandlade med Translarna som ger ett visst stöd för de resultat som sågs i de kliniska studierna.

Den aktuella patientgruppen får idag vad man kallar för bästa tillgängliga vård vilken innefattar behandling med kortikosteroider och annan stödjande symptomatisk behandling. Translarna är inte avsett för att ersätta befintlig terapi utan ska användas som tillägg till bästa tillgängliga vård. Företaget har därför angett bästa tillgängliga vård som det mest relevanta jämförelsealternativet.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför Translarna i tillägg till bästa tillgängliga vård med endast bästa tillgängliga vård.

Priset för Translarna som används i den hälsoekonomiska modellen är 983 kronor för en 125 mg dospåse. Behandlingskostnaden per dag varierar beroende på vikt. I modellen väger patienterna mellan 27 och 52 kg vilket resulterar i en dagskostnad mellan 7 900 kronor och 15 700 kronor.

I företagets grundscenario medför behandling med Translarna att tiden till förlorad gångförmåga fördröjs med 9 år. I företagets grundscenario vinner en patient som behandlas med Translarna cirka 4,8 kvalitetsjusterade levnadsår.

Enligt 9 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) ska företag och landsting beredas möjlighet till överläggningar med TLV. TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att företaget och regionerna har enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Translarna inom läkemedelsförmånerna

¹ Uttrycket rörliga patienter används i indikationen. De patienter som studerats i de kliniska studierna som ligger till grund för godkännandet är patienter med bibehållen gångförmåga.

3046/2018

från och med den 1 maj 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Translarna till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

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

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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

TLV gör följande bedömning

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

Translarna är endast indicerat för behandling av patienter med en nonsensmutation i dystrofingenen (nmDMD patienter). Antalet patienter i Sverige med denna mutation beräknas vara 24 stycken och cirka en patient per år kan antas tillkomma. Behandling är endast

indicerad för patienter med gångförmåga och i dagsläget finns det 13 sådana patienter i Sverige.

De placebokontrollerade kliniska studierna har inte uppvisat statistiskt säkerställda resultat vad gäller det primära effektmåttet. Resultat för både det primära och de sekundära effektmåtten uppvisar numeriska trender till fördel för Translarna. TLV bedömer att Translarna sannolikt har en fördelaktig effekt på muskelfunktionen hos nmDMD patienter, vilket givet dessa patienters tillstånd, förmodligen är av nytta för patienterna och har ett kliniskt värde. Osäkerheter gällande effekten kvarstår dock och ytterligare kliniska data behövs för en säkrare bedömning.

Translarna är inte avsett att ersätta befintlig terapi utan används som tillägg till bästa tillgängliga vård. TLV bedömer därför att bästa tillgängliga vård är det mest relevanta jämförelsealternativet.

I företagets hälsoekonomiska modell är det huvudsakliga effektmåttet som används tid till förlorad gångförmåga, vilket i modellen påverkar sjukdomsförloppet och därmed både kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår. Detta leder till att denna parameter har stor påverkan på resultaten.

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

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

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,45 miljoner kronor för behandling med Translarna jämfört med endast bästa tillgängliga vård.

Om patienterna i modellen fortsätter att behandlas med Translarna efter att de förlorat gångförmågan, det vill säga utanför indikation, ökar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. I TLV:s känslighetsanalyser varierar behandlingens längd efter förlorad gångförmåga mellan 6 månader och 2 år, vilket ger en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på mellan 1,6 till 2,1 miljoner kronor, när innehållet i sidoöverenskommelsen för Translarna beaktas. I dessa analyser påverkas inte antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår utan endast läkemedelskostnader för den längre behandlingen har inkluderats.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna bör eftersträvas. Med hänsyn tagen till behovs- och solidaritetsprincipen tillämpar TLV sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd.

Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. TLV instämmer i det resonemang som förs i Prioriteringscentrums rapport i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU

3046/2018

2014:87) där det argumenteras för att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. Detta kan innebära att TLV kan acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för läkemedel vid sällsynta tillstånd än för läkemedel som används för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

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

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

TLV bedömer att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Translarna än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Det saknas behandlingsalternativ vid Duchennes muskeldystrofi och antalet patienter aktuella för behandling med Translarna är mycket litet.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden av att behandla nmDMD-patienter med Translarna är rimlig. Om Translarna används efter att patienten förlorat gångförmågan ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår markant. TLV finner därför skäl att, i enlighet med indikationen, begränsa subventionen för Translarna till patienter som har bibehållen gångförmåga.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Translarna ska ingå i läkemedelsförmånerna om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med en begränsning som innebär att Translarna endast subventioneras för patienter med Duchennes muskeldystrofi som har bibehållen gångförmåga.

Med hänsyn till de osäkerheter som finns kring effekten av Translarna ska subventionsbeslutet tidsbegränsas till den 30 juni 2022.

Eftersom det föreligger stora osäkerheter gällande den kliniska effekten ska beslutet förenas med ett uppföljningsvillkor enligt vilket företaget åläggs att inkomma med ytterligare kliniska data. Företaget ska senast den 31 december 2021 inkomma med resultatet från studie 041 som utförs på begäran av EMA samt den matchade kontrollerade registerstudie som genomförs på

3046/2018

begäran av NICE. Företaget ska även inkomma med uppgifter som visar att begränsningen följts, dvs. information om antal patienter i Sverige som står på behandling med Translarna som har respektive saknar gångförmåga.

För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis ska företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

Sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 maj 2019, varför TLV finner skäl till att beslutet ska börja gälla först den 1 maj 2019.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Eva Swahn och docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Susanne Johansson. I den slutliga handläggningen har även juristen Lisa Norberg och analytikern Sara Dalin deltagit.

Staffan Bengtsson

Susanne Johansson

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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