

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Cerdelga (eliglustat)

Utvärderad indikation

Cerdelga är indicerat för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1) som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Cerdelga
Aktiv substans	eliglustat
ATC-kod	A16AX10
Beredningsform	Kapsel
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2019-12-09
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Gauchers sjukdom, typ 1
Sjukdomens svårighetsgrad	Obehandlad sjukdom leder till omfattande organskador, förkortad livslängd och bedöms ha mycket hög svårighetsgrad. För patienter som får behandling med enzymsättningsläkemedel bedöms svårighetsgraden vara medelhög.
Relevant jämförelsealternativ	Vpriv (velagluceras alfa)
Antal patienter i Sverige	Cirka 30–36 patienter. (50–60 patienter har Gauchers sjukdom varav cirka 60 procent har typ 1).
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	123,6 miljoner kronor (AUP) år 2018. (ATC-koderna: A16AB02, A16AB10, A16AX06, A16AX10)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cerdelga	84 mg	56 st	193 954,00	195 000,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Andreas Pousette (hälsoekonom), Elin Borg (jurist) och Hanna Kastman (medicinsk utredare)

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

Klinisk expert: Anna Nordenström professor/överläkare. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 994/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut *Avslag*

- Gauchers sjukdom är en sällsynt ärftlig, progredierande och obotlig sjukdom som orsakas av inlagring av det fettliknande ämnet glykosylceramid i olika organ. Typiska symtom är förstorad mjälte och lever, blodbrist, brist på blodplättar och skelettsjuklighet. Patienter med Gauchers sjukdom upplever ofta försämrad livskvalitet. Obehandlad sjukdom leder till omfattande organskador och förkortad livslängd. Sjukdomen delas in i tre typer (1–3), varav typ 1 är vanligast och drabbar främst ungdomar och vuxna.
- Svårighetsgraden av obehandlad Gauchers sjukdom typ 1 bedöms på gruppnivå vara mycket hög. För behandlade patienter bedöms svårighetsgraden vara medelhög.
- Cerdelga (eliglustat) tillhandahålls som perorala kapslar och har indikationen långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som är långsamma, intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare.
- TLV bedömer att enzymersättningsläkemedlet Vpriv (velagluceras alfa) är relevant jämförelsealternativ till Cerdelga.
- År 2016 slutförde TLV en omprövning av enzymersättningsläkemedel (dnr 1961/2015) där TLV bedömde att kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår inte fick överstiga 2 miljoner kronor för Cerezyme och 1,85 miljoner kronor för Vpriv. Dessa nivåer var högre än vad som etablerats i TLV:s praxis vid behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, men bedömdes vara rimliga baserat på de omständigheter som gällde för just detta medicinska tillstånd och dessa läkemedel. Eftersom läkemedlen hade mycket höga priser beslutade TLV därför om en prissänkning på 67 procent för Cerezyme och 66 procent för Vpriv. Denna nivå motsvarar en total läkemedelskostnad för Vpriv på cirka 890 000 kronor per patient och år. Ingen avgörande information har tillkommit som får TLV att ifrågasätta bedömningarna i omprövningen.
- Efter beslutet om prissänkning i december 2016 har företagen som marknadsför Cerezyme och Vpriv begärt utträde ur förmånerna (beslut med ikraftträdande 1 februari 2017) vilket har medfört att Vpriv i dag upphandlas utanför läkemedelsförmånerna av regionerna på nationell basis.
- Behandling med Cerdelga bedöms ge god effekt på sjukdomsparametrar relaterade till Gauchers sjukdom typ 1 och en god möjlighet för majoriteten av patienterna att uppnå relevanta terapeutiska behandlingsmål. TLV bedömer dock att det råder osäkerhet om Cerdelga och enzymersättningsbehandling har jämförbar effekt.
- Ansökt pris för Cerdelga motsvarar en total läkemedelskostnad på 6 964 kronor per dag och cirka 2,5 miljoner kronor per år för en vuxen patient.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell. I modellen utvärderas kostnader och hälsoeffekter, i form av kvalitetsjusterade levnadsår där Cerdelga jämförs med Vpriv. I företagets grundscenario analyseras patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som har pågående behandling med Vpriv och som modelleras att antingen stå kvar på behandling med Vpriv eller byta till Cerdelga.
- Företaget antar jämförbar effekt mellan Cerdelga och Vpriv samt att behandling med Cerdelga ger upphov till en livskvalitetsvinst med oral administrering istället för infusion som är administreringsformen för Vpriv.
- Vpriv upphandlas av regionerna till ett icke-offentligt avtalat pris. I företagets hälsoekonomiska analys har företaget använt ett *antaget* icke-offentligt avtalat pris för jämförelsealternativet Vpriv i samtliga analyser, vilket motsvarar en årskostnad på cirka

[-----]. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 6,3 miljoner kronor för behandling med Cerdelga.

- TLV bedömer att företagets modell inte utgår från ett rimligt antagande gällande den livskvalitetsvinst som oral administrering innebär. I modellen är livskvalitetsvinsten med tabletter det enda som utgör en skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna. Mot bakgrund av detta har TLV valt att inte använda företagets hälsoekonomiska modell. TLV har istället gjort en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Cerdelga jämförs med behandlingskostnaden för Vpriv.
- I TLV:s kostnadsjämförelse används den i omprövningen tidigare bedömda rimliga kostnaden för Vpriv (dnr 1961/2015). Därtill inkluderas infusionskostnader för Vpriv motsvarande cirka 100 000 kronor per patient och år. Detta leder till en total behandlingskostnad per patient och år för Vpriv på cirka 990 000 kronor.
- Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden per år för Cerdelga cirka 1,6 miljoner kronor högre än behandlingskostnaden för Vpriv, detta är avsevärt högre än vad TLV tidigare har bedömt vara rimligt för att behandla Gauchers sjukdom. Kostnaden för Cerdelga bedöms därför inte vara rimlig.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Cerdelga ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Gauchers sjukdom typ 1	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
4	Resultat	17
4.1	Företagets grundscenario.....	17
4.2	TLV:s hälsoekonomisk analys	18
4.3	Budgetpåverkan.....	19
4.4	Samlad bedömning av resultaten	20
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	21
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	21
5.2	Företagets uppgifter om pris i andra länder	21
6	Regler och praxis.....	22
6.1	Den etiska plattformen	22
6.2	Författningstext m.m.	22
6.3	Praxis.....	22
7	Sammanvägning.....	22
8	Referenser.....	24
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	1

1 Bakgrund

2016 slutförde TLV en omprövning av enzymsättningsläkemedlen Cerezyme och Vpriv (dnr 1961/2015). Syftet med omprövningen var att säkerställa att kostnaden för användningen inom förmånen är rimlig. För att skatta kostnaden i förhållande till den nytta behandling med enzymsättningsläkemedel ger bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ var ingen behandling.

TLV bedömde att rimlig kostnad för användning jämfört med ingen behandling inte fick överstiga en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på 2 miljoner kronor för Cerezyme och 1,85 miljoner kronor för Vpriv. Dessa nivåer sträcker sig över det värde som tidigare etablerats i TLV:s praxis vid behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, men bedömdes uppfylla kriterierna i 15 § i förmånslagen baserat på de omständigheter som gällde för just detta medicinska tillstånd och dessa läkemedel. Eftersom läkemedlen hade mycket höga priser beslutade TLV därför om en prissänkning på 67 procent för Cerezyme och 66 procent för Vpriv. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år för behandling med dessa läkemedel till strax under en miljon kronor.

Efter beslutet om prissänkning i december 2016 har företagen som marknadsför Cerezyme och Vpriv begärt utträde ur förmånerna (beslut med ikraftträdande 1 februari 2017).

Idag upphandlas Vpriv nationellt utanför läkemedelsförmånerna till ett icke-offentligt avtalat pris.

Företaget har en gång tidigare ansökt om subvention för Cerdelga vilket ledde till avslag (dnr 2096/2016). Avslagsbeslutet motiverades med att kostnaden för Cerdelga var för hög vid jämförelse mot jämförelsealternativet Cerezyme till det pris som TLV fastställt i den ovan nämnda omprövningen (dnr 1961/2015).

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget.

2 Medicinskt underlag

2.1 Gauchers sjukdom typ 1

Informationen nedan är till stor del hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser [1].

Gauchers sjukdom är en sällsynt, ärftlig, progredierande och obotlig sjukdom. Orsaken är brist på enzymet glukosylceramidias vars uppgift är att bryta ner det fettliknande ämnet glykosylceramid i cellerna. Enzymbristen medför att glykosylceramid inlagras i kroppen vilket främst drabbar mjälte, lever och benmärg, men även lungor, njurar och hjärta kan påverkas. De skador som uppstår till följd av inlagringen kan medföra olika symtom och vara av varierande svårighetsgrad. Exempel på vanliga sjukdomsmanifestationer är organförstoring av mjälte och lever, blodbrist (anemi), brist på blodplättar (trombocyter) samt benkriser (stark bensmärta) och annan skelettsjuklighet såsom hämmand tillväxt, deformation, benskörhet, frakturer och bennekros. I vissa fall ger sjukdomen även neurologiska skador. Patienter med Gauchers sjukdom upplever ofta en försämrad livskvalitet, vilken till stor del är orsakad av skelettmanifestationer som är förknippade med smärta och funktionsnedsättning. Obehandlad Gauchers sjukdom leder även till förkortad livslängd.

Gauchers sjukdom är en ovanlig sjukdom. I Sverige finns det cirka 60 patienter som har fått diagnosen och sjukdomen är vanligast i norra delarna av landet. I Norrbotten och Västerbotten

är incidensen cirka ett fall per 10 000 nyfödda och år medan motsvarande siffra för hela Sverige är ett fall per 47 000.

Sjukdomen progredierar olika fort och svårighetsgraden varierar från patient till patient. Vissa har svåra symtom redan vid födseln medan andra har en lindrigare sjukdom som framträder först i vuxen ålder. Gauchers sjukdom går inte att bota, men det finns olika behandlingar för att minska symtomen, bromsa sjukdomsförloppet och kompensera för funktionsnedsättningarna.

Sjukdomen brukar delas in i tre grupper, typ 1, typ 2 och typ 3, beroende på symtomens svårighetsgrad och förekomst av neurologiska symtom [2].

Gauchers sjukdom typ 1 är vanligast och drabbar i första hand ungdomar och vuxna. Cirka 60 procent av patienterna i Sverige har Gauchers sjukdom typ 1. Sjukdomsförloppet är varierande men är i de flesta fall långsamt progredierande och symtomen inkluderar förstorad lever och mjälte, blodbrist, brist på blodplättar samt skelettsjuklighet (benskörhet, smärta, deformationer, försämrad tillväxt). Patienterna har inga neurologiska symtom. Obehandlade patienter förväntas ha en reducerad livslängd på cirka nio år [3, 4].

Gauchers sjukdom typ 2 kallas också akut neuronopatisk, det vill säga skadar nervceller, och debuterar tidigt hos små barn, redan ett par månader efter födseln. Sjukdomsförloppet är aggressivt – barnen får tidigt symtom på grund av organförstoring och neurologiska skador och dör ofta inom ett till två år.

Gauchers sjukdom typ 3 kallas också ungdomstypen eller norrbottenformen och är internationellt sett ovanlig, men har en relativt hög frekvens i norra Sverige. Omkring 40 procent av patienterna i Sverige har Gauchers sjukdom typ 3. Den debuterar vanligen i barndomen och har, utöver symtomen som uppträder vid Gauchers sjukdom typ 1, även gradvis ökande neurologiska skador. Exempel på sådana symtom är balanssvårigheter, epilepsi, spastisk spänning i benmuskulerna, inåtskelning, svårigheter att flytta blicken i sidled, utvecklingsförsening och kognitiv påverkan. De flesta patienter med Gauchers sjukdom typ 3 får idag enzymsättningsbehandling varför det är svårt att skatta hur mycket obehandlade patienters livslängd skulle förkortas. I en svensk studie från år 1986 innan enzymsättningsbehandling fanns tillgängligt uppskattades medianåldern vid död för patienter med Gauchers sjukdom typ 3 som inte får behandling till 12 år [5].

2.2 Läkemedlet

Cerdelga innehåller den verksamma substansen eliglustat (84 milligram [mg]). Beredningsformen är perorala kapslar. Läkemedlet godkändes av EMA enligt den centrala proceduren i januari 2015. Informationen nedan är till stor del hämtad från Cerdelgas produktresumé [6].

2.2.1 Indikation

Cerdelga är indicerat för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1) som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.

2.2.2 Verkningsmekanism

Eliglustat är en potent och specifik hämmare av glukosylceramidsyntas och fungerar som en substratreducerande behandling för Gauchers sjukdom typ 1. Substratreducering syftar till att bromsa syntesen av det huvudsakliga glukosylceramidsubstratet för att balansera den nedsatta katabolismen hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och därmed förebygga ackumulering av glykosylceramid och lindra kliniska manifestationer.

2.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Cerdelga ska inledas och övervakas av en läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Cerdelga tillhandahålls som perorala kapslar à 84 mg eliglustat. Den rekommenderade dosen en kapsel två gånger dagligen hos intermediära och snabba metaboliserare. Hos långsamma CYP2D6 metaboliserare är den rekommenderade dosen en kapsel per dag.

Speciella populationer

Cerdelga ska inte användas av patienter som är ultrasnabba eller obestämbara CYP2D6-metaboliserare.

Säkerhet och effekt för Cerdelga för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående är till största delen hämtat från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser, vars senaste uppdatering av informationen om Gauchers sjukdom gjordes 2012, vilket var innan Cerdelga godkändes [1].

Det finns ännu inte någon behandling som botar sjukdomen. Insatserna inriktas på att lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningarna och anpassas efter personens ålder och livssituation.

Gauchers sjukdom behandlas i första hand med enzymsättningsbehandling. Behandlingen har funnits sedan 1992 och innebär att man ger rekombinant glukosylceramidas i form av infusioner under en till två timmar under ett till två tillfällen per vecka. Enzymsättningsbehandling ska ges tidigt i förloppet, innan komplikationer uppstår.

Vid Gauchers sjukdom typ 1 (måttlig till svår) har enzymsättningsbehandling mycket god effekt mot alla symtom. Enzymsättningsbehandling har prövats i några fall av Gauchers sjukdom typ 2 utan att förbättra prognosen. För Gauchers sjukdom typ 3 har enzymsättningsbehandling god effekt på de symtom som är gemensamma med Gauchers sjukdom typ 1 och behandlingen tycks även bromsa den neurologiska försämringen men dessa resultat är mer osäkra. Gravida kvinnor och ammande mödrar har utan komplikationer behandlats med enzym. Behandlingseffekten mäts med så kallade biomarkörer, som chitotriosidas och CCL18. Halten av glukosylceramid som ansamlas på grund av enzymdefekten analyseras också.

Substratreduktion är en annan befintlig behandlingsmetod. Den substratreducerande substansen miglustat hämmar enzymet glukosylceramidsyntetas och vilket minskar bildningen av glukosylceramid i kroppen. Behandlingen med miglustat har visat sig ha effekt på lindrig till måttlig Gauchers sjukdom typ 1. Den lilla kvarstående nedbrytningsförmåga som personer med Gauchers sjukdom typ 1 har räcker för att bryta ned bildat glukosylceramid och förhindra inlagring. Effekten av miglustat kommer långsammare än vid enzymbehandling. Miglustat tas i form av kapslar dagligen. Behandlingen har godkänts för behandling av vuxna med lindrig till måttlig Gauchers sjukdom typ 1, där enzymbehandling av något skäl inte är lämplig. Gravida kvinnor, ammande mödrar och barn behandlas inte med miglustat eftersom säkerhetsdata saknas för dessa grupper. Studier angående effekten av kombinationen enzym och miglustat vid svårare former av Gauchers sjukdom pågår.

Patienter kan idag även få symtomlindrande behandling i form av bisfosfonater (mot ben-skörhet för att förhindra bennedbrytning), ortopedkirurgi, samt blodtransfusion.

Innan enzymersättningsbehandling fanns tillgängligt i Sverige utfördes benmärgstransplantationer för vissa patienter med Gauchers sjukdom. Men efter att enzymersättningsbehandling introducerats används inte längre benmärgstransplantation som behandling eftersom den innebär risker och komplikationer.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget menar att enzymersättningsbehandlingen Vpriv (velagluceras alfa) är det relevanta jämförelsealternativet till Cerdelga eftersom TLV tidigare har bedömt Vpriv och Cerezyme som kliniskt likvärdiga (dnr 329/2015), Vpriv och Cerezyme idag används i samma utsträckning som innan läkemedlen utgick ur läkemedelsförmånerna, Vpriv upphandlas idag av regionerna och det avtalade icke-offentliga priset representerar den faktiska samhällseliga kostnaden för behandling av Gauchers sjukdom.

TLV:s diskussion

Vid utredning av den tidigare subventionsansökan för Cerdelga (dnr 2096/2016) bedömde TLV att Cerezyme utgjorde det relevanta jämförelsealternativet eftersom det var det mest använda läkemedlet för behandling av Gauchers sjukdom typ 1. I samma ärende bedömdes det substratreducerande läkemedlet miglustat inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ på grund av att det bara används av ett fåtal patienter i Sverige och att några av dessa dessutom tar läkemedlet i kombination med enzymersättningsbehandling. Antalet patienter som 2018 behandlades med miglustat kvarstod på ungefär samma nivå som vid tiden för det förra beslutet¹.

TLV har tidigare bedömt att effekten av Cerezyme och Vpriv är likvärdig (dnr 329/2015). Försäljningsdata för Cerezyme och Vpriv från 2018² indikerar att både Cerezyme och Vpriv används i Sverige. Indikationerna är mer lika mellan Cerdelga och Vpriv, som båda är godkända för behandling av Gauchers sjukdom typ 1, medan Cerezyme dessutom är godkänt för Gauchers sjukdom typ 3.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Vpriv utgör relevant jämförelsealternativ eftersom det ger god effekt vid behandling av Gauchers sjukdom typ 1 och används i klinisk praxis för sjukdomstillståndet.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Gauchers sjukdom typ 1 är livslång, progredierande och det föreligger stor risk för bestående organskador. Drabbade patienter upplever ofta försämrad livskvalitet och obehandlad sjukdom leder till omfattande organskador och förkortad livslängd. Sjukdomsförloppet och omfattningen av symtomen skiljer sig åt mellan olika individer och det är därför svårt att förutse hur en enskild patient kommer att progrediera i sin sjukdom.

Generellt sett fungerar enzymersättningsbehandling väl för patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Behandlingen har i studier visats ha god effekt och få biverkningar. Trots god behandling är sjukdomen kronisk och kräver livslång och kontinuerlig behandling vilket påverkar livskvaliteten.

TLV:s bedömning: Obehandlad Gauchers sjukdom typ 1 leder till omfattande organskador och för tidig död. TLV bedömer därför att obehandlad sjukdom har en mycket hög svårighetsgrad. För behandlade patienter bedöms svårighetsgraden vara medelhög.

¹ Antal patienter som expedierats miglustat: 2015: 9 patienter, 2016: 7 patienter, 2017: 8 patienter och 2018: 10 patienter. (Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister, 2019-08-09)

² Källa: Concise

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Fas II-studie (GZGD00304) [6]	Icke jämförande, multicenter, fas II-studie. Behandling: eliglustat 42–127 mg två gånger per dag Studielängd: 8 år	Inget	N=26 Patienter med Gauchers sjukdom (GD) typ 1 och mjältförstoring med trombocytopeni eller anemi.	Gynnsam effekt på hemoglobin koncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym, skelettparametrar, biomarkörer relaterade till GD typ 1 och livskvalitet. Totalt 19 patienter slutförde 8 års uppföljning. Majoriteten (91%) av patienterna uppnådde behandlingssvar vid vecka 52 enligt den primära effektvariabelns definition och bibehöll behandlingssvaret över tid. Behandlingen tolererades väl.
ENGAGE (GZGD02507) [7, 8]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie. Behandling: eliglustat 42–84 mg två gånger per dag. Uppföljningslängd: 9 månader (följt av 4,5 års öppen fortsättning).	Placebo	N=40 Patienter med GD typ 1 utan tidigare behandling (eller: ingen substratreducerande behandling sex månader innan randomisering och ingen enzymsättning inom nio månader innan randomisering).	Gynnsam effekt på hemoglobin koncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym, skelettparametrar, biomarkörer relaterade till GD typ 1 och livskvalitet. De patienter som var kvar i studien efter 4,5 år uppvisade fortsatta förbättringar av blod- och benparametrar samt biomarkörer för sjukdomen.
ENCORE (GZGD02607) [9, 10]	Öppen, aktivt kontrollerad, multicenter non-inferiority-studie där patienter randomiserades till att stå kvar på imiglukeras eller byta till eliglustat 42–127 mg två gånger per dag. Uppföljningslängd: Ett års randomiserad jämförande fas, följt av upp till tre års förlängning	Imiglukeras (Cerezyme)	N=159 Patienter med GD typ 1 som är sjukdomsstabila med enzymsättningsbehandling.	Bibehållen sjukdomsstabilitet uppnåddes för 85 % av patienterna som behandlats med eliglustat och 94 % av patienterna som behandlades med imiglukeras. Endast 46 patienter genomförde hela uppföljningsfasen. Av dessa upprätthöll 91 % sjukdomsstabilitet.
EDGE [11]	Randomiserad dubbelblind parallellgruppsstudie för att jämföra dosering två gånger dagligen med dosering en gång dagligen. Uppföljningslängd: Ett års blind jämförande fas, följt av öppen förlängning på 3,3 år	Två studiearmar: a) eliglustat två gånger per dag b) eliglustat en gång per dag (samma dygnsdos i båda armarna)	N=131 Patienter som uppfyllde behandlingsmål på 50 eller 100 mg eliglustat två gånger dagligen under en inledningsfas på 6–18 månader.	Det primära utfallsmåttet andel patienter som uppfyller samtliga fem behandlingsmål för ben, hemoglobin, erythrocyter, mjälte och lever. Efter ett år var andelen 83 % i gruppen med dosering två ggr/dag och 80 % i gruppen med dosering en gång/dag. Dosering en gång per dag mötte inte kriterierna för non-inferiority jämfört med dosering två gånger per dag.

Fas II-studie [6]

Metod

Detta är en öppen, icke-jämförande, multicenter, fas II-studie. Primärt utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetiska parametrar efter ett år (primär analysperiod) och sekundärt

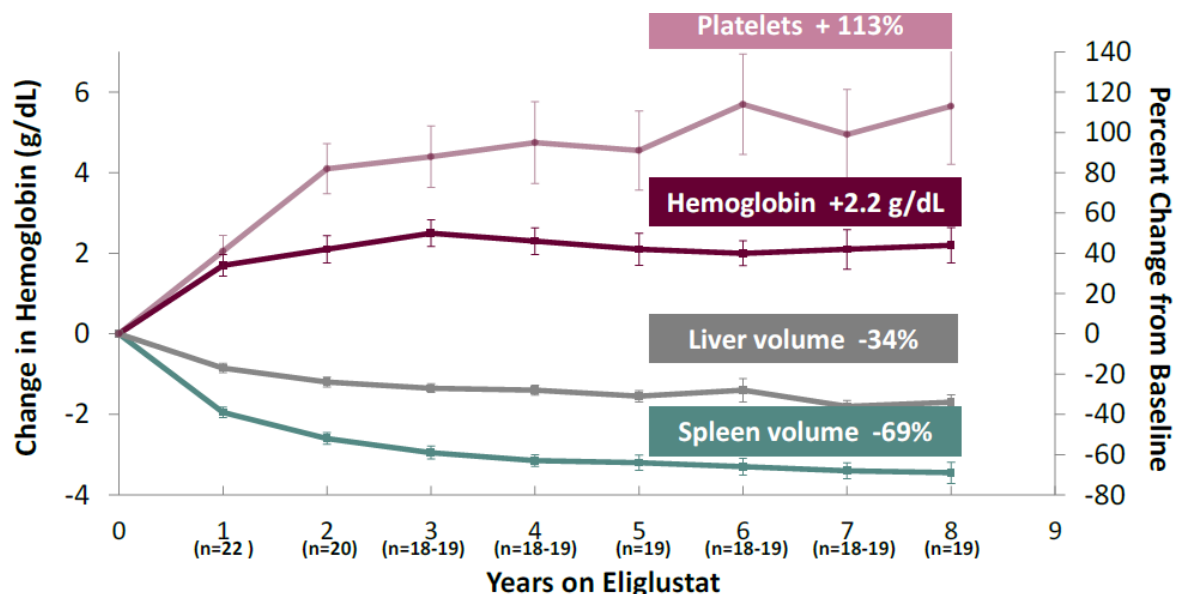
långtidseffekten av samma parametrar upp till åtta år. Inklusionskraven var ålder mellan 18 och 65 år, bekräftad Gauchers sjukdom typ 1 och mjältförstoring samt trombocytopeni eller anemi. Patienterna var tvungna att ha varit fria från enzymersättningsbehandling och miglustat i 12 månader före studiestart och bisfosfonater i 3 månader före studiestart. Studiedosen motsvarade 42 mg, 84 mg eller 127 mg eliglustat två gånger per dag beroende på patienternas plasmakoncentration av läkemedlet. Studiens totala uppföljningslängd var åtta år.

Det primära effektmåttet var ett kompositmått bestående av förändring i mjältvolym, hemoglobinkoncentration, och trombocytantal från baslinjen till vecka 52. Behandlingssvar definierades som förbättringar i minst två av de tre parametrarna. Sekundära effektmått inkluderade förändringar i hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym, parametrar för skelettsjuklighet (T-score³, Z-score⁴ och BMD⁵), biomarkörer för Gauchers sjukdom och livskvalitet.

Resultat

Totalt 26 patienter inkluderades i studien. Fyra patienter lämnade studien före 52-veckorsbesöket. Majoriteten (74 %) av de 19 patienter som fullföljde hela studien erhöll dosen 84 mg eliglustat två gånger dagligen och av de övriga erhöll fyra (21 %) dosen 42 mg två gånger dagligen och en patient (5 %) dosen 127 mg två gånger dagligen.

Efter 52 veckors uppföljning uppnåddes primärt behandlingssvar av 77 procent av de 26 behandlade patienterna (intention-to-treat populationen), respektive 91 procent av de patienter som genomförde 52-veckorsuppföljningen. Behandlingen med eliglustat resulterade i signifikanta förbättringar i hemoglobinkoncentration, och trombocytantal, mjält- och levervolym som bibehölls över åtta års uppföljning, se Figur 1.



Figur 1 Förändring i Gaucher-parametrar över åtta års tid

Förbättringar uppmättes beträffande skelettparametrar (T-score och Z-score) och biomarkörer relaterade till Gauchers sjukdom typ 1. Vad gäller bensmärta så uppmättes inga kliniskt signifikanta förbättringar och inga patienter rapporterade benkriser under studieperioden. Förbättring i livskvalitet uppmättes med SF-36 under de första tre till fyra åren och förbättringen bibehölls generellt under resten av studietiden. Sett till medelvärden hade samtliga av de sex SF-36 domäner som vid baslinjen var lägre än normalt, enligt USA:s normativa data

³ T-score anger patientens bendensitet jämfört med förväntad bendensitet en normalfördelad ung könsmatchad population.

⁴ Z-score: ett sätt att uttrycka hur stor avvikelsen är från en referenspopulation, uttryckt i standardavvikelser. WHO använder ett cut-off värde på <-2 Z-score för att definiera en individ som "kort för sin ålder".

⁵ BMD=bentäthet, benmineraldensitet eller benmassa.

från 1998, vid år åtta förbättrats till normalvärdet eller högre. Förbättring uppmättes även i DS3-resultat där medelvärdet gick från "moderate" vid baslinjen till "borderline-mild" efter åtta år.

ENGAGE-studien [7, 8]

Metod

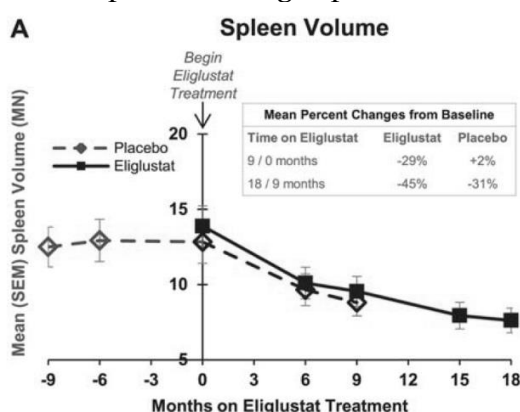
ENGAGE-studien är en placebokontrollerad, multicenter, fas III-studie. Syftet var att utvärdera eliglustats effekt, säkerhet och farmakokinetik vid användning hos behandlingsnaiva patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Tidigare enzymsättnings- eller substratreducerande behandling var dock tillåten underförutsättning att den avslutats minst nio respektive sex månader före studiestarten. Studien bestod av en primär analysperiod på 39 veckor där patienterna randomiserades 1:1 till behandling med eliglustat eller placebo. Sedan följde en öppen uppföljningsfas där samtliga patienter erhöll eliglustat upp till en sammanlagd behandlingstid på 4,5 år.⁶ Underhållsdosen av eliglustat var 42 mg, 84 mg eller 127 mg två gånger dagligen, beroende på patienternas plasmakoncentration av läkemedlet.

Primärt effektmått var procentuell förändring i mjältvolym från baslinjen till vecka 39. Sekundära effektmått var absolut förändring av från baslinjen i hemoglobinkoncentration, trombocytantal och levervolym. Vidare utvärderades flera parametrar för skelettsjuklighet, mobilitet, bensmärta, benkriser och DS3⁷, biomarkörer och livskvalitet.

Resultat

Av de 40 patienter som randomiserades hade fem tidigare behandlats med enzymsättningsbehandling eller miglustat (Zavesca). Majoriteten (39 patienter) fullföljde den jämförande studiefasen på 39 veckor. Underhållsdosen i eliglustat-gruppen var 84 mg två gånger per dag hos 17 patienter (84 %) och 42 mg två gånger dagligen för tre patienter (15 %). Av de 39 patienter som påbörjade den öppna studiefasen fullföljde 38 hela studien. Ingen av patienterna som avslutade studiedeltagandet i förtid gjorde så på grund av oönskade händelser.

Vid den randomiserade studiefasens slut var den genomsnittliga förändringen i mjältvolym en minskning med 28 procent i eliglustat-gruppen jämfört med en ökning med två procent i placebogruppen vilket innebar en behandlingsskillnad med 30 procentenheter ($p < 0,0001$). I den publicerade delen av studiens öppna fortsättningsdel fortsatte mjältvolymen minska hos de patienter som från början erhöll aktiv behandling och de patienter som initialt erhöll placebo svarade på behandlingen på ett liknande sätt (se Figur 2).



Figur 2 Förändring i mjältvolym i den randomiserade studiefasen (första nio månaderna) samt i de första nio månaderna av den öppna studiefasen där även patienter initial på placebo erhåller aktiv behandling.

⁶ Studieresultat från 18 månadersuppföljning finns publicerade (Mistry et al. Am J Hematol. 2017;92:1170–1176) och företaget har i sin ansökan tillhandahållit resultat för resterande uppföljningstiden.

⁷ DS3 (disease severity scoring system) är ett validerat instrument för att utvärdera sjukdomsbörda hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Instrumentet baseras på resultat i benparametrar (som bl.a. frakturer, benkriser och Z-score), hematologiska parametrar (trombocytopeni, benmärgsinfiltration och anemi) och visceral parametrar (Gaucherrelaterad lungsjukdom och förstoring av mjälte eller lever).

Signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar till eliglustats fördel uppmättes även i de sekundära effektmåtten. Ökning av hemoglobinkoncentration och trombocytantal, samt minskning av levervolym kunde påvisas efter 18 månaders aktiv behandling. I eliglustat-armen hade 75 procent av patienterna en kliniskt signifikant minskad mjältvolym (definierat som mer än 20 procent minskning från baslinjen) jämfört med 5 procent i placebo-armen. I eliglustat-gruppen uppnådde 19 av 20 patienter inom ett år minst ett av behandlingsmålen för hemoglobinkoncentration, trombocytantal eller mjält- och levervolym.

Alla patienterna hade vid inledningen av studien en benmineralbalans som indikerade moderat till svår infiltrering av Gaucher-celler i benmärgen. Efter 39 veckors behandling i den randomiserade studiefasen hade benmärgsinfiltrationen minskat signifikant med eliglustat jämfört med placebo. Även den totala sjukdomsbördan mätt i DS3 hade minskat signifikant. Liknande förbättringar observerades även i placeboarmen efter övergång till aktiv behandling i den öppna studiefasen.

Förbättringar av ett flertal biomarkörer relaterade till Gauchers sjukdom typ 1 observerades i eliglustat-gruppen. Behandlingen med eliglustat verkade ha en positiv inverkan på livskvalitet, om än inte statistisk signifikant.

Enligt företaget uppvisar patienterna i grupp fortsatt förbättring av hematologiska och viscerala utfallsmått och skelettparametrar, men efter 4,5 års uppföljning finns bara mätvärden för 13 patienter eller färre.

ENCORE-studien [9, 10]

Metod

ENCORE-studien är en randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie som syftade till att utvärdera om patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som uppnått terapeutiska behandlingsmål⁸ med imiglukeras (Cerezyme) skulle vara fortsatt sjukdomsstabila efter byte till eliglustat. Studien bestod av en jämförande primär analysperiod på 52 veckor följt av en icke jämförande uppföljning. I företagets ansökan till TLV redovisas resultat för fyra års uppföljning. Patienterna randomiserades i förhållande 2:1 till att erhålla eliglustat eller kvarstå på imiglukeras under 12 månader. Val av underhållsdos för eliglustat (42 mg, 84 mg eller 127 mg två gånger dagligen) baserades på plasmakoncentrationsmätningar tidigt i studien. Patienterna som randomiserades till imiglukeras fortsatte med tidigare dos. Den randomiserade fasen följdes av en icke-jämförande uppföljningsfas där samtliga patienter erhöll eliglustat. Den totala studieperioden var upp till fyra år.

Studien undersökte om effekten av eliglustat är uppfyller kriterierna för non-inferiority jämfört med imiglukeras (non-inferiority) efter 52 veckors behandling. Det primära effektmåttet bestod av ett kompositmått (förutbestämda stabilitetskriterier⁹ för förändring av hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym) där andelen patienter som bibehöll en stabil sjukdomsnivå efter 52 veckor bestämdes. Sekundära effektmått inkluderade hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym samt parametrar för skelettsjuklighet (T-score, Z-score och BMD). Vidare utvärderades även flera biomarkörer relaterade till Gauchers sjukdom typ 1, såsom mobilitet, bensmärta, benkriser, DS3 och livskvalitet. Patienterna tillfrågades även om de föredrog oral behandling framför intravenös behandling.

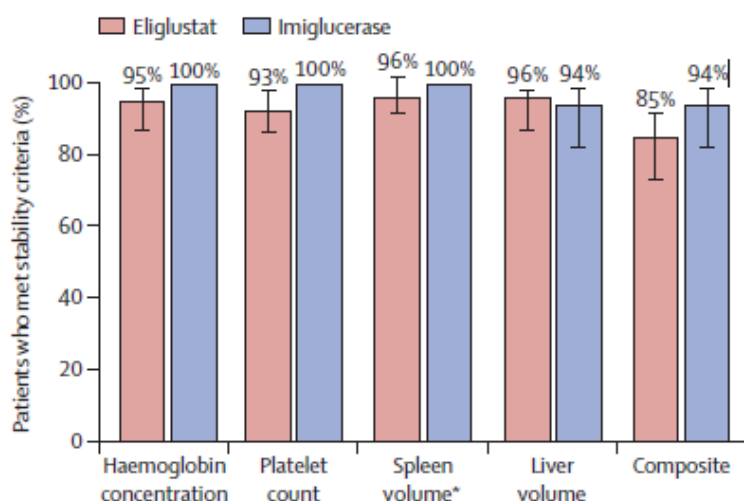
Resultat

Totalt 106 patienter randomiserades till eliglustat och 54 till imiglukeras. Fördelningen mellan underhållsdoserna av eliglustat 42 mg, 48 mg och 127 mg (två gånger dagligen) var 20, 32 respektive 48 procent.

⁸ Terapeutiska mål som är uppsatta för behandling av Gauchers sjukdom: Inga benkriser, fri från symtomatisk bensjuklighet, hemoglobinkoncentration ≥ 11 g/dL för kvinnor och ≥ 12 g/dL för män, trombocytantal $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, mjältvolym < 10 gånger normal (alternativt borttagen mjälte och levervolym $< 1,5$ gånger normal).

⁹ De predefinierade kriterierna för sjukdomsstabilitet var hemoglobinkoncentration (minskning $\leq 1,5$ g/dL), trombocytantal (≤ 25 % minskning), lever- (≤ 20 % ökning) och mjältvolym (≤ 25 % ökning) jämfört med baslinjen.

Efter 52 veckors behandling var andelen patienter som uppfyllde det primära sammansatta effektmåttet 85 procent (95 % KI, 76,2–98,7 %) för eliglustat-gruppen jämfört med 94 procent (95 % KI, 82,5–91,3 %) för imigluceras-gruppen. Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan grupperna för någon av de fyra enskilda sjukdomsparametrarna, se Figur 3. Vidare uppfyllde eliglustat det fördefinierade gränsvärdet för non-inferiority jämfört med imigluceras vilket hade satts till en 25-procentig skillnad i det sammansatta primära effektmåttet. Studiens gränsvärde för non-inferiority ansågs dock vara för generöst av CHMP, se stycket *EMA:s kommentarer om utvärdering av* nedan.



Figur 3 Andelen patienter som behandlats med eliglustat eller imigluceras i 12 månader som uppnådde stabilitetskriterier inom de individuella förutbestämda komponenterna inom det primära kompositmålet.

Ingen skillnad uppmättes beträffande skelettsjuklighet mellan grupperna, vilket var ett förväntat resultat då målet med studien var att studera bibehållen sjukdomsstabilitet. Endast minimala skillnader mellan behandlingsgrupperna uppmättes för vissa biomarkörer, mobilitet, bensmärta, benkriser, DS3 och livskvalitet.

En majoritet (94 %) av patienterna angav att de föredrog oral behandling före injektion, då administrering med kapsel ansågs vara mer bekvämt.

Företaget rapporterar i sin ansökan resultat för studiens långtidsuppföljning upp till fyra år av patienter med eliglustat. Av de 46 patienter som var kvar i studien i studiens slut bibehölls sjukdomsstabilitet (enligt för studien fördefinierade kriterier) hos 96 procent för hematologiska parametrar och hos 100 procent för visceral parametrar. Sett till samtliga parametrar (hemoglobin, trombocyter, mjälte och lever) uppnådde 91 procent sjukdomsstabilitet. Parametrar för skelettsjuklighet var generellt stabila över långtidsuppföljningen men en liten men signifikant förbättring uppmättes för spinal Z-score. Biomarkörer för Gauchers sjukdom hade efter fyra års behandling förbättrats eller kvarstod inom normalintervallet.

EDGE [11]

Metod

EDGE-studien var en dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie med syftet att jämföra effekt och säkerhet för olika doseringar av eliglustat: två respektive ett doseringstillfälle per dag. Patienterna skulle ha Gauchers sjukdom typ 1 och vara minst 18 år gamla. Tidigare enzymsättning var tillåten och tidigare behandling med miglustat (Zavesca) skulle ha avslutat minst sex månader före studiestart. Studien inleddes med en period på 6–18 månader där samtliga patienter skulle uppvisa stabilt svar på eliglustat i dosen 24 eller 48 mg två gånger per dag. Därefter randomiserades patienterna till att dubbelblint erhålla eliglustat antingen en eller två gånger per dag med samma dygnsdos som patienten erhöll innan randomisering. Den randomiserade studiefasen följdes av en öppen behandlingsfas där samtliga patienter erhö

eliglustat två gånger per dag i 42 månader. Primärt utfallsmått var andel patienter som under den randomiserade fasen bibehöll sjukdomsstabilitet jämfört med baslinjen. Studiens definition på sjukdomsstabilitet baserades på utfallet i fem parametrar: (1) $\leq 1,5$ g/dl minskning i hemoglobin, (2) ≤ 25 procent minskning i antalet blodplättar, (3) ≤ 25 procent ökning av mjältyvolym, (4) ≤ 20 procent ökning i levervolym, och (5) \leq två benkriser och inga andra symtom på bensjukdom. Non-inferiority test baserades på andelen patienter som bibehöll sjukdomsstabilitet efter tolv månaders randomiserad behandling.

Resultat

Totalt 131 patienter fullföljde den inledande behandlingsfasen och randomiserades till en av de två doseringarna.

Efter 12 månaders randomiserad behandling var andelen sjukdomsstabila patienter 83 procent respektive 80 procent i grupperna med dosering två respektive en gång per dag. Skillnaden mellan grupperna var 2,7 procent och kriteriet för non-inferiority uppnåddes inte för dosering en gång per dag varför det inte kan förkastas att dosering en gång per dag är sämre. Ingen av de patienter som inte uppnådde studiens definition för sjukdomsstabilitet uppvisade klinisk signifikant sjukdomsförvärring och alla utom två patienter uppfyllde fyra av fem kriterier för stabilitet.

Långtidsuppföljningen med ytterligare två års behandling med eliglustat-dosering två gånger per dag påvisade att patienterna på grupp-nivå bibehåller sjukdomsstabilitet över tid för både hematologiska-, visceral- och skelettparametrar.

EMA:s kommentarer om utvärdering av eliglustat

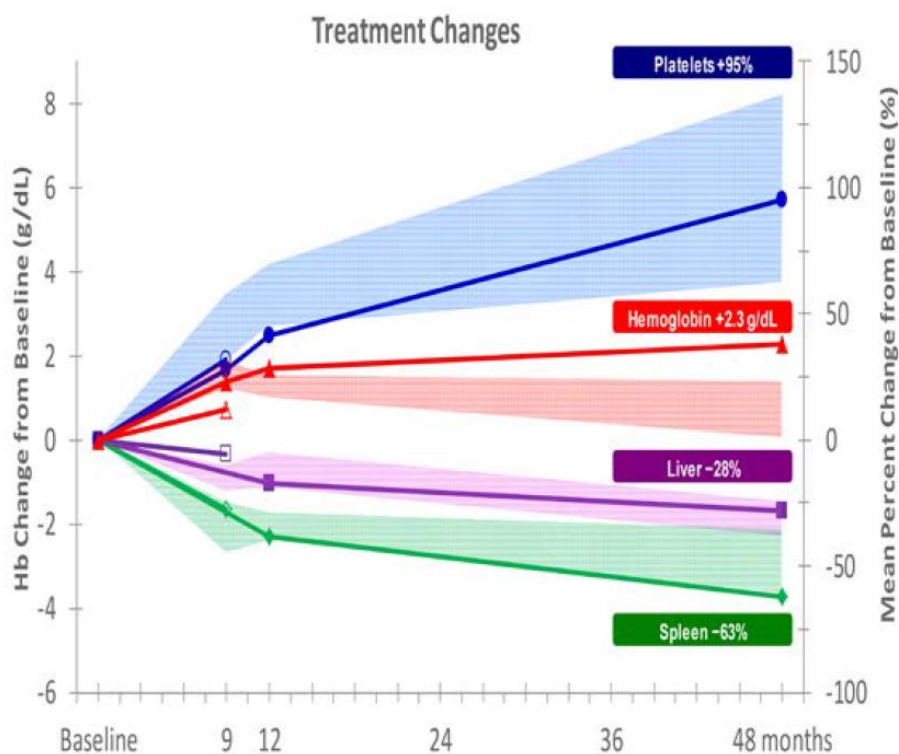
Enligt EMA:s utredningsprotokoll gav behandling med eliglustat (Cerdelga) signifikanta och kliniskt relevanta förändringar hos behandlingsnaiva patienter.

CHMP har noterat att det saknas data där effekten av eliglustat jämförs med imiglukeras hos behandlingsnaiva patienter. En sådan studie skulle kräva 76 patienter för att uppnå tillräcklig power. CHMP skriver dock att det kan vara svårt att genomföra på grund av sjukdomens sällsynthet.

I ENCORE-studien bibehölls sjukdomsstabilitet hos 85 procent av patienterna som under 52 veckor bytte från imiglukeras till eliglustat jämfört med 94 procent av patienterna som under samma period fortsatte behandlas med imiglukeras. I sin ansökan till EMA hävdade företaget att skillnaden mellan behandlingsgrupperna var inom marginalen för non-inferiority. CHMP ifrågasatte dock valet av marginal och valet av statistisk metod för att beräkna konfidensintervall och menar att de inte uppfyller de regulatoriskt uppsatta kraven och därmed är inte non-inferiority visad. Dock ansåg CHMP att eliglustat kan vara ett alternativ till imiglukeras för flertalet patienter (mer än 80 procent) där effekten är jämförbar. För de patienter som inte får tillräcklig effekt av eliglustat ska ett byte av preparat övervägas anser EMA, vilket framgår i produktresumén.

EMA:s utredningsrapport inkluderar en indirekt jämförelse där effektdata för imiglukeras inhämtats från det internationella Gaucher-registret (ICGG¹⁰) och jämförs med effekten av eliglustat. Studien indikerar att preparaten har liknande effekt gällande de viktigaste effektmåtten (mjälty- och levervolym, hemoglobinkoncentration och trombocytantal) under fyra års behandling (Figur 4). EMA konstaterar, baserat på den indirekta jämförelsen, att en rimlig andel av patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som behandlas med eliglustat antagligen får en effekt som är jämförbar med den som förväntas av ERT-behandling.

¹⁰ International Collaborative Gaucher Group. Internationellt register över patienter med Gauchers sjukdom.



Eliglustat – Solid lines; closed markers: phase 2, open markers: ENGAGE

Cerezyme – Shaded areas: Upper and Lower 95% Confidence Interval around Mean

Figur 4 Indirekt effektjämförelse mellan Cerdelga (eliglustat) och Cerezyme (imiglukeras). Eliglustat: data från Fas II-studien (öppna punkter) och data från ENGAGE (fyllda punkter). Imiglukeras: data från ICGG (skuggade områden).

Fördelen med oral behandling jämfört med infusion har också noterats av CHMP.

Eliglustat bryts ner i levern och då främst via CYP2D6. Innan behandling med Cerdelga påbörjas ska patienter genotypas avseende CYP2D6 för att fastställa den metabola CYP2D6-kapaciteten. I de inkluderade studierna var fördelningen mellan långsamma, intermediära, snabba och ultrasnabba metaboliserare 3, 10, 82 respektive 3 procent. Då underlaget för ultrasnabba metaboliserare var begränsat rekommenderas eliglustat inte till dessa patienter. Enligt produktresumén är den rekommenderade dosen 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos intermediära och snabba metaboliserare och 84 mg eliglustat en gång dagligen hos långsamma metaboliserare. I EMA:s utredningsrapport noterades att i ENCORE-studien hade nära hälften av patienterna titrerats upp till 127 mg Cerdelga två gånger dagligen. EMA hänvisar till en farmakokinetik/farmakodynamik modell som visar på en relation mellan AUC och Cerdelgas effekt på mjältvolym. Enligt denna modell är den förväntade effektskillnaden på mjältvolym mellan doserna 84 milligram eller 127 milligram två gånger dagligen försumbar. Detta, menar EMA, styrker att det inte skiljer något i effekt mellan patienter som behandlats med 84 eller 127 milligram två gånger dagligen.

Biverkningar

Majoriteten av biverkningarna som rapporterades i studierna var lindriga och övergående. Enligt en sammanställning av samtliga fyra kliniska studier biverkningsincidensen inte kopplad till vare sig dos eller CYP2D6-metabolism. Enligt produktresumén har följande biverkningar rapporterats av fler än två procent av patienterna och var vanligare eller lika vanligt för placebo i ENGAGE-studien: huvudvärk, yrsel, buksmärta, diarré och uppsvälld buk. Av dessa biverkningar var diarré vanligast med en rapporteringsfrekvens i studierna på nio procent av patienterna. Tre procent av patienterna avbröt behandlingen helt på grund av biverkningar. Avsvimningar, vilka tillhör de mer allvarliga bieffekterna, rapporterades hos 0,76 procent av

patienterna i de kliniska studierna. Alla fall verkade vara av vasovagal natur, det vill säga orsakade av blodtrycksfall, och uppstod exempelvis i samband med blodprovstagning, fastande tillstånd eller smärta. Inget av dessa fall ledde till avbrott i behandling.

TLV:s diskussion

De kliniska studierna visar att eliglustat, vid behandling av Gauchers sjukdom typ 1, har bättre effekt än placebo och hos en majoritet av patienterna ger bibehållen effekt vid byte från tidigare behandling med imiglukeras. Resultaten från ENCORE-studien lämnar dock en osäkerhet kring om eliglustat och imiglukeras har jämförbar effekt. Non-inferiority påvisades inte enligt de krav som ställts från EMA och andelen patienter som bibehöll behandlingssvar var numeriskt sett färre i gruppen som bytte behandling till eliglustat än i gruppen som stod kvar på imiglukeras.

TLV har inte fått in uppgifter angående effektskillnad mellan imiglukeras och velagluceras alfa (Vpriv) och kvarstår därför i bedömningen från tidigare subventionsbeslut för Vpriv (dnr 329/2015) att läkemedlen har jämförbar effekt varför studieresultaten för imiglukeras kan anses vara representativa även för velagluceras alfa.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Cerdelga ger en god effekt på sjukdomsparametrar relaterade till Gauchers sjukdom typ 1 och ger en god möjlighet för majoriteten av patienterna att uppnå relevanta terapeutiska behandlingsmål. TLV bedömer att Cerezyme och Vpriv har jämförbar effekt och att det råder osäkerhet kring huruvida Cerdelga och enzymsättningsbehandling har jämförbar effekt.

3 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk analys med samma modell som tidigare ansökan (dnr 2096/2016). I modellen skattas kostnader och hälsoeffekter, i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) av Cerdelga jämfört med Vpriv. I företagets grundscenario analyseras patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som har pågående behandling med Vpriv. Patienterna modelleras att antingen stå kvar på behandling med Vpriv eller byta till Cerdelga. Företaget antar jämförbar effekt mellan Cerdelga och Vpriv. I företagets modell ger Cerdelga upphov till fler kvalitetsjusterade levnadsår genom att företaget hävdar en livskvalitetsvinst med oral administrering istället med infusion.

I modellen simuleras en hypotetisk grupp patienter för att spåra sjukdomsprogressionen och beräkna kostnader och hälsoeffekter över tid. Modellen innehåller nio olika hälsotillstånd och ett tillstånd som representerar död. Hälsotillstånden definieras utifrån sjukdomens svårighetsgrad som har delats in i intervaller utifrån mätvärden av sjukdomsmåttet *Gaucher disease severity scoring system-3* (GD-DS3) enligt följande; mild 0–3,5, moderat 3,5–6,5, markerade 6,5–9,5 och svår >9,5) [12]. Vidare har hälsotillstånden beskrivits ytterligare utifrån eventuella symtom som bensmärta och allvarliga skelettkomplikationer, se Tabell 2.

Tabell 2. Beskrivning av hälsotillstånden i modellen

Svårighetsgrad	Hälsotillstånd
Mild	Inga kliniska symtom på bensjukdom
	Bensmärta
	Allvarliga skelettkomplikationer
Moderat	Inga allvarliga skelettkomplikationer
	Allvarliga skelettkomplikationer
Markerade	Inga allvarliga skelettkomplikationer
	Allvarliga skelettkomplikationer
Svår	Inga allvarliga skelettkomplikationer
	Allvarliga skelettkomplikationer

Tidshorizonten i modellen är livstid och kostnader och effekter diskonteras med tre procent. Modellen är halvcykelkorrigerad och varje modellcykel motsvarar ett år. I modellen används patientkaraktäristika från ENCORE-studien där startåldern var 38 år och genomsnittsvikten 69,7 kg [9].

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Behandlingseffekten av Cerdelga visas i modellen som övergångssannolikheter att förflyttas mellan de olika hälsotillstånden. Den initiala fördelningen av patienter i respektive hälsotillstånd samt övergångssannolikheterna under första året baseras på kombinerade data för Cerdelga och Cerezyme från ENCORE-studien. Företaget antar att effektdata för Cerezyme är applicerbar även för jämförelsealternativet Vpriv och hänvisar till att TLV tidigare har bedömt läkemedlen som kliniskt likvärdiga (dnr 329/2015).

För efterföljande år baseras sannolikheterna på data från Gaucher-registret (ICGG) där patienter följts upp på enzymsättningsbehandling [13]. Företaget antar således att sannolikheterna att förflyttas mellan hälsotillstånden är oberoende av behandling.

Under de tre första åren har patienter som får Cerdelga 1,89 procents sannolikhet att avbryta behandling per år vilket utgår från andelen patienter som avslutade studiedeltagandet på grund av biverkningar i ENCORE-studien. Dessa patienter antas byta till Vpriv och endast läkemedelskostnaderna vid behandlingsbytet påverkas.

I företagets grundscenario är mortalitetsrisken beroende av sjukdomen och antas även vara en funktion av ålder och kön. Det saknas mortalitetsdata för svenska patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och företaget har därför utgått från data från Storbritannien i modelleringen, men använder mortalitetsdata från den generella svenska populationen i de fall där mortalitetsrisken är lägre.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets grundscenario antas en livskvalitetsvinst av att Cerdelga administreras oralt i jämförelse med Vpriv som är en infusionsbehandling. [-----

-----]

TLV:s diskussion

Eftersom företaget inte antar någon skillnad i klinisk effekt, består skillnaden i nytta i modelleringen endast av en livskvalitetsökning för oral administrering. Därmed är nivån för livskvalitetsvinsten på [----] ett centralt antagande i modellen. TLV anser att det finns en hög osäkerhet i att kvantifiera denna nytta utifrån en studie på friska individer.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en fördel gällande administreringsform (kapslar istället för infusionsbehandling). I modellen är livskvalitetsvinsten med tabletter det enda som utgör en skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna. TLV bedömer dock att livskvalitetsvinsten har överskattats i företagets hälsoekonomiska modell. Mot bakgrund av detta, har TLV valt att inte använda företagets hälsoekonomiska modell.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Dosering/administrering

Den rekommenderade doseringen för Cerdelga är en kapsel à 84 mg två gånger dagligen hos snabba metaboliserare och en kapsel à 84 mg en gång dagligen hos långsamma metaboliserare. Företaget har i sina beräkningar utgått från att alla patienter i modellen tar två kapslar dagligen då endast en minoritet av GD1 patienterna är långsamma metaboliserare.

Vpriv administreras intravenöst varannan vecka där doseringen varierar med patientens kroppsvikt. Produktresumén anger att den rekommenderade dosen är 60 E/kg varannan vecka, att dosjusteringar kan ske på individuell basis om behandlingsmål upprätthålls och att kliniska studier har utvärderat doser som varierar mellan 15 och 60 E/kg varannan vecka. Företaget har utgått från en genomsnittlig patient som väger 69,7 kg samt en dosering av Vpriv på 39,5 E/kg vilket är samma vikt och dosering som användes för Cerezyme i förra ansökan för Cerdelga (dnr 2096/2016).

3.2.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Cerdelga är 193 954 kronor, AIP för en förpackning med 56 kapslar, vilket motsvarar 195 000,25 kronor, AUP. Läkemedelskostnaden för Cerdelga uppgår till 6 964 kronor per dag.

Vpriv är idag upphandlat av regionerna utanför förmånerna och används till ett icke-offentligt avtalat pris. Företaget utgår från ett antaget icke-offentligt avtalat pris för Vpriv i sin hälsoekonomiska analys, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per dag på [-----] kronor. I tabell 3 presenteras läkemedelskostnader för Cerdelga och Vpriv.

Tabell 3. Läkemedelskostnader, per patient och år

Läkemedel	Frekvens	Dos	Kostnad per vial/förpackning	Läkemedelskostnad per dag (SEK)	Läkemedelskostnad per år (SEK)
Vpriv (400 IE)	Varannan vecka	39,5 E/kg	[-----] kr ¹	[----] kr	[-----] kr
Cerdelga 56 kapslar	2 ggr/dag	100mg	195 000 kr	6 964 kr	2 543 705 kr

¹ Företagets antagande av ett icke-offentligt avtalat pris hos regionerna

TLV diskussion

Kostnaden för Vpriv varierar stort mellan patienter, eftersom doseringen är individuell. I modellen antas en specifik dosering i enheter per kg kroppsvikt. TLV har därför varierat doseringen av Vpriv i flera känslighetsanalyser.

Priset för Vpriv som företaget använder i sin analys representerar ett antagande av det icke-offentliga avtalade priset till vilket Vpriv upphandlas till idag. Vpriv ingår idag inte i förmanerna, men har i omprövningen (dnr 1961/2015) jämförts mot ingen behandling. I den nu aktuella jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv anser TLV att kostnaden för Vpriv åtminstone inte bör vara högre än den nivå som bedömdes vara rimlig i omprövningen. I TLV:s grundscenario används därför priset som Vpriv sänktes till i omprövningen istället för företagets antagna icke-offentliga avtalade pris.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att två kapslar dagligen är en rimlig dosering för Cerdelga. I jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv anser TLV att kostnaden för Vpriv åtminstone inte bör vara högre än den nivå som bedömdes vara rimlig i omprövningen.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Patienter kan administreras Vpriv i hemmet utan stöd, i hemmet med stöd från sjuksköterska samt på en öppenvårdsmottagning vilket är mest förekommande. Fördelningen mellan dessa samt kostnaden presenteras i Tabell 4.

Tabell 4. Administreringskostnader för Vpriv

Administrering	Andel	Kostnad (SEK)	Källa
Hemma	3,85 %	-	Antagande
Hemma med stöd från sjuksköterska	3,85 %	395,94 kr	[15]
Öppenvårdsmottagning	92,31 %	4 793 kr	[16, 17]

Företaget har beräknat årliga kostnader för respektive hälsotillstånd, se Tabell 5. Den inkluderar kostnader för sjukvård utanför sjukhus såsom besök hos psykolog eller andra terapeuter, specialistbaserad vård såsom rutinmonitorering och uppföljningstest, samt sjukhusbaserad akutvård såsom sjukhusvistelse för lever- eller lungsjukdom. Kostnaderna baseras utifrån en studie av Wyatt et al. [18] vilka har verifierats av svensk klinisk expertis.

Tabell 5 Kostnader för olika hälsostadier

Hälsotillstånd	Totalkostnad (SEK)
Mild, inga symtom på bensjukdom	6 800,15 kr
Mild med bensmärta	6 800,15 kr
Mild med allvarliga skelettkomplikationer	46 298,90 kr
Moderat utan allvarliga skelettkomplikationer	6 800,15 kr
Moderat med allvarliga skelettkomplikationer	46 298,90 kr
Markerad utan allvarliga skelettkomplikationer	22 103,90 kr
Markerad med allvarliga skelettkomplikationer	61 602,65 kr
Svår utan allvarliga skelettkomplikationer	22 103,90 kr
Svår med allvarliga skelettkomplikationer	61 602,65 kr

3.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas enbart i företagets känslighetsanalyser.

De indirekta kostnaderna beräknas endast för patienter som står på Vpriv för att ta hänsyn till restid, resekostnader och väntetid. Patienter antas bo 20 kilometer från sjukhuset vilket motsvarar en restid på cirka en timme. Resekostnader baseras på bensinkostnader som antas vara 1,30 kronor per kilometer. Väntetid på sjukhuset i samband med enzymsättningsbehandling antas vara två timmar. Genomsnittlig månadslön och medelarbets tid hämtas från Medlingsinstitutet [19, 20].

4 Resultat

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 6,3 miljoner för behandling med Cerdelga.

TLV bedömer att företagets modell inte utgår från ett rimligt antagande gällande den livskvalitetsvinst som oral administrering innebär. I modellen är livskvalitetsvinsten den enda som utgör en skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna. Mot bakgrund av detta har TLV valt att inte använda företagets modell utan redovisar istället en kostnadsjämförelse mellan Cerdelga och Vpriv. I TLV:s kostnadsjämförelse är läkemedelskostnaden per år för Cerdelga cirka 1,6 miljoner kronor högre än behandlingarkostnaden för Vpriv.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.1 och känslighetsanalyser i stycke 4.1.2. TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.1.

4.1 Företagets grundscenario

Företaget har bland annat gjort följande antaganden i sitt grundscenario:

- Jämförbar effekt mellan Cerdelga och Vpriv.
- Patienter som behandlas med Cerdelga erhåller en livskvalitetsvinst på [----] till följd av att det är en oral behandling istället för en infusionsbehandling.
- Doseringen av Vpriv antas vara 39,5 E/kg.
- Priset för Vpriv är [-----] per vial à 400 E.

4.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet från företagets grundscenario presenteras i Tabell 6. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 6,3 miljoner kronor för behandling med Cerdelga.

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario

	Cerdelga	Vpriv	Skillnad
Läkemedelskostnad	53 219 584 kr	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	82 138 kr	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	53 300 888 kr	[-----]	[-----]
Levnadsår	-	-	-
QALYs	[--]	[--]	[--]
Kostnader per vunnet QALY			6 262 697 kr

4.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört ett antal känslighetsanalyser där en parameter varieras i taget. I samtliga av känslighetsanalyserna har företaget använt en erbjuden återbäring för Cerdelga (Tabell 7).

Tabell 7 Resultat från företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	+/- Totala kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Oral behandling: livskvalitetsvinst [----]	[-----]	[--]	[-----]
Dosering Cerdelga: 95 % 2 x dag, 5 % 1 x dag	[-----]	[--]	[-----]
Dosering Vpriv: 40,8 enheter/kg [-----]	[-----]	[--]	[-----]

Företaget har även på TLV:s begäran redovisat ett scenario där en bättre effekt för Vpriv avseende sjukdomsstabilitet modelleras första året. Dessa data är hämtade från ENCORE-studien. Denna scenarioanalys visar att effektskillnaden inte resulterar i någon märkbar skillnad i resultatet jämfört med om ingen effektskillnad antas under samma tidsperiod.

4.2 TLV:s hälsoekonomisk analys

Företagets hälsoekonomiska analys bygger på att behandling med Cerdelga leder till en livskvalitetsvinst utifrån att det är en oral administrering i jämförelse med Vpriv som administreras intravenöst. Mot bakgrund av osäkerheten i företagets skattning av livskvalitetsvinsten för oral administrering, har TLV valt att inte använda företagets hälsoekonomiska modell. TLV har istället gjort en kostnadsjämförelse där den totala läkemedelskostnaden för Cerdelga är högre än behandlingens kostnad för Vpriv.

4.2.1 Resultat

Eftersom den genomsnittliga dosen av Vpriv i svensk klinisk praxis inte är känd och produktresumén rekommenderar individuell dosjustering, utgår TLV från genomsnittet i det dosintervall som produktresumén anger. Detta genomsnitt är 37,5 E/kg. TLV utgår från en genomsnittlig patient med en vikt på 70 kg och har i känslighetsanalyser redovisat olika antaganden om dosering för Vpriv, Tabell 10.

I Tabell 8 visas läkemedelskostnader för Cerdelga och Vpriv vilka baseras på den kostnad per vunnet QALY som ansågs vara rimlig för Vpriv i omprövningen (dnr 1961/2015). I omprövningen bedömdes en rimlig kostnad per vunnet QALY vara upp till 1,85 miljoner kronor för Vpriv. Detta motsvarade en kostnad på 5 200 kr (AUP) per vial à 400 E efter TLV:s prissänkning. Ingen avgörande information har tillkommit som får TLV att ifrågasätta bedömningen i omprövningen. I jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv anser TLV att kostnaden för Vpriv åtminstone inte bör vara högre än det som bedömdes vara rimligt i omprövningen. Baserat på denna tidigare bedömda rimliga kostnad för Vpriv skulle läkemedelskostnaden per doseringstillfälle varannan vecka uppgå till 33 979 kronor, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per år om cirka 890 000 kronor.

Tabell 8 Läkemedelskostnader per patient och år i TLV:s grundscenario

Läkemedel	Frekvens	Dos	Kostnad per vial/förpackning	Läkemedelskostnad per dag (SEK)	Läkemedelskostnad per år (SEK)
Vpriv (400 E)	Varannan vecka	37,5 E/kg	5 200 kr*	2 438 kr	887 250 kr
Cerdelga 56 kapslar	2 ggr/dag	100mg	195 000 kr	6 964 kr	2 543 705 kr

* Kostnad per vial utifrån tidigare accepterad rimlig kostnad för behandling av Gaucher typ 1-patienter.

Utöver läkemedelskostnaderna har TLV valt att inkludera infusionskostnader för Vpriv motsvarande 4 793 kronor varannan vecka, vilket är i linje med företagets beräkningar. I TLV:s kostnadsjämförelse uppgår den totala behandlingens kostnad för Vpriv då till cirka 990 000 kronor per patient och år. Detta är den nivå som läkemedelskostnaden för Cerdelga per patient och år inte får överstiga. I omprövningen av Vpriv inkluderades inte administreringskostnader för intravenös behandling eftersom de bedömdes ha en liten inverkan på kostnaden per vunnet QALY. I det aktuella ärendet har TLV valt att inkludera administreringskostnader eftersom dagens kostnad för infusion är högre baserat på Södra sjukvårdsregionens prislista från år 2019 [16].

I TLV:s kostnadsjämförelse är kostnaden för Cerdelga cirka 1,6 miljoner kronor högre i jämförelse med Vpriv.

Tabell 9 Resultat TLV:s grundscenario per patient och år

	Cerdelga	Vpriv	Skillnad
Läkemedelskostnad	2 543 705 kr	887 250 kr	1 656 455 kr
Övriga sjukvårdskostnader	- kr	100 653 kr	-100 653 kr
Kostnader, totalt	2 543 705 kr	987 903 kr	1 555 802 kr

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att variera antaganden i dosering av Vpriv (se Tabell 10). Dessa visar att val av dosering har en stor inverkan på resultatet. Enligt TLV:s känslighetsanalyser motsvarar en maxdosering av Vpriv på 60 E/kg, en kostnad på cirka 1,4 miljoner kronor per patient och år.

Tabell 10 Känslighetsanalyser där dosering av Vpriv varierar

Dosering varannan vecka (SPC)	Genomsnittligt antal enheter per år	Total läkemedelskostnad per patient och år
15–60 E/kg	390–1 560 E/kg	354 900 kr–1 419 600 kr
37,5 E/kg (medelvärde av dosintervall i SPC)	975 E/kg	887 250 kr
34 E/kg*	1 017 E/kg	804 440 kr

* I omprövningen utgick TLV från en dosering på 34 E/kg vilket var baserat på data från det internationella Gaucher-registret.

Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Cerdelga cirka 1,6 miljoner högre än behandlingens kostnaden för Vpriv, detta är avsevärt högre än vad TLV tidigare har bedömt vara rimligt för att behandla Gauchers sjukdom. Kostnaden för Cerdelga bedöms därför inte vara rimlig.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en fördel gällande administreringsform (kapslar istället för infusionsbehandling). TLV bedömer dock att företagets modell inte utgår från ett rimligt antagande gällande den livskvalitetsvinst som oral administrering innebär.

TLV bedömer att kostnaden för användning av Cerdelga inte är rimlig.

4.2.2 Osäkerhet i resultaten

Företaget utgår från att den enda skillnaden i hälsorelaterad livskvalitet mellan Cerdelga och Vpriv utgörs av en förbättrad livskvalitet till följd av oral administrering istället för infusion. TLV bedömer att det råder stora osäkerheter kring storleken på denna livskvalitetsvinst.

I TLV:s kostnadsjämförelse är den genomsnittliga doseringen av Vpriv en osäkerhet. I ett scenario där en maxdosering av Vpriv används, är kostnaden för Cerdelga fortsatt högre.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppgett att cirka [-----] är aktuella för behandling med Cerdelga i Sverige vid fullskalig försäljning. Företagets uppskattning av antalet patienter varje år redovisas i tabell 11.

Tabell 11. Uppskattat antal patienter

	2019	2020	2021	Fullskalig försäljning
Antal patienter	[--]	[--]	[--]	[--]

TLV:s diskussion

Utifrån företagets uppskattning av antalet patienter har TLV gjort en uppskattning av den fullskaliga försäljningen. Baserat på en läkemedelskostnad per patient och år på [-----] skulle den totala försäljningen uppgå till [-----].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av antalet patienter är rimlig.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

I företagets grundscenario är läkemedelskostnaderna för Cerdelga den enskilt största kostnadsposten och dessa har stor betydelse för resultatet i den hälsoekonomiska analysen. Företaget har använt ett antaget icke-offentligt avtalat pris för jämförelsealternativet Vpriv i samtliga analyser, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per år om cirka [-----]. Läkemedelskostnaden för Cerdelga uppgår till cirka 2,5 miljoner kronor per patient och år.

TLV bedömer att företagets modell inte utgår från ett rimligt antagande gällande den livskvalitetsvinst som oral administrering innebär. I modellen är livskvalitetsvinsten med tablett det enda som utgör en skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna. Mot bakgrund av detta har TLV valt att inte använda företagets hälsoekonomiska modell utan har istället gjort en kostnadsjämförelse. I jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv anser TLV att kostnaden för Vpriv åtminstone inte bör vara högre än det som bedömdes vara rimligt i omprövningen. Detta motsvarar en total läkemedelskostnad för Vpriv på cirka 890 000 kronor per patient och år. I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas infusionskostnader för Vpriv motsvarande cirka 100 000 kronor per år, vilket leder till en total behandlingskostnad per år för Vpriv på cirka 990 000 kronor. I TLV:s kostnadsjämförelse är läkemedelskostnaden per år för Cerdelga cirka 1,6 miljoner kronor högre än behandlingskostnaden för Vpriv.

Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Cerdelga cirka 1,6 miljoner högre än behandlingskostnaden för Vpriv, detta är avsevärt högre än vad TLV tidigare har bedömt vara rimligt för att behandla Gauchers sjukdom. TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden för behandling med Cerdelga inte är rimlig.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Nedan följer en tabell som företaget inkommit med vilket sammanfattar subventionsstatus för Cerdelga i andra relevanta HTA-myndigheter med liknande subventionssystem som Sverige.

Tabell 13. Subventionsstatus av Cerdelga i andra länder

Myndighet (Land)	Subventionsstatus
NICE (Storbritannien)	Cerdelga är rekommenderat av NICE för användning inom godkänd indikation sedan juni 2017 genom ett "patient-access scheme"
SMC (Skottland)	Cerdelga är accepterat för användning inom NHS Scotland sedan november 2017 genom ett "patient-access scheme"
ZIN (Nederländerna)	Cerdelga har subvention i Nederländerna sedan mars 2017.
Hila (Finland)	Cerdelga har subvention i Finland sedan september 2018.

5.2 Företagets uppgifter om pris i andra länder

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

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull. Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in för Cerdelga.

Tabell 14 Priser i andra länder

Land	Pris per förpackning, AIP	Valuta
Österrike	[-----]	EUR
Kroatien	[-----]	HRK
Danmark	[-----]	DKK
Finland	[-----]	EUR
Tyskland	[-----]	EUR
Grekland	[-----]	EUR
Irland	[-----]	EUR
Italien	[-----]	EUR
Nederländerna	[-----]	EUR
Norge	[-----]	NOK
Rumänien	[-----]	RON
Slovakien	[-----]	EUR
Spanien	[-----]	EUR
Storbritannien	[-----]	GBP

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Praxis

TLV beslutade den 19 december 2016 att sänka priset på enzymsättningsläkemedlen Cerezyme och Vpriv (dnr 1961/2015, dnr 1967/2015 och 1970/2015). Som skäl för prissänkingsbesluten angavs i huvudsak följande. Under särskilda omständigheter kan det vara rimligt att ett medicinskt tillstånd sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av ett läkemedel. Förutsättningarna är förutom att det ska vara få patienter, att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra relevanta behandlingsalternativ. TLV bedömde att Cerezyme och Vpriv uppfyllde dessa förutsättningar. TLV fann vidare att det för behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme och Vpriv fanns skäl att acceptera en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som sträcker sig över det värde som etablerats i TLV:s praxis vid behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömde, med särskilt beaktande av omständigheterna i ärendena, att en kostnad om 2 miljoner kronor per QALY för behandling av Gauchers sjukdom typ 1 och Gauchers sjukdom typ 3 med Cerezyme samt en kostnad om 1,85 miljoner kr per QALY för behandling av Gauchers sjukdom typ 1 med Vpriv var rimlig. Efter begäran av företagen utträdde Cerezyme och Vpriv ur läkemedelsförmånerna den 1 februari 2017.

TLV fann i beslut den 20 november 2014 (dnr 3936/2014) att subvention kan beviljas för ett läkemedel (med samma aktiva substans, form och styrka) om TLV vid en tidigare värdebaserad prövning bedömt att läkemedlet varit kostnadseffektivt till ett pris i nivå med det ansökta priset eller högre. Detta trots att läkemedlet i fråga inte längre finns med i förmånerna och vid förutsättningen att priset fortfarande återspeglar en rimlig värdebaserad nivå utifrån kriterierna i 15 § förmånslagen.

7 Sammanvägning

Cerdelga (eliglustat) är perorala kapslar och är godkänt för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som är långsamma, intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare.

Gauchers sjukdom är en progredierande, ärftlig och obotlig sjukdom som orsakas av inlagring av det fettliknande ämnet glykosylceramid i olika organ. Karakteristiska symtom är förstoring av mjälte och lever, blodbrist, brist på blodplättar och skelettsjuklighet. Patienter med Gauchers sjukdom upplever ofta försämrad livskvalitet och obehandlad sjukdom leder omfattande organskador och förkortad livslängd. Sjukdomen delas in i tre typer (typ 1–3) som delvis

skiljer sig symtomens svårighetsgrad och neurologisk påverkan. Gauchers sjukdom typ 1 är vanligast och drabbar främst ungdomar och vuxna. TLV bedömer att obehandlad Gauchers sjukdom typ 1 har en mycket hög svårighetsgrad. För behandlade patienter bedöms svårighetsgraden vara medelhög.

Enzymsättningsläkemedlet Vpriv (velagluceras alfa) bedöms vara det relevanta jämförelsealternativet till Cerdelga för behandling av Gauchers sjukdom typ 1.

TLV bedömer att Cerdelga ger en god effekt på sjukdomsparametrar relaterade till Gauchers sjukdom typ 1 och ger en god möjlighet för majoriteten av patienterna att uppnå relevanta terapeutiska behandlingsmål. TLV bedömer dock att det råder osäkerhet kring huruvida Cerdelga och enzymsättningsbehandling har jämförbar effekt.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som utvärderar kostnader och effekter av Cerdelga jämfört med Vpriv. Företaget antar jämförbar effekt mellan Cerdelga och Vpriv samt att behandling med Cerdelga leder till en livskvalitetsvinst med oral administrering istället för infusion. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 6,3 miljoner kronor för behandling med Cerdelga.

Vpriv upphandlas idag av regionerna utanför förmånerna och har ett icke-offentligt avtalat pris. I företagets hälsoekonomiska analys har företaget använt ett antaget icke-offentligt avtalat pris för jämförelsealternativet Vpriv i samtliga analyser, vilket motsvarar en årskostnad på cirka [-----].

TLV bedömer att företagets modell inte utgår från ett rimligt antagande gällande den livskvalitetsvinst som oral administrering innebär. I modellen är livskvalitetsvinsten med tabletter det enda som utgör en skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna. Mot bakgrund av detta har TLV valt att inte använda företagets hälsoekonomiska modell utan har istället gjort en kostnadsjämförelse.

År 2016 slutförde TLV en omprövning av enzymsättningsläkemedlen Cerezyme och Vpriv (dnr 1961/2015). TLV bedömde att en rimlig kostnad för användning inte fick överstiga en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på 2 miljoner kronor för Cerezyme och 1,85 miljoner kronor för Vpriv. Detta för att uppfylla kriterierna i 15 § i förmånslagen.

I jämförelsen mellan Cerdelga och Vpriv anser TLV att kostnaden för Vpriv åtminstone inte bör vara högre än det som bedömdes vara rimligt i omprövningen. Detta motsvarar en total läkemedelskostnad för Vpriv på cirka 890 000 kronor per patient och år. I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas infusionskostnader för Vpriv motsvarande cirka 100 000 kronor per år, vilket leder till en total behandlingkostnad per år för Vpriv på cirka 990 000 kronor.

Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Cerdelga cirka 1,6 miljoner högre än behandlingkostnaden för Vpriv, detta är avsevärt högre än vad TLV tidigare har bedömt vara rimligt för att behandla Gauchers sjukdom. TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden för behandling med Cerdelga inte är rimlig.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget inom ramen för ärendet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Cerdelga ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. (2019). *Ovanliga diagnoser - Gauchers sjukdom*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/gauchers-sjukdom/>
- [2] G. A. Grabowski, A. Zimran, and H. Ida, "Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry," *Am J Hematol*, vol. 90 Suppl 1, pp. S12-8, Jul 2015.
- [3] D. Elstein, G. M. Cohn, N. Wang, M. Djordjevic, C. Brutaru, and A. Zimran, "Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease," *Blood Cells Mol Dis*, vol. 46, pp. 119-23, Jan 15 2011.
- [4] N. J. Weinreb, P. Deegan, K. A. Kacena, P. Mistry, G. M. Pastores, P. Velentgas, *et al.*, "Life expectancy in Gaucher disease type 1," *Am J Hematol*, vol. 83, pp. 896-900, Dec 2008.
- [5] A. Erikson, "Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment," *Acta Paediatr Scand Suppl*, vol. 326, pp. 1-42, 1986.
- [6] E. Lukina, N. Watman, M. Dragosky, H. Lau, E. Avila Arreguin, H. Rosenbaum, *et al.*, "Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial," *Am J Hematol*, vol. 94, pp. 29-38, Jan 2019.
- [7] P. K. Mistry, E. Lukina, H. Ben Turkia, D. Amato, H. Baris, M. Dasouki, *et al.*, "Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 313, pp. 695-706, Feb 17 2015.
- [8] P. K. Mistry, E. Lukina, H. Ben Turkia, S. P. Shankar, H. Baris, M. Ghosn, *et al.*, "Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial," *Am J Hematol*, vol. 92, pp. 1170-1176, Nov 2017.
- [9] T. M. Cox, G. Drelichman, R. Cravo, M. Balwani, T. A. Burrow, A. M. Martins, *et al.*, "Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 385, pp. 2355-62, Jun 13 2015.
- [10] T. M. Cox, G. Drelichman, R. Cravo, M. Balwani, T. A. Burrow, A. M. Martins, *et al.*, "Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy," *Blood*, vol. 129, pp. 2375-2383, Apr 27 2017.
- [11] J. Charrow, C. Fraga, X. Gu, H. Ida, N. Longo, E. Lukina, *et al.*, "Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial," *Mol Genet Metab*, vol. 123, pp. 347-356, Mar 2018.
- [12] N. J. Weinreb, M. D. Cappellini, T. M. Cox, E. H. Giannini, G. A. Grabowski, W. L. Hwu, *et al.*, "A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease," *Genet Med*, vol. 12, pp. 44-51, Jan 2010.
- [13] J. Charrow, H. C. Andersson, P. Kaplan, E. H. Kolodny, P. Mistry, G. Pastores, *et al.*, "The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease," *Arch Intern Med*, vol. 160, pp. 2835-43, Oct 9 2000.
- [14] [-----

-----]
- [15] S. k. o. landsting, "Ersättningssystem i hemtjänst 2016 - SKL," 2017.
- [16] S. Regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen," 2019.
- [17] L. i. K. Region Jönköpings län, Region Östergötland, "Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårdsregionen 2016," 2016.
- [18] K. Wyatt, W. Henley, L. Anderson, R. Anderson, V. Nikolaou, K. Stein, *et al.*, "The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a

- longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders," *Health Technol Assess*, vol. 16, pp. 1-543, 2012.
- [19] Medlingsinstitutet, "Genomsnittlig månadslön och lönespridning efter sektor, yrke (SSYK 2012) och kön. År 2014 - 2015," 2017.
- [20] Medlingsinstitutet, "Medelarbets tid (överenskommen) per vecka för sysselsatta 15-74 år (AKU) efter näringsgren SNI2007 och kön. Månad 2009M01 - 2016M12", 2017.

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.