

Datum
2022-06-16Vår beteckning
3236/2021**SÖKANDE**Alnylam Sweden AB
Olof Palmes gata 29
111 22 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 juli 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Givlaari	Injektionsvätska, lösning	189 mg/ml	1 ml	452892	489 218,00	490 264,25

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning de senaste 12 månaderna.

Villkor

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

ANSÖKAN

Alnylam Sweden AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget har ansökt om subvention med följande begränsning: patienter med bekräftad diagnos av akut hepatisk porfyri (AHP) och tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

UTREDNING I ÄRENDET

Akut hepatisk porfyri (AHP) är ett samlingsnamn för ärftliga metabola sjukdomar som drabbar leverns hemsyntes och som kan leda till akuta smärtsamma attacker med symtom från buken och nervsystemet. När hemsyntesen inte fungerar ökar koncentrationen av aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG) som utgör tidiga steg i syntesen. ALA och PBG är de viktigaste faktorerna som orsakar attacker och andra sjukdomsmanifestationer av AHP.

En akut porfyriattack behandlas oftast på sjukhus där behandlingen är inriktad på att häva attacken (behandling med glukos och hemin) och lindra smärtan.

Givlaari är avsett för behandling av AHP hos vuxna och ungdomar i åldern tolv år och äldre. Givlaari innehåller den aktiva substansen givosiran som är en dubbelsträngad liten RNA-sekvens som genom RNA-interferens minskar nivåer av ALA och PBG.

Företaget ansöker om subvention för en begränsad patientgrupp, vilka utgörs av patienter med bekräftad AHP-diagnos och tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskar förmåga att utföra dagliga aktiviteter. Företaget anger att populationen motsvarar de som ingick i den kliniska studien ENVISION där patienter skulle ha haft minst två attacker de senaste sex månaderna.

Effekt och säkerhet för givosiran har utvärderats i fas 3-studien ENVISION. Den kliniska studien visar att behandling med givosiran i tillägg till bästa understödjande behandling leder till en statistiskt signifikant relativ sänkning på 74 procent av den årliga attackfrekvensen jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling under den sex månader långa placebokontrollerade studieperioden. Behandlingsresultatet med givosiran bibehålls i åtminstone tre år med fortsatt behandling.

Företaget menar att inget tillägg till bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ eftersom det saknas godkända läkemedelsbehandlingar för AHP utöver symtomlindrande behandling vid attacker.

Ansökt pris för Givlaari är 489 218 kronor (AIP) vilket motsvarar 490 264,25 kronor (AUP) per vial (189 mg/ml). Detta motsvarar en läkemedelskostnad per år på cirka 5,9 miljoner kronor för en patient som väger upp till 75,6 kg. För patienter som väger mer än 75,6 kg krävs två vialer per månad, vilket leder till att läkemedelskostnaden per år fördubblas (11,8 miljoner kronor).

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell som jämför kostnader och effekter för behandling med Givlaari som tillägg till bästa understödjande behandling med inget tillägg till bästa understödjande behandling för patienter med akut AHP som har haft återkommande attacker. Patientkaraktäristiska baseras

3236/2021

på ENVISION där patienterna hade en genomsnittlig ålder vid behandlingsstart på 41,6 år och väger i genomsnitt 65,3 kg. Andelen kvinnor är 85,7 procent.

I företagets analys klassificeras hälsotillstånden utifrån attackfrekvens; patienter kan antingen vara asymtomatiska (0 attacker per år), symtomatiska (1 till ≤4 attacker per år), ha återkommande attacker (>4 till ≤24 attacker per år) eller befinna sig i ett svårt tillstånd med >24 attacker per år. Företagets analyser visar att behandling med Givlaari resulterar i reducerad attackfrekvens jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling, vilket är i linje med studieresultaten från ENVISION. Företaget antar att alla patienter som får en attack blir sjukhusinlagda i genomsnitt 6,17 dagar.

TLV har tillfört data från Socialstyrelsens patientregister för att undersöka attackfrekvens för svenska patienter. Patientregistret innehåller data från slutenvård och öppen specialistvård. TLV har, i likhet med företaget, i denna analys definierat en attack som en registrerad ICD-10 diagnoskod inom E80.2A, E80.2B eller E80.2D.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Givlaari inom läkemedelsförmånerna från den 1 juli 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Givlaari till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt

3236/2021

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.).

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

TLV gör följande bedömning

Svårt sjuka patienter med akut hepatisk porfyri får återkommande porfyriattacker. Det vanligaste symtomet vid en attack är akuta buksmärtor som utan behandling kan pågå från något dygn till en eller ett par veckor. Andra förekommande symtom är muskelsmärtor samt störd salt- och vätskebalans. Den begränsade patientgrupp som utvärderas är en grupp med svår sjukdom och många frekventa anfall. För dessa patienter bedömer TLV att svårighetsgraden är hög.

Det finns idag inga andra läkemedel med motsvarande indikation. Dagens behandlingsrekommendationer är i huvudsak inriktade på symtomlindring av akuta attacker. TLV bedömer därför att inget tillägg till bästa understödjande behandling (som inkluderar hemin vid attack) är relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att behandling med givosiran har bättre effekt jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling avseende årlig attackfrekvens. Avseende Givlaaris effekt på årlig attackfrekvens bedömer TLV att den är väl etablerad upp till sex månader, men att den relativa effekten efter sex månader är förknippad med osäkerheter eftersom det saknas placebokontrollerade data bortom denna tidpunkt.

Både företagets och TLV:s hälsoekonomiska beräkningar utgår från att de patienter som kommer att behandlas med Givlaari har en svår sjukdomsbild med återkommande attacker samt att dessa attacker antas leda till sjukhusinläggning.

TLV bedömer att företagets val av modellstruktur speglar sjukdomsförloppet vad gäller attackfrekvens för sjukdomen. TLV har dock justerat flera parametrar i modellen. TLV har analyserat ICD-10 data från Socialstyrelsens patientregister och bedömer utifrån detta att företagets analys inte speglar en svensk AHP population i flera avseenden.

Vad gäller företagets antaganden i den hälsoekonomiska analysen gör TLV följande bedömningar. Det är osäkert om försämringstakten för de patienter som fick inget tillägg till bästa understödjande behandling i ENVISION-studien är representativ för svenska patienter. Vidare anser TLV att företaget har överskattat andelen patienter med inget tillägg till bästa understödjande behandling som befinner sig i det svåraste hälsotillståndet, varför det enligt TLV är mer rimligt att utgå från data från Socialstyrelsens patientregister avseende fördelningen av patienter i de olika hälsotillstånden vid modellens start samt att

3236/2021

sjukdomsprogressionen för jämförelsearmen ska starta från första cykeln i modellen (det vill säga efter sex månader). Detta för att bättre spegla en svensk patientpopulation. Med stöd av TLV:s kliniska expert bedöms företagets antagande om attackfrekvens för kvinnor som kommer i menopaus och får inget tillägg till bästa understödande behandling inte vara rimligt. TLV har därför justerat ner attackfrekvensen och andel asymtomatiska kvinnor vid menopaus. Vidare bedöms med stöd av den kliniska experten samt den kliniska studien ENVISION att en andel av patienterna kan komma att behöva två vialer av läkemedlet per månad, vilket innebär en fördubblad läkemedelskostnad. TLV har även justerat för detta samt för andelen patienter som uppskattas vara beroende av opioider för att bättre spegla en svensk patientpopulation och klinisk praxis.

Efter TLV:s justeringar har osäkerheten i resultaten minskat. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är, förutom priset för Givlaari, andelen patienter i de olika hälsotillstånden (främst andel i asymtomatiskt efter behandling av Givlaari och svåraste hälsotillståndet för jämförelsealternativet), attackfrekvensminskning och attackfrihet efter att kvinnor går in i menopaus, sjukdomsprogression i jämförelsearmen och hur stor andel av patienterna som behöver två vialer. Osäkerheten i resultaten bedöms vara hög.

I TLV:s grundscenario vinner patienter som behandlas med Givlaari 4,16 kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med de som behandlas med inget tillägg till bästa understödande behandling. Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för den begränsade patientpopulationen för Givlaari jämfört med inget tillägg till bästa understödande behandling till cirka 660 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Givlaari bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för den begränsade patientpopulationen inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för *patienter med bekräftad AHP-diagnos och tidigare AHP-attacker och sjukdomssymtom som leder till försämrad allmän hälsostatus och minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter*. Den patientpopulation som ingår i företagets hälsoekonomiska analys och som därmed har utvärderats är patienter med en svår sjukdom med återkommande attacker. Med stöd av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att denna svårt sjuka patientpopulation är patienter som haft minst fyra attacker de senaste tolv månaderna. Subventionen ska därför förenas med en begränsning som innebär att Givlaari endast ska förskrivas till patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning de senaste 12 månaderna innan insättning av läkemedlet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som haft minst fyra sjukdomsrelaterade attacker som krävt sjukhusinläggning senaste 12 månaderna. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 juli 2022, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 juli 2022.

Se nedan hur man överklagar.

3236/2021

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och läkemedelschefen Maria Landgren. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Tobias Karlberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Annika Bergman, seniora hälsoekonomen Nathalie Eckard och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Tobias Karlberg

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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