



Läkemedelsförhållningsmyndigheten

BESLUT

1 (5)

Datum
2003-10-24

Vår beteckning
1121/2003

SÖKANDE

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Kontaktperson: Torbjörn Ritzler
Svärdvägen 3 A
182 33 DANDERYD

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten bifaller ansökan om subvention och fastställer pris från och med 2003-10-25 enligt följande:

| Namn, styrka | Förpackning | Varunummer | AIP | AUP |
|---------------------|--------------------|-------------------|------------|------------|
| Zavesca 100 mg | 84 kapslar | 016277 | 67 231 SEK | 67 451 SEK |

ANSÖKAN

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB har ansökt om att Zavesca kapslar 100 mg, 84 stycken, skall ingå i läkemedelsförhållningarna och att pris fastställs.

BAKGRUND

Zavesca är ett läkemedel som används för behandling av mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1.

Gauchers sjukdom orsakas av en medfödd brist på enzymet glykosylceramidase. Enzymbristen leder till reducerad nedbrytning av glukosylceramid och medför att detta ämne inlagras i celler som ansamlas framför allt i lever, mjälte samt benmärg. Sjukdomen, som är livslång, delas in i tre huvudtyper, typ 1, 2 och 3.

Typ 1 är den vanligaste typen globalt sett. Den drabbar mest ungdomar och vuxna. Vid denna typ växer mjälte och lever p.g.a. inlagring av glukosylceramid. Den växande mjälten kan anta enorma proportioner och orsakar sekundära förändringar i blodbilden som t.ex. blodbrist. Inlagring i skelettet leder till deformation, benbrott och att bitar av skelettvävnaden dör. Utan behandling är förloppet mycket varierande, från svåra blodbildsförändringar och skelettsymtom redan i barnåren till symtomlös mjälteförstoring vid 70-80 års ålder.

Typ 2 förekommer också i hela världen men är överallt mycket sällsynt. Den inträffar redan vid 0-3 månaders ålder och ger svåra neurologiska symtom. Barnet dör vanligtvis före två års ålder.

Typ 3 är globalt sett mycket ovanlig utom i Norrbotten och norra Västerbotten. Den drabbar mest ungdomar och ger förutom de symtom som är vanliga vid typ 1 såsom bl.a. förstörd mjälte och lever, även neurologiska skador.

I Sverige finns 25-30 patienter som behandlas för Gauchers sjukdom, ungefär lika många fördelade mellan typ 1 och typ 3. Mycket få patienter har typ 2.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Zavesca kapslar innehåller det aktiva ämnet miglustat. Indikationen är mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 och preparatet skall endast användas när enzymersättningsbehandling inte är lämplig. Behandlingen bör ledas av läkare som är kunniga i behandlingen av Gauchers sjukdom.

Zavesca minskar tillverkningen av glykosylceramid genom hämning av enzymet glykosylceramidsyntas och påverkar därmed inlagringen i de s.k Gauchercellerna. Behandlingen kallas substratreduktionsbehandling, ”Substrate Reduction Therapy” (SRT). Zavesca har alltså en helt annan verkningsmekanism än Cerezyme, ett preparat där den uppkomna enzymbristen ersätts genom att tillföra en förändrad form av det enzym, glykosylceramidas, som saknas. Denna metod kallas enzymersättningsbehandling, ”Enzyme Replacement Therapy” (ERT). Cerezyme ges som infusion under 1-2 timmar.

Effekten av Zavesca har visats i tre öppna studier. Den viktigaste kliniska prövningen var en multicenterstudie som omfattade 22 patienter med lindrig till medelsvår Gauchers sjukdom av typ 1 och som inte kunde eller ville behandlas med enzymersättning. Orsaken till detta var bland annat den belastning som intravenösa infusioner skulle ha inneburit och svårighet att komma åt venen. Efter tolv månaders behandling med Zavesca erhöles en minskning av volymerna av mjälte och lever och en höjning av blodvärdet (hemoglobinhalten och trombocyter). Efter tre år hade värdena ytterligare förbättrats, se nedan.

| | Minskning av mjälte i snitt | Minskning av lever i snitt | Hemoglobinhalten ökning | Ant.trombocyter ökning |
|------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 12 månader | 19 procent | 12 procent | 0,26 g/dl | 8,29x10 ⁹ per liter |
| 36 månader | 29,6 procent | 17,5 procent | 0,95 g/dl | 22,2x10 ⁹ per liter |

I en annan öppen kontrollerad studie randomiserades 36 patienter som hade fått minst två års enzymersättning. De patienter som överfördes till Zavesca under en initial sexmånaders period uppvisade små minskningar av leverns och mjältens organvolym. Några patienter uppvisade dock en ökning av kitotriosidasaktiviteten, något som tyder på att behandling med enbart Zavesca kanske inte är tillräcklig för att reglera sjukdomsaktiviteten lika effektivt som enzymersättningsbehandlingen.

Några direkta jämförelser mellan Zavesca och enzymersättning avseende patienter som inte behandlats tidigare har visserligen inte gjorts, men det förefaller som om det skulle ta längre tid att uppnå effekt med Zavesca, och det finns inga bevis för att det skulle ha någon effekt eller säkerhetsfördel jämfört med enzymersättning

De biverkningar som oftast observerades under behandlingen var magbiverkningar (80 %) och vikt förlust (60 %). Flertalet av magbiverkningarna är lindriga och väntas försvinna spontant eller efter det att man sänkt dosen. Tremor drabbade 30 %. Enstaka fall av kognitiv dysfunktion samt perifer neuropati har rapporterats. Alla patienter bör därför, före behandlingsstart och under behandlingens gång, bedömas med avseende på neurologisk och kognitiv funktion. För de patienter som utvecklar symtom bör en noggrann omvärdering av nytta-risk-förhållandet göras; behandlingen kan behöva avbrytas.

CPMP, vars yttrande ligger till grund för EMEA:s godkännande för försäljning av Zavesca, anför att nytta- risk- förhållandet för Zavesca endast är godtagbart för en liten undergrupp av patienter med Gauchers sjukdom typ 1 för vilka enzymersättningsbehandling bedömts som olämplig. Denna bedömning ligger till grund för en begränsad indikation. Vidare anger CPMP att företaget kommer att redovisa ytterligare information som rör läkemedlets säkerhet och effekt. Alla ytterligare studier kommer att följas noga och resultaten kommer att granskas av CPMP.

Landstingen har yttrat sig genom Landstingens läkemedelsgrupp. Landstingen anför sammanfattningsvis

- att Zavesca skall omfattas av läkemedelsförmånerna på angiven indikation,
- att villkor bör ställas om krav på uppföljande studier avseende effekt, indikation och volym,
- att läkemedlet skall prövas ånyo i samband med genomgången av det befintliga produktsortimentet.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Zavesca är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel skall det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU skall vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns skall läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligen mer ändamålsenliga

Av utredningen framgår att Zavesca minskar tillverkningen av glycosylceramid genom hämning av enzymet glykosylceramidasyntas. Substratreduktionsbehandling (SRT) skall endast användas för behandling av patienter med Gauchers sjukdom typ 1 för vilka enzymsättningsbehandling (ERT) med Cerezyme inte är lämplig. Man beräknar att få patienter i Sverige blir aktuella för behandling med Zavesca. Antalet kommer att ligga på ungefär fem patienter.

Företaget har inte presenterat något hälsoekonomiskt underlag. Detta beror bland annat på att Gauchers sjukdom är mycket sällsynt och antalet patienter som behandlats i studierna är få. Det finns inte heller några beprövade instrument för bedömning av livskvalitet vid behandling mot Gauchers sjukdom.

Samhällets kostnader för behandling av sjukdomen förväntas inte öka med Zavesca. Gauchers sjukdom skall behandlas med Cerezyme i första hand. För de patienter där behandling med Cerezyme är olämplig kommer Zavesca att vara ett värdefullt alternativ. Någon ökning av antalet behandlade patienter kommer inte att ske. Detta leder till en direkt kostnadsbesparing för en genomsnittlig patient på ungefär 1,3 miljoner kronor per år (Cerezyme 30 IU/kg/2 veckor, årskostnad 2 172 300 kronor-årskostnad Zavesca 874 000 kronor). Till detta kommer en besparing av indirekta kostnader. Zavesca ges i kapselform. Cerezyme ges intravenöst under 1-2 timmar och måste som regel ges på klinik.

Företaget kommer att redovisa ytterligare information om läkemedlets effekt och säkerhet. Alla studier kommer att följas noga och resultaten kommer att granskas av CPMP. Läkemedelsförmånsnämnden finner därmed att något villkor om krav på uppföljande studier inte behöver ställas.

Det pris som begärs är högt och innebär att kostnaden för den livslånga behandlingen av de få patienter som drabbats av Gauchers sjukdom och som inte kan behandlas med Cerezyme förblir högt. Det är sannolikt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid en behandling med Zavesca blir högre än vad Läkemedelsförmånsnämnden normalt sätt skulle acceptera. De speciella omständigheter och de humanitära skäl i fråga om säräkemedel som kommer till uttryck i Europaparlamentets och Rådets förordning om säräkemedel bör dock vägas in i beslutet. Vid en sådan samlad bedömning kommer nämnden fram till att förutsättningarna enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får anses uppfyllda för att Zavesca 100 mg, 84 stycken, skall få ingå i läkemedelsförmånerna till det angivna priset.

Vad avser en framtida möjlighet att ompröva detta beslut kan konstateras att alla läkemedel inom förmånen kommer att ingå i den genomgång av läkemedelssortimentet som Läkemedelsförmånsnämnden kommer att göra.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, fil.lic Ulf Persson, professor Olof Edhag, docent Magnus Johannesson, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Ann-Kathrine Granérus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande

Om beslutet helt eller delvis går sökanden emot kan det överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet skall ske skriftligen och ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Det skall ha kommit in till myndigheten inom tre veckor från den dag sökanden fick del av beslutet.