

**Datum**  
2011-05-02**Vår beteckning**  
3402/2010**SÖKANDE**Shire Human Genetic Therapies AB  
Svärdvägen 11D  
182 36 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att VPRIV®, *pulver till infusionsvätska, lösning*, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

3402/2010

## ANSÖKAN

Shire Human Genetic Therapies AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
VPRIV	Pulver till infusionsvätska, lösning	200 E	1 st	176737	8 355,00
VPRIV	Pulver till infusionsvätska, lösning	400 E	1 st	103528	16 711,00

## BAKGRUND

Sedan drygt 10 år tillbaka har patienter med Gauchers sjukdom i första hand behandlats med läkemedlet Cerezyme från företaget Genzyme. Cerezyme är en enzymsättningsterapi och det ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 1999. Det inkluderas alltså i högkostnadsskyddet innan den nuvarande lagstiftningen om läkemedelsförmåner trädde ikraft år 2002 och har således inte bedömts enligt den nu gällande lagstiftningen.

I juni 2009 meddelade Genzyme att produktionen tillfälligt avbrutits. Företaget hade därefter fortsatta produktionsproblem. Detta medförde att patienterna fick reducerade doser av Cerezyme och att det inte kunde ske några nyinsättningar. I januari 2011 informerade företaget på sin hemsida att produktionen är stabil igen och att patienterna åter kommer att kunna få avsedda doser.

Läkemedlet Vpriv, som ansökan avser, har under en tid funnits som licensläkemedel med det tidigare produktnamnet Velagluceras alfa. Företaget Shire ansökte under hösten 2009 om att licensläkemedlet skulle ingå i läkemedelsförmånerna och TLV beviljade ansökan (beslutsdatum 2009-12-18, diarienummer 2608/2009). Kapacitetsbristen hos Genzyme vägdes in vid bedömningen av att Velagluceras alfa skulle ingå i förmånen som licensläkemedel. Då licensen gällde under en begränsad tid och till ett begränsat antal patienter, för att tillfälligt ersätta annan behandling, fann TLV att det inte kunde anses rimligt att göra mer än en översiktlig bedömning av kostnadseffektiviteten.

TLV konstaterade att behandlingskosten var hög men att priset på Velagluceras alfa var detsamma som för den behandling som läkemedlet tillfälligt skulle ersätta. Vid en sammanvägning av kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. fann TLV att omständigheterna i detta fall var sådana att förutsättningarna var uppfyllda för att Velagluceras alfa skulle få ingå i läkemedelsförmånerna i egenskap av licensläkemedel. I ansökan uppgav företaget (Shire) att man i samband med marknadsgodkännande skulle ansöka till TLV om att Velagluceras alfa skulle få ingå i förmånssystemet. Av beslutet framgår att TLV då kommer att göra en förutsättningslös utredning och att i den hälsoekonomiska utvärderingen ska behandling med Velagluceras alfa jämföras med såväl alternativa terapier som med situationen då ingen behandling ges. Då läkemedlet i augusti

3402/2010

2010 blev godkänt för den europeiska marknaden (av Europeiska kommissionen) upphörde möjligheterna för licensförskrivning av Vpriv i Sverige och därmed ingår det heller inte längre i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

Vpriv är ett sÄrläkemedel och används som enzymersÄttningsterapi till patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Gauchers sjukdom orsakas av brist pÅ enzymet glukosylceramidas, vars uppgift Är att bryta ner en viss typ av fettÄmne i cellerna. Brist pÅ enzymet leder till att fettÄmnet ansamlas i kroppen, frÄmst i mjÄlten, levern och benmÄrgen men Även andra organ kan drabbas. Vanliga symptom pÅ sjukdomen Är kraftigt fÄrstorad mjÄlte och lever, skelettpÄverkan i form av smÄrtor och benskÄrhet samt blodpÄverkan i form av blodbrist, ökad risk fÄr blödningsar och fÄr fÅ antal vita blodkroppar. Sjukdomen delas in i tre huvudtyper och kan variera bÅde i svÄrighetsgrad och nÄr det gÄller tidpunkt fÄr debuten. Vpriv Är indicerat endast fÄr en av dessa, typ I. Patienter med Gauchers sjukdom typ I lever i genomsnitt 9 År kortare Än normalt och deras livskvalitet kan vara avsevÄrt fÄrsÄmrad. Sjukdomen kan leda till tillstÄnd som har hÖg svÄrighetsgrad.

Vpriv innehÄller velaglukeras alfa och Är ett rekombinant framstÄllt protein med samma enzymatiska funktion som det kroppsegna enzymet glykosylceramidas. Behandling med Vpriv ges som intravenös infusion (dropp) under 60 minuter. Den rekommenderade dosen fÄr bÅde barn och vuxna Är enligt produktresumÄn 60 enheter (E) per kilogram kroppsvikt varannan vecka. Dosen kan justeras individuellt baserat pÅ hur vÄl patienten svarar pÅ behandlingen och om de terapeutiska mÄlen uppnås och Är stabila.

Läkemedlets kliniska effekt och sÄkerhet har utvärderats i tvÄ fas I/II studier och tre fas III studier. Av studierna framgÅr att Vpriv har en god effekt pÅ patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och att dessa vid behandling fÄr fÄrbÄttrade vÄrden fÄr de kliniskt relevanta parametrarna hemoglobinkoncentration, trombocytnivÅ, mjÄlt- och levervolym. Biverkningarna Är relativt sett fÅ och bestÄr till stor del av infusionsrelaterade reaktioner.

I en av studierna har Vpriv (velaglukeras alfa) jÄmförts med en annan enzymersÄttningsbehandling, Cerezyme (imiglukeras). Detta var en randomiserad, dubbelblind, fas III, non-inferiority studie och resultaten visar att Vpriv vare sig har sÄmre effekt eller Är mindre sÄkert Än Cerezyme.

Doserna som anvÄnts i studierna har legat mellan 15 E/kg och 60 E/kg och administrerats varannan vecka. Erfarenheten av lÄngtidsbehandling (upp till 5 År) i en av studierna visar att patienterna upprÄtthÄller de terapeutiska mÄlen och att sÅ Även sker dÅ doserna reduceras efter hand (ner till 50 procent av startdoserna).

3402/2010

Företaget har till sin ansökan bifogat en hälsoekonomisk modell som är baserad på en modell som utvecklades i Storbritannien för en så kallad HTA-monografi<sup>1</sup>. I denna originalmodell jämförs enzymersättningsterapi (Cerezyme) med behandling utan enzymersättningsterapi. Företaget har replikerat modellen, men jämför istället Vpriv och Cerezyme som i den modifierade modellen antas ha samma effekt och samma kostnad och resultatet är därför att produkterna är kostnadsneutrala. Företaget gör ingen jämförelse av Vpriv med behandling utan enzymersättningsterapi i enlighet med originalmodellens design.

TLV har därför med några metoder försökt skatta vad kostnaden per QALY skulle bli vid en jämförelse mellan Vpriv och behandling utan enzymersättningsterapi.

Läkemedelskostnaden för behandling med Vpriv är enligt företaget cirka 4,7 miljoner kronor per år för en normalviktig vuxen genomsnittspatient. Behandling utan enzymersättningsterapi kan medföra övriga vårdkostnader. Enligt företaget uppgår kostnader för denna vård som mest till knappt 200 000 kronor per år.

Företaget har i en kostnadsminimeringsanalys konstaterat att Vpriv är kostnadsneutralt när det jämförs med Cerezyme. Företaget har inte gjort någon jämförelse mot behandling utan enzymersättningsterapi. Vid en sådan jämförelse uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Vpriv utifrån TLV:s beräkningar till minst tio miljoner kronor. Beräkningen inkluderar indirekta kostnader. Kostnader och effekter är diskonterade med tre procent i enlighet med TLV:s allmänna råd.

TLV har också gjort en översiktlig anpassning av den ovan nämnda brittiska analys till svenska förhållanden. I den beräkningen blir kostnaden per vunnen QALY cirka 16 miljoner kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV anfört:

”VPRIV är en ett nytt alternativ för behandling av Gauchers sjukdom med samma kliniska effekt och kostnad för behandling som Cerezyme. Vpriv har status som sär-läkemedel. Då det tidigare förekommit brist på Cerezyme är ett alternativ välkommet. Kostnaden för behandling med båda preparaten är mycket hög och över den nivå som normalt anses som kostnadseffektiv.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp anser att det är mycket tveksamt om VPRIV (Velaglukeras alfa) kan omfattas av läkemedelsförmånerna då preparatet ska bedömas enligt nu gällande regelsystem. Cerezyme ingår i förmånerna enligt övergångsbestämmelserna och har inte prövats av TLV.”

TLV har haft överläggningar med såväl Landstingens läkemedelsförmånsgrupp som med företaget.

---

<sup>1</sup> Connock *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10:iii-136.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

VPRIV är ett sällsynt läkemedel (Orphan Drug). Innan ett läkemedel kan få status som sällsynt läkemedel ska 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 ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska 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. ska 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 väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV gör följande bedömning.

Vpriv är ett läkemedel som ges till patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Gauchers sjukdom orsakas av brist på enzymet glukosylceramidas, vars uppgift är att bryta ner en viss typ av fettämne i cellerna. Då detta inte sker ansamlas en stor mängd av fettämnet i kroppen, främst i mjälten, levern och benmärgen men även andra organ kan drabbas. TLV bedömer att sjukdomen kan leda till tillstånd som har hög svårighetsgrad.

TLV:s huvuduppgift är att verka för en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av medlen inom läkemedelsförmånerna. Ett av huvudmotiven med lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (läkemedelsförmånslagen) är att de statliga anslag som finansierar systemet med läkemedelsförmåner ska utmynna i så mycket medicinsk nytta som möjligt.

Enligt kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett läkemedel subventioneras om kostnaderna för att använda läkemedlet framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Det är det sökande företaget som ska visa att villkoren är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs. Sällsynt läkemedel ska bedömas på samma kriterier som övriga läkemedel.

Av förarbetena (prop. 2001/02:63 s.44 ff) framgår att vid bedömning av kostnadseffektivitet, ska en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet eftersträvas<sup>2</sup>. Läkemedlet måste således ha en rimlig kostnad i förhållande till sin dokumenterade kliniska effekt. Förutom att läkemedel ska bedömas vara kostnadseffektivt,

---

<sup>2</sup> Proposition 2001/02:63 sid 44-46.

3402/2010

ska det inte finnas andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som kan bedömas som väsentligt mer ändamålsenliga.

Av TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar framgår att en jämförelse bör göras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. det mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls. (LFNAR 2003:2)

Företaget menar att relevant jämförelsealternativ vid bedömning av Vpriv:s kostnadseffektivitet är läkemedlet Cerezyme som ingår i förmånerna och är det mest använda läkemedlet i vården för behandling av Gauchers sjukdom.

Cerezyme ingår i läkemedelsförmånerna endast genom övergångsbestämmelserna till lagen om läkemedelsförmåner och inte genom ett beslut i enlighet med de förutsättningar som uppställs i lagstiftningen om läkemedelsförmåner för subvention av ett läkemedel. Varje läkemedel måste uppfylla kraven i lagstiftningen för att få ingå i läkemedelsförmånerna även om det finns i det närmaste identiska läkemedel som genom övergångsbestämmelser redan ingår i förmånerna. Att bevilja Vpriv subvention endast på den grunden att TLV ännu inte genomfört någon översyn av det nu aktuella terapiområdet och utan att pröva Vpriv mot kriterierna i 15 § läkemedelsförmånslagen skulle strida mot den lagens andemening och skulle förta lagen dess tilltänkta verkan.

Normalt gör TLV en jämförelse med det mest kostnadseffektiva läkemedlet inom förmånerna. En jämförelse med en annan läkemedelsbehandling innebär att kostnaden för den jämförande behandlingen måste bedömas vara kostnadseffektiv, eller åtminstone att kostnaden framstår som rimlig.

TLV kan konstatera att det inte är prövat om Cerezyme är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Av utredningen i ärendet framgår att kostnaden för behandling med Cerezyme är extremt hög och att den därför vid en översiktlig bedömning inte framstår som kostnadseffektiv.

I de fall det saknas ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ, bör kostnad för uppnådda hälsovinster stå i rimlig relation till merkostnaden vid alternativet att inte ge någon behandling alls (i det aktuella fallet menas ingen behandling i form av enzymsättningsterapi). Det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Vpriv är behandling utan enzymsättningsterapi.

Företaget har trots anmodan inte inkommit med någon hälsoekonomiskt underlag som visar att behandling med Vpriv är kostnadseffektivt vid alternativet att inte ge någon behandling i form av enzymsättningsterapi.

TLV bedömer att kostnaden per vunnen QALY för Vpriv, jämfört med behandling utan enzymsättningsterapi, är minst tio miljoner kronor, högst sannolikt mer. Behandling med Vpriv är således inte kostnadseffektivt till det pris företaget begärt. Kring denna bedömning råder ingen osäkerhet.

3402/2010

TLV kan konstatera att med företagets begärda pris blir kostnaden per QALY flera gånger högre än den kostnad TLV normalt accepterar. TLV har i tidigare beslut avslagit en ansökan om subvention för ett säräkemedel som hade en kostnad mellan 1,3 och 1,8 miljoner kronor per QALY. Sammanfattningsvis finner TLV, att kostnaderna för behandling med läkemedlet Vpriv inte framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter till det pris företaget har begärt. Förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är inte uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Mot bakgrund av det ovan anförda har TLV denna dag beslutat att ta upp de läkemedel som används vid behandling av Gauchers sjukdom till omedelbar omprövning.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, f.d. förbundsordföranden Christina Bergdahl, docenten Lars-Åke Levin, docenten Ellen Vinge och chefen för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Karin Melén. I handläggningen har även deltagit juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson och hälsoekonomen Gustaf Befrits.

Stefan Lundgren

Karin Melén