

Underlag för beslut om subvention - Omprövning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Cerezyme (imiglukeras) och Vpriv (velaglukeras alfa)

Utvärderad indikation
Gauchers sjukdom

Förslag till beslut
Prissänkning

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.

Datum för nämndmöte: 2016-12-15
Punkt enligt föredragningslistan: 14

Översikt omprövning

<i>Produkterna</i>	
Varumärke	Cerezyme och Vpriv
Aktiv substans	Imiglukeras respektive Velaglukeras Alfa
ATC-kod	A16AB02 respektive A16AB10
Beredningsform	Pulver till infusionsvätska
Företag	Sanofi Genzyme AB respektive Shire Human Genetic Therapies AB
Typ av ärende	Omprövning
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Gauchers sjukdom
Sjukdomens svårighetsgrad	Obehandlad leder sjukdomen till tillstånd med mycket hög svårighetsgrad
Relevant jämförelsealternativ	Symptomlindrande behandling
Antal patienter i Sverige	Cirka 60
Antal patienter som behandlas med Cerezyme och Vpriv i Sverige	Cirka 50-60
Nuvarande subvention	Generell
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Läkemedlens omsättning per år	103 miljoner kronor AUP varav 31 miljoner kronor AUP i öppenvård (år 2015)
Terapiområdets totala omsättning per år	109 miljoner kronor AUP varav 37 miljoner kronor AUP i öppenvård (år 2015)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Melén (medicinsk utredare), Daniel Högberg (hälsoekonom), Sofie Gustafsson (hälsoekonom), Lisa Norberg (jurist) och Douglas Lundin (chefsekonom).

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.

Kliniska experter: Docent/överläkare Anna Nordenström och professor Jan-Eric Månsson. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1961/2015 (huvudärende), 1967/2015 (Cerezyme), 1970/2015 (Vpriv)

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Prissänkning**

- Gauchers sjukdom är en sällsynt sjukdom som orsakas av en ärftlig brist på enzymet glukosylceramidasa. Enzymbristen medför att kroppen inte kan bryta ner det fettliknande ämnet glykosylceramid. När nedbrytningen inte fungerar ansamlas istället fettämnet i kroppen. Detta drabbar olika organ, och vanliga symptom är förstörd mjälte och lever, blodbrist, brist på blodplättar och skelettsjuklighet.
- Det finns cirka 60 diagnostiserade patienter i Sverige. Sjukdomen delas in i tre huvudtyper; typ 1, typ 2 och typ 3. Neurologiska symptom är de mest framträdande symptomen vid typ 2 och leder oftast till att patienten avlider inom de första levnadsåren. Neurologiska symptom kan även bli betydande vid typ 3 med kognitiv påverkan och epilepsi.
- Cerezyme och Vpriv är så kallade enzymesättningsläkemedel som efterliknar kroppens eget enzym glukosylceramidasa. De aktiva substanserna i Cerezyme och Vpriv är imigluceras respektive velagluceras alfa.
- Indikationen för läkemedlen är långsiktig enzymesättningsbehandling hos patienter med Gauchers sjukdom. Cerezyme är godkänt för behandling av Gauchers sjukdom typ 1 och 3, medan Vpriv endast är godkänt för behandling av Gauchers sjukdom typ 1.
- Gauchers sjukdom är en progredierande sjukdom som inte går att bota. Typ 2 går heller inte att behandla. Patienter med typ 1 och typ 3 kan behandlas med Cerezyme eller Vpriv och behandlingen är livslång. Utan behandling föreligger för dessa patientgrupper stor risk för förvärrade skador på flera organ, vilket leder till förlust av hälsorelaterad livskvalitet och levnadsår. Symptom och sjukdomsförlopp varierar mellan olika patienter. Sammantaget bedömer dock TLV att obehandlad leder sjukdomen till tillstånd med mycket hög svårighetsgrad för aktuell patientgrupp.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är symptomlindrande behandling.
- Kliniska studier visar att Cerezyme och Vpriv har god effekt för patienter med Gauchers sjukdom. Biverkningar vid behandling är generellt sett ovanligt och av lindrigare slag. Långtidsstudier visar att effekten kvarstår under hela behandlingstiden.
- TLV konstaterar att priserna för Cerezyme och Vpriv är mycket höga.
- Kammarrätten i Stockholm upphävde genom dom i oktober 2014 TLV:s omprövningsbeslut avseende Cerezyme och förklarade att TLV inte borde ha uteslutit Cerezyme ur läkemedelsförmånerna utan att först ha uttömt möjligheten till prissänkning enligt 13 § förmånslagen.
- TLV bedömer att Cerezyme och Vpriv uppfyller de villkor som TLV, baserat på Prioriteringscentrums utredning av betalningsvilja för sällsynta och svåra tillstånd, ställt upp som förutsättningar för att acceptera en högre betalningsvilja. Villkoren är att det är få patienter, mycket svårt sjukdomstillstånd, läkemedlen har mycket god effekt och det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ.
- Förslag till beslut är en prissänkning på 67 procent för Cerezyme och 66 procent för Vpriv. Genom en sådan prissänkning uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY

uppgår till cirka två miljoner kronor. Denna kostnad gällande användningen av Cerezyme och Vpriv bedömer TLV vara rimlig utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Förutsättningarna i 15 § förmånslagen bedöms därmed vara uppfyllda.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Gauchers sjukdom.....	1
2.2	Läkemedlen.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
3	Klinisk effekt och säkerhet	6
4	Hälsoekonomi	6
5	Betalningsvilja vid mycket svåra och sällsynta tillstånd.....	7
5.1	TLV:s praxis avseende betalningsvilja.....	7
5.2	Betalningsvilja vid sällsynta tillstånd.....	7
6	Regler och praxis.....	11
7	Dialog med externa parter.....	13
7.1	Dialog med landstingen.....	13
7.2	Dialog med kliniska experter	13
7.3	Synpunkter från andra myndigheter.....	13
8	Sammanvägning.....	15
9	Referenser.....	16
	Bilagor	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17
	Bilaga 2 Medicinsk och hälsoekonomisk bedömning - Cerezyme.....	18
	Bilaga 3 Medicinsk och hälsoekonomisk bedömning - Vpriv.....	34

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet¹. Det framgår av 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

I omprövningen av läkemedel vid behandling av Gauchers sjukdom (dnr 1368/2011) beslutade TLV den 8 mars 2012 att Cerezyme inte längre ska ingå i förmånerna (dnr 1379/2011). TLV bedömde att Cerezyme inte var kostnadseffektivt och kostnaden per QALY uppskattades till över tio miljoner kronor jämfört med symptomlindrande behandling. Företaget som marknadsför Cerezyme överklagade uteslutningsbeslutet. Kammarrätten i Stockholm upphävde genom dom i oktober 2014 TLV:s beslut att utesluta Cerezyme ur förmånerna. Kammarrätten fann att TLV, om verket bedömde att Cerezyme inte var kostnadseffektivt till det dåvarande priset, borde ha beslutat om prissänkning enligt 13 § förmånslagen istället för att utesluta Cerezyme ur förmånerna. Cerezyme kvarstår därför i läkemedelsförmånerna.

Cerezyme omfattades av läkemedelsförmånerna genom övergångsbestämmelserna. Den 1 januari 2014 trädde en prissänkning på 7,5 procent i kraft efter ansökan från företaget i enlighet med 15-årsregeln.

Sedan den tidigare omprövningen har TLV beviljat subvention för läkemedlet Vpriv[1]. Vpriv är liksom Cerezyme ett enzymsättningsläkemedel som används vid behandling av Gauchers sjukdom. TLV konstaterar att priserna på Cerezyme och Vpriv är mycket höga.

Syftet med den aktuella omprövningen är att säkerställa att kostnaden för behandling av Gauchers sjukdom är rimlig.

2 Medicinskt underlag

2.1 Gauchers sjukdom

Informationen nedan är till stor del hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser där Gauchers sjukdom finns beskrivet[2].

Gauchers sjukdom är en ärftlig sjukdom som orsakas av brist på enzymet glukosylceramidas. Enzymets uppgift är att bryta ner det fettliknande ämnet glukosylceramid i cellerna. Enzymbristen medför att nedbrytningen av glukosylceramid inte fungerar och istället inlagras ämnet i kroppen. Detta drabbar olika organ, främst mjälte, lever och benmärg, men även lungor, njurar och hjärta kan påverkas. De skador som uppstår till följd av ackumuleringen av glukosylceramid kan leda till många olika symptom och vara av varierande svårighetsgrad. Exempel på vanliga sjukdomsmanifestationer är organförstoring av mjälte och lever, blodbrist (anemi), brist på blodplättar (trombocyter) samt skelettsjuklighet. 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 leder sjukdomen också till förkortad livslängd [3].

¹ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

Gauchers sjukdom är en ovanlig sjukdom. Den totala incidensen i världen är cirka 1 fall per 50 000 – 100 000 invånare och år. Det kan dock variera mellan olika geografiska områden och folkgrupper. 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 1 fall per 10 000 nyfödda och år medan siffran för hela Sverige är 1 fall per 47 000 nyfödda och år.

Sjukdomen progredierar olika fort och svårighetsgraden varierar från patient till patient. Vissa har svåra symptom 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 symptomen, bromsa sjukdomsförloppet och kompensera för funktionsnedsättningarna.

Sjukdomen brukar delas in i tre grupper, typ 1, typ 2 och typ 3, beroende på symptomens svårighetsgrad och förekomst av neurologiska symptom [4].

Typ 1 är den vanligaste sjukdomsformen och drabbar i första hand ungdomar och vuxna. Cirka 60 procent av patienterna i Sverige har typ 1, medan andelen typ 1-patienter i resten av västvärlden är cirka 90-95 procent. Sjukdomsförloppet är varierande men är i de flesta fall långsamt progredierande. Patienternas symptom är förstörad lever och mjälte, blodbrist, brist på blodplättar samt skelettsjuklighet (benskörhet, smärta, deformationer, försämrad tillväxt). Patienterna har inga neurologiska symptom. Obehandlade patienter förväntas ha en reducerad livslängd på cirka 9 år [5].

Typ 2 kallas också akut neuronopatisk (dvs skadar nervceller) och debuterar tidigt hos små barn, redan ett par månader efter födseln. Sjukdomsförloppet är aggressivt och barnen får tidigt symptom på grund av organförstoring och neurologiska skador. Barnen dör ofta inom 1-2 år.

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 typ 3. Den debuterar vanligen i barndomen och har, utöver symptomen som uppträder vid typ 1, även gradvis ökande neurologiska skador. Exempel på sådana symptom är balanssvårigheter, epilepsi, spastisk spänning i benmusklerna, 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 (dvs innan enzymsättningsbehandling fanns tillgängligt) uppskattades medianåldern vid död för patienter med typ 3 som inte får behandling till 12 år [6].

2.2 Läkemedlen

Cerezyme innehåller den aktiva substansen imiglukeras. Beredningsformen är pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning och det finns två tillgängliga koncentrationer där en flaska antingen innehåller 200 eller 400 enheter (E). Läkemedlet godkändes av EMA enligt den centrala proceduren i november år 1997.

Vpriv innehåller den aktiva substansen velaglukeras alfa. Beredningsformen är pulver till infusionsvätska, lösning, och varje flaska innehåller 400 enheter (E). Läkemedlet godkändes av EMA enligt den centrala proceduren i augusti år 2010.

2.2.1 Indikation

Nedanstående texter är hämtade från respektive läkemedels produktresumé [7, 8].

Cerezyme (imiglukeras) är indicerat för användning som långsiktig enzymsättningsbehandling hos patienter med en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom som är icke-

neuronopatisk (typ 1) eller kroniskt neuronopatisk (typ 3), vilka uppvisar kliniskt signifikanta icke-neurologiska sjukdomsmanifestationer.

I icke-neurologiska manifestationer av Gauchers sjukdom ingår ett eller flera av följande tillstånd:

- anemi sedan andra orsaker uteslutits såsom järnbrist
- trombocytopeni
- skelettsjukdom sedan andra orsaker uteslutits såsom brist på vitamin D
- hepatomegali eller splenomegali

Vpriv är indicerat för långsiktig enzymsättningsbehandling (ERT) hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

2.2.2 Verkningsmekanism

De aktiva substanserna imiglukeras och velaglukeras alfa är båda rekombinant framställda protein med enzymatisk aktivitet och designade att efterlikna kroppens eget enzym glukosylceramid. De produceras med hjälp av genaktiveringsteknik i olika värdceller och är mycket lika både i aminosyrasekvensen och till strukturen, och därmed också till funktionen.

Vid tillförsel av läkemedlen kan det fettliknande ämnet glukosylceramid brytas ner till glukos och ceramid och inlagring i kroppens celler förhindras.

2.2.3 Dosering/administrering

Nedanstående anvisningar är hämtade från respektive läkemedels produktresumé [7, 8].

Cerezyme

Sjukdomsbehandling ska ges av läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

På grund av Gauchers sjukdoms heterogena och multisystemiska natur måste doseringen individualiseras för varje patient grundat på en omfattande utvärdering av sjukdomens alla kliniska manifestationer. När det individuella patientsvaret avseende alla relevanta kliniska manifestationer är väletablerat kan doser och administreringsfrekvens justeras med målsättningen att antingen bibehålla redan uppnådda optimala parametrar för alla kliniska manifestationer eller ytterligare förbättra de kliniska parametrar som ännu inte har normaliserats.

En rad doseringsregimer har visat sig vara effektiva mot några eller alla av sjukdomens icke-neurologiska manifestationer. Initiala doser på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visat förbättring av hematologiska och visceral parametrar inom 6 månaders behandling, och fortsatt användning har antingen förhindrat progress av eller förbättrat tillståndet vid skelettsjukdom.

Tillförsel av doser så låga som 15 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visats förbättra hematologiska parametrar och organomegali, men inte skelettparametrar. Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka. Detta är den infusionsfrekvens för vilken det finns flest data.

Vpriv

Behandling med Vpriv ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hantering av patienter med Gauchers sjukdom. Administrering i hemmet under överinseende av sjukvårdspersonal kan endast övervägas för patienter som har fått minst tre infusioner och som tolererat sina infusioner väl.

Rekommenderad dos är 60 enheter (E)/kg administrerad varannan vecka. Dosjusteringar kan ske på individuell basis baserat på om terapeutiska mål uppnås och upprätthålls. Kliniska studier har utvärderat doser som varierat mellan 15 och 60 enheter/kg varannan vecka. Doser över 60 enheter/kg har inte studerats.

Patienter som för närvarande får enzymsättningsbehandling med imiglukeras för Gauchers sjukdom typ 1 kan byta till Vpriv och använda samma dos och frekvens.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående är till största delen hämtat från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser [2].

Gauchers sjukdom går inte att bota, men det finns olika behandlingar för att minska symptomen, bromsa sjukdomsförloppet och kompensera för funktionsnedsättningarna. Diagnos ställs vanligen utifrån kliniska symptom såsom mjält- och leverförstoring i kombination med bland annat mätning av aktiviteten hos enzymet glukosylceramidas, relevanta sjukdomsmarkörer och mutationsanalys. Även röntgenundersökningar och bentäthetsmätningar kan behöva genomföras.

Behandling av Gauchers sjukdom sker i första hand med enzymsättningsterapi (ERT). I Sverige har patienter fått denna typ av behandling sedan år 1992. ERT syftar till att tillföra kroppen en modifierad form av det kroppsegna enzymet glukosylceramidas. Detta hjälper kroppen att bryta ner glukosylceramid så att inlagring av fettmolekylerna i cellerna kan undvikas. ERT ska ges tidigt i förloppet, innan komplikationer uppstår.

Generellt sett fungerar enzymbehandling väl för patienter med Gauchers sjukdom och har god effekt mot de flesta symptom som uppkommer till följd av sjukdomen. Vid typ 1 (måttlig till svår) och typ 3 har enzymsättningsbehandling mycket god effekt mot alla symptom som är gemensamma. För typ 3 tycks även den neurologiska försämringen bromsa vid behandling men resultaten är mer osäkra.

Behandling med substratreduceringsterapi (SRT) kan användas till vissa patienter med Gauchers sjukdom. SRT syftar till att minska mängden substrat så att kroppen har färre fettmolekyler att bryta ner. För patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 där enzymsättningsbehandling inte är lämplig kan SRT med substansen miglustat vara ett behandlingsalternativ.

Sedan år 2015 finns ytterligare en godkänd SRT-behandling, ett läkemedel innehållande substansen eliglustat.² Indikationen för denna behandling är långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som är långsamma, intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare.

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

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

² Läkemedlet Cerdelga innehåller substansen eliglustat och det godkändes av EMA år 2015 vilket är efter den senaste uppdateringen av Socialstyrelsens beskrivning av Gauchers sjukdom (2012) [2]

2.3.2 Jämförelsealternativ

Cerezyme ingår i läkemedelsförmånerna genom övergångsbestämmelserna och kvarstår i läkemedelsförmånerna trots att TLV i tidigare omprövning har bedömt att behandling med läkemedlet inte är kostnadseffektivt efter dom av kammarrätten. Vpriv beviljades subvention baserat på en prisjämförelse mot Cerezyme. Varken förvaltningsrätten eller kammarrätten har gjort någon bedömning huruvida kostnaden för behandling med Cerezyme och Vpriv är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger.

För att värdesätta behandlingsnyttan och utreda kostnadseffektiviteten av läkemedlen, är det därför mest relevant att i de hälsoekonomiska analyserna jämföra med endast symptomlindrande behandling.

TLV:s bedömning: Eftersom det saknas kostnadseffektiva behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Cerezyme och Vpriv är symptomlindrande behandling.

TLV bedömer att det inte är relevant att jämföra med de substratreducerande läkemedel som finns i förmånerna (substans miglustat) eftersom dessa enligt godkänd indikation endast är avsedda för behandling då enzymsättningsbehandling inte är lämplig. Det är heller inte relevant att jämföra med läkemedel innehållande substansen eliglustat då den inte ingår i förmånerna och inte har ett av TLV fastställt pris.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Gauchers sjukdom delas in i tre huvudtyper av vilka enzymsättningsbehandling är aktuell för typ 1 och typ 3, medan typ 2 inte är behandlingsbar. Sjukdomen är livslång, progredierande och det föreligger stor risk för förvärrade skador på flera organ, vilket leder till förlust av hälsorelaterad livskvalitet och förtida död, om patienterna inte får behandling. Patienter drabbas av olika svåra former av sjukdomen, där en del har svår sjukdom redan vid födseln, medan andra utvecklar symptom först i vuxen ålder. Sjukdomsförloppet och omfattningen av symptomen skiljer sig åt mellan olika individer och det är därför svårt att förutse hur en enskild patient kommer att progrediera i sin sjukdom. Gemensamt är dock att alla patienter successivt försämras i sin sjukdom. Generellt sett innebär Gauchers sjukdom av typ 3 ett svårare tillstånd än typ 1 eftersom den även kan leda till neurologiska skador.

TLV:s bedömning: Sjukdomen är ärftlig, livslång, har ett progredierande förlopp och det föreligger stor risk för bestående skador på flera organ och risk för förtida död. Även om det finns en viss variation i svårighetsgrad mellan patienter med Gauchers sjukdom bedömer TLV att de patienter som är aktuella för enzymsättningsbehandling är patienter som utan behandling riskerar omfattande organskador och avsevärt förkortad livslängd.

Generellt sett innebär Gauchers sjukdom av typ 3 ett svårare tillstånd än typ 1 eftersom den även kan leda till neurologiska skador. Sammantaget bedömer TLV att obehandlad leder sjukdomen till tillstånd med mycket hög svårighetsgrad³ för aktuell patientgrupp.

³ Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV numera en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad, så även i de tidigare besluten avseende Cerezyme och Vpriv.

3 Klinisk effekt och säkerhet

För redogörelse av den kliniska effekten och säkerheten för Cerezyme och Vpriv se bilaga 2 respektive bilaga 3.

TLV:s bedömning

TLV har i beslut om subvention för Vpriv [1] bedömt att Cerezyme och Vpriv är likvärdiga avseende effekt och säkerhet vid behandling av Gauchers sjukdom typ 1. TLV har i nuvarande omprövning inte tagit del av ny data eller information som föranleder en annan bedömning.

TLV bedömer att både Vpriv och Cerezyme ger god effekt och möjlighet för patienter med Gauchers sjukdom typ 1 att nå de terapeutiska målen. De vanligaste biverkningarna är infusionsrelaterade reaktioner.

För patienter med Gauchers sjukdom typ 3, för vilka endast Cerezyme har godkänd indikation, finns dock en osäkerhet kring vilken effekt enzymsättningsbehandlingen har på de neurologiska symptomen. I en mindre studie på åtta patienter med typ 3 hämmades den neurologiska försämringen för de patienter som har en mildare form typ 3.

4 Hälsoekonomi

För den hälsoekonomiska värderingen av Cerezyme och Vpriv se bilaga 2 respektive bilaga 3.

5 Betalningsvilja vid mycket svåra och sällsynta tillstånd

5.1 TLV:s praxis avseende betalningsvilja

När TLV bedömer vilken kostnad per vunnet QALY som accepteras bygger detta på ett antagande om att det finns en *alternativkostnad*, det vill säga ett värde av hälsa som inte realiseras. Detta eftersom resurser som läggs på en viss behandling innebär att någon annan behandling i sjukvården då inte kan utföras. När TLV fattar beslut utifrån kostnadseffektivitet innebär det alltså att TLV tar hänsyn till att någon vård alltid trängs undan när ett nytt läkemedel introduceras, såvida läkemedlet inte är kostnadsbesparande. I en kostnadseffektivitetsanalys antas *alternativkostnaden* vara konstant, det vill säga, den är lika stor för att behandla den tusende patienten som för den första patienten och tränger således undan lika mycket sjukvård i båda fallen.

Svårighetsgradens betydelse för betalningsviljan

I enlighet med den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvård har TLV alltid tillämpat principen att behandlingar mot svåra hälsotillstånd ska kunna kosta mer per enhet av vunnen hälsa än behandlingar mot mindre svåra tillstånd. TLV har då accepterat ett högre värde uttryckt i kostnad per vunnet QALY. Om en högre kostnad accepteras för tillstånd med hög eller mycket hög svårighetsgrad innebär det att den totala hälsoeffekten i sjukvården blir lägre, eftersom vi får ut mindre hälsa per satsad krona. Detta kan dock ge en fördelning som ur ett etiskt perspektiv blir mer rättvis samt förenlig med behovs- och solidaritetsprincipen.

I bedömningen av ett enskilt fall vägs många olika aspekter in i beslutet, men svårighetsgrad har varit den huvudsakliga faktorn som hittills har påverkat olika nivåer av betalningsvilja i TLV:s beslutsfattande. Genom ett stort antal beslut som fattats av TLV har en praxis etablerats för betalningsvilja, uttryckt i kostnad per vunnet QALY, vid olika svårighetsgrad. För läkemedel för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad har TLV normalt sett bedömt att kostnader på upp till 1 miljon kronor per vunnet QALY under särskilda omständigheter kan anses vara rimligt.

Totalkostnadens betydelse för betalningsviljan

TLV har i bedömningen av huruvida 15 § är uppfylld även i specifika ärenden tagit hänsyn till sjukvårdens totalkostnad för behandling av patientgruppen. Med totalkostnad avses här den totala kostnaden för all användning av läkemedlet. Begreppet *undanträngningseffekt* har använts för att beskriva en situation när totalkostnaden på kort sikt är så stor att vård av mindre svårt sjuka patienter tränger undan vård för patienter med större behov. Det är inte förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen som innebär att vården ska ge företräde till dem med störst behov (jfr 15 § förmånslagen och 2 § hälso- och sjukvårdslagen). TLV har tagit hänsyn till undanträngningseffekter i ärenden gällande till exempel Hepatit C-läkemedel och läkemedlet Repatha. I dessa fall har det varit frågan om situationer där totalkostnaden på kort sikt har kunnat leda till en oacceptabel risk för undanträngning på grund av ett stort antal patienter. Det har alltså varit fråga om situationer där totalkostnaden har varit mycket stor.

5.2 **Betalningsvilja vid sällsynta tillstånd**

I sin bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87) [9] drar Prioriteringscentrum slutsatsen att den etiska plattform tillsammans med den modifiering av kostnadseffektivitetsprincipen, som finns i senare lagstiftning (som reglerar TLV:s verksamhet), ger möjlighet att ta särskilda hänsyn vid prioritering av läkemedel riktade till sällsynta och mycket svåra tillstånd. Utifrån litteraturen och erfarenheter i andra länder som formulerat

kriterier för en särskild hantering av läkemedel vid sällsynta sjukdomar kommer Prioriteringscentrum fram till en slutsats som innebär att samhället bör kunna betala mer per hälsovinst och acceptera lägre krav på vetenskapligt underlag vid prioritering av läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar om följande villkor är uppfyllda:

- att behandlingen har en hög kostnad per hälsovinst som en konsekvens av att den omfattar endast få patienter,
- att det rör sig om ett tillstånd med mycket stor svårighetsgrad,
- att det behandlingsalternativ som övervägs på goda grunder ska antas ha en väsentlig effekt,
- att det inte finns någon alternativ behandling med en väsentlig effekt som förväntas förebygga, bota, fördröja försämring eller lindra det aktuella tillståndet.

Prioriteringscentrum drar sin slutsats om att samhället bör kunna betala mer per hälsovinst för behandlingar riktade till sällsynta och svåra tillstånd utifrån den etiska plattformen som bygger på 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.)

Enligt människovärdesprincipen är storleken på en patientgrupp inte en faktor som bör påverka gruppens möjligheter till behandling eller till att kunna uppnå ett jämlikt hälsoutfall. Det innebär att patienter drabbade av sällsynta sjukdomar inte får diskrimineras genom sämre tillgång till behandling. Behovs- och solidaritetsprincipen ger uttryck för att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna. Patienter med sällsynta och svåra tillstånd bör därför ges likartade möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd.

Kostnadseffektivitetsprincipen ska enligt Prioriteringscentrum balansera de ovanstående principerna så att inte jämlikhet köps till ett alltför högt pris i form av mindre hälsa för andra grupper. Det innebär att, även om en sämre kostnadseffektivitet kan godtas för behandling av sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte alla kostnader bedömas vara rimliga.

TLV har bland annat med anledning av Prioriteringscentrums slutsatser konstaterat att det är rimligt att låta ytterligare en faktor påverka betalningsviljan utöver de som nämns i avsnitt 4.1: I vissa situationer ska även hänsyn kunna tas till graden av sällsynthet. Ju färre patienter som behandlas, desto högre kostnad per vunnen hälsoenhet bör kunna accepteras.

För att särskild hänsyn ska tas till ett tillståndets sällsynthet menar TLV att de villkor som Prioriteringscentrum ställer bör vara uppfyllda. Utöver att dessa villkor ska vara uppfyllda måste också eventuella konsekvenser av en högre betalningsvilja beaktas och vägas in i bedömningen. Ytterst bör ett ställningstagande om betalningsviljan även vid sällsynta tillstånd grundas på *alternativkostnaden*. Om man accepterar en kostnad på 2 miljoner kronor per QALY så innebär det att man får 1 QALY hos patienterna med ett svårt och sällsynt tillstånd till priset av 4 förlorade QALYs vid behandling av ett vanligare tillstånd med en måttlig svårighetsgrad där betalningsviljan är 500 000 kronor per QALY.

Hur sällsynt ska ett tillstånd vara för att det ska ges särskild hänsyn?

Prioriteringscentrum tar i sin bilaga till Läkemedels- och apoteksutredningen inte definitiv ställning till hur sällsynt ett tillstånd ska vara för att komma ifråga för den högre betalningsviljan. De menar dock att gränsen bör sättas betydligt lägre än den vedertagna definitionen av sär-läkemedel⁴. Siffran de nämner är att patientgruppen inte bör vara större än 200 patienter (1 på 50 000 invånare) under fem år.

TLV föredrar att diskutera i termer av antal behandlade patienter per år. Det ska inte spela någon roll om det är en tillfällig behandling av exempelvis 100 nya patienter per år, eller om det är samma 100 personer som får behandling varje år. Detta gäller för att särskild hänsyn över huvud taget ska tas till tillståndets sällsynthet.

Ju mer sällsynt tillstånd desto högre betalningsvilja bör kunna accepteras

Prioriteringscentrums argument för att betalningsviljan ska kunna vara högre för sällsynta tillstånd är att ett läkemedels utvecklingskostnad per behandlad patient kan förväntas vara högre. I enlighet med människovärdesprincipen bör då betalningsviljan kunna vara högre för patienter som drabbats av sällsynta tillstånd för att undvika diskriminering.

En högre betalningsvilja bör dock också vara differentierad även inom den grupp läkemedel som används vid sällsynta tillstånd. Utvecklingskostnaden per patient är generellt sett lägre för läkemedel som ska användas av till exempel 80 personer än för läkemedel som ska användas av till exempel 10 personer. Ett annat sätt att uttrycka detta är att säga att argumenten för högre betalningsvilja vid sällsynta tillstånd blir allt mindre giltigt ju större patientgruppen är. Det är en anledning att acceptera en högre kostnad per vunnen hälsovinst ju mindre patientgruppen är.

Totalkostnaden bör påverka betalningsviljan vid sällsynta tillstånd

Totalkostnaden för behandling av hela patientgruppen vid sällsynta tillstånd är sällan så stor att det på kort sikt leder till betydande undanträngning av annan angelägen vård. Detta då det inte är fråga om ett stort antal patienter. Men det finns ett annat argument för att totalkostnaden ska kunna påverka betalningsviljan. Prioriteringscentrums argument för höjd betalningsvilja, blir allt mindre giltigt ju större totalkostnaden för läkemedlet är. Detta eftersom totalkostnaden är liktydig med företagets totala intäkt. Ju högre den totala intäkten är desto större möjlighet har företaget att täcka sina utvecklingskostnader. Detta är alltså ett argument för att inte höja betalningsviljan lika mycket oavsett möjligheterna för en produkt att uppnå stora intäkter.

Osäkerheten kring totalkostnaden bör också påverka betalningsviljan

Även för läkemedel mot sällsynta tillstånd bör osäkerheter i beslutsunderlaget påverka betalningsviljan. Det finns ofta osäkerheter kring vilka patientgrupper som kommer att använda läkemedlet och hur stora dessa är. Då kostnadseffektiviteten kan variera stort mellan olika patientgrupper kan denna osäkerhet få stora konsekvenser. Det är därför viktigt att bedöma storleken på hela patientpopulationen och om den kan komma att utökas exempelvis genom indikationsvidgning, användning utanför eventuell subventionsbegränsning, ökad diagnosticering eller ökat insjuknande. Osäkerheter kring totalkostnaden kan också handla om osäkerheter gällande exempelvis dosering och behandlingstid. Sådana osäkerheter kan dock beaktas i trepartsöverläggningar och då hanteras genom sidoöverenskommelser mellan landsting och företag. TLV tar i sin bedömning hänsyn till en eventuell sidoöverenskommelse om en sådan tecknas mellan landsting och företag samt tillför ärendet.

⁴ Inom EU kan ett läkemedel klassificeras som sär-läkemedel om företaget kan påvisa att läkemedlet är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning som högst 5 av 10 000 personer i gemenskapen lider av vid ansökningsstillfället.

De olika perspektiven bör kombineras

Vid prövningen av huruvida ett läkemedel för behandling av sällsynta och svåra tillstånd möter kriterierna i 15 § förmånslagen bör TLV beakta de kriterier som belysts av Prioriteringscentrum och som redogjorts för ovan. Hur hög betalningsviljan ska kunna vara måste bedömas utifrån de förutsättningar som råder i varje enskilt fall.

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 avskog genom beslut den 2 maj 2011 (dnr 3402/2010) en subventionsansökan avseende Vpriv. Som skäl angavs i huvudsak följande. Cerezyme ingick i läkemedelsförmånerna endast genom övergångsbestämmelserna till förmånslagen och inte i enlighet med de förutsättningar för subvention som ställs upp i förmånslagen för subvention av läkemedel. Det var således inte utrett huruvida Cerezyme var ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Då det saknades ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ bedömde TLV att det relevanta jämförelsealternativet var behandling utan enzymsättningsterapi. TLV bedömde att kostnaden per vunnen QALY jämfört med behandling utan enzymsättningsterapi uppgick till åtminstone 10 miljoner. TLV bedömde att behandling med Vpriv inte var kostnadseffektiv till ansökt pris. TLV konstaterade att kostnaden per QALY för behandling med Vpriv var flera gånger högre än vad TLV tidigare accepterat. TLV fann sammanfattning att kostnaderna för behandling med Vpriv inte framstod som rimliga från medicinska, humanitära och samhälls-ekonomiska synpunkter till ansökt pris.

TLV beslutade den 8 mars 2012 (dnr 1379/2011) att Cerezyme inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Som skäl för beslutet angavs i huvudsak följande. Kostnaden för behandling av en vuxen person med Cerezyme uppgår till minst 10 miljoner per QALY. TLV konstaterade att denna kostnad vida översteg den högsta kostnad per QALY som TLV tidigare accepterat. Trots att Gauchers sjukdom kan leda till tillstånd med hög svårighetsgrad⁵ bedömdes behandling med Cerezyme inte vara kostnadseffektiv. Vid en samlad bedömning bedömdes Cerezyme inte uppfylla kraven i 15 § förmånslagen.

Förvaltningsrätten i Stockholm biföll i dom den 14 juni 2013 Genzyme AB:s överklagande av TLV:s beslut och upphävde detsamma. Som skäl för sitt avgörande angav förvaltningsrätten i huvudsak följande. TLV:s beslut innebär en betydande risk för att adekvat och livsnödvändig behandling undanhålls svårt och långvarigt sjuka och att kvaliteten för dessa människor riskerar att kraftigt försämrats. Vid dessa förhållanden kan inte läkemedlet Cerezyme, med nu gällande lagstiftning och på de grunder som TLV angett, uteslutas från läkemedelsförmånerna.

⁵ Svårighetsgraden bedömdes då utifrån en tregradig skala; låg, medelhög och hög.

TLV överklagade förvaltningsrättens dom och Kammarrätten i Stockholm avsåg genom dom den 8 oktober 2014 överklagandet. Som skäl angavs i huvudsak följande. Av 10 § förmånslagen framgår att TLV på eget initiativ får besluta om att ett läkemedel som omfattas av förmånerna inte längre ska ingå i dessa. Vidare kan TLV enligt 13 § förmånslagen på eget initiativ ta upp frågan om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris. Av de ovan angivna bestämmelserna följer således att TLV, för det fall verket anser att ett läkemedel som omfattas av förmånerna inte är kostnadseffektivt till det aktuella priset, har att välja mellan att antingen besluta om en uteslutning av läkemedlet eller om en prissänkning. Vilket alternativ som TLV ska välja framgår inte av lagstiftning eller förarbeten. I författningskommentaren till förmånslagen anges dock att det, vid en ansökan om inträde i förmånssystemet, kan vara motiverat att hålla läkemedlet utanför förmånerna om sökanden uppgivit att ansökan villkoras av att det föreslagna priset fastställs och TLV anser att detta pris inte kan godtas (prop. 2001/02 63 s. 90 f.) Motsvarande bör enligt kammarrättens mening gälla läkemedel som redan omfattas av förmånerna. TLV bör således, enligt kammarrätten, typiskt sett inte besluta om en prissänkning om den som marknadsför läkemedlet uttryckligen angett att deltagande i förmånssystemet villkoras av ett visst pris. I övrigt synes inte något principiellt hinder finnas för TLV att besluta om prissänkning istället för uteslutande om läkemedlet skulle anses kostnadseffektivt till det lägre priset.

Priset på Cerezyme framstår som mycket högt. Det finns dock inte något annat läkemedel för behandling av sjukdomen i förmånssystemet. Då det är ostridigt att Cerezyme är ett effektivt läkemedel vid behandling av Gauchers sjukdom som kan leda till mycket svåra sjukdomstillstånd och att inte behandla sjukdomen i flertalet fall inte är ett reellt alternativ är det angeläget att Cerezyme även fortsättningsvis omfattas av förmånssystemet. Detta innebär dock inte att Cerezyme kan anses kostnadseffektivt till vilket pris som helst. Det framgår inte av utredningen att bolaget skulle ha villkorat deltagande i förmånssystemet till ett visst pris varför TLV borde ha beslutat om en prissänkning istället för att utesluta Cerezyme ur förmånerna.

TLV beslutade den 3 juni 2015 (dnr 329/2015) att Vpriv ska ingå i läkemedelsförmånerna. Som skäl för beslutet angavs i huvudsak följande. TLV bedömde att Vpriv har god effekt på patienter med Gauchers sjukdom av typ 1 samt att Vpriv och Cerezyme är kliniskt likvärdiga. Cerezyme som är det läkemedel inom förmånerna som i första hand används vid behandling av Gauchers sjukdom ingår i förmånerna eftersom kammarrätten konstaterat att det var fel av TLV att utesluta Cerezyme ur förmånerna. Även om kammarrätten inte prövat om Cerezyme är kostnadseffektivt bedömde TLV att den omständigheten att Cerezyme kvarstår i förmånerna efter ett provning av domstol medför att läkemedlet i detta ärende utgör ett relevant jämförelsealternativ. Vpriv bedömdes ge samma kliniska effekt som Cerezyme till ett något lägre pris. Med beaktande av människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömdes Vpriv uppfylla kriterierna i 15 § förmånslagen.

7 Dialog med externa parter

7.1 Dialog med landstingen

Både Sanofi Genzyme och Shire har framfört önskemål om trepartsöverläggning med TLV och landstingen. TLV frågade därför landstingen om intresse fanns för trepartsöverläggningar på fullmaktstingsmötet den 13 oktober 2016. Landstingen svarade att de inte var intresserade.

7.2 Dialog med kliniska experter

TLV har i detta ärende haft dialog angående behandling av Gauchers sjukdom med två kliniska experter. De synpunkter vi fått från experterna har arbetats in i underlaget.

7.3 Synpunkter från andra myndigheter

Läkemedelsverket (LV), Socialstyrelsen (SoS) och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har fått möjlighet att läsa underlaget till beslut och komma in med synpunkter under hand.

Läkemedelsverket har i yttrande framfört följande.

LV uppfattar att underlaget generellt är välskrivet. LV har inga synpunkter på TLV:s övergripande bedömning eller förslag till beslut.

LV hade några mindre kommentarer avseende textskrivningar vilka TLV arbetat in i denna version av underlaget.

Socialstyrelsen har avstått från att lämna synpunkter på underlaget.

SBU har i yttrande framfört följande.

Gauchers sjukdom är en sällsynt och mycket allvarlig enzymbristsjukdom. Trots avsaknad av kontrollerade prövningar ter sig förbättringen i symtom och kliniska fynd övertygande i de okontrollerade prövningarna av Cerezyme och Vpriv. Förslaget till prissänkning av TLV ter sig mycket rimligt. Trots detta hamnar kostnaden per vunnet QALY till två miljoner kronor vilket är mycket högt och måste sättas i relation till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Kostnaden per QALY är således fortfarande mycket hög och behöver ifrågasättas.

SBU ställde också följande frågor.

Har man i den hälsoekonomiska utvärderingen tagit hänsyn till den mycket individualiserade doseringen av medlet?

Varför har inte hänsyn tagits till kostnaden för administrering av läkemedlen? Har det endast marginell påverkan på resultatet?

TLV:s svar på SBU:s frågor

Att doseringen är individualiserad och skiljer sig åt mellan olika patienter är känt. TLV utgår dock i de hälsoekonomiska analyserna från patientpopulationer på gruppnivå. För de utvärderade läkemedlen har TLV baserat analyserna på registerdata. TLV bedömer att det inte är relevant att särskilja patienter utifrån dosering på annat sätt än baserat på vilken sjukdomstyp de har (typ 1 och typ 3).

Avseende kostnad för administrering bedömer TLV att relativt läkemedelskostnaden har denna kostnad endast liten inverkan på resultatet. Om denna kostnad skulle räknas med skulle kostnaden per vunnet QALY bli något högre.

8 Sammanvägning

TLV bedömer att Cerezyme och Vpriv möter de kriterier som Prioriteringscentrum ställer upp för en högre betalningsvilja, det vill säga att det är få patienter, ett mycket svårt sjukdomstillstånd, läkemedlen har mycket god effekt och det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ. Idag behandlas cirka 50-60 patienter med Cerezyme och Vpriv och detta antal förväntas inte öka.

Det är angeläget att patienter med Gauchers sjukdom fortsatt får behandling, med tanke på konsekvenserna av utebliven behandling. Detta angav även kammarrätten som ett skäl till att Cerezyme inte borde ha uteslutits ur läkemedelsförmånerna i den tidigare omprövningen.

Sett till kostnad per QALY, bedömer TLV att det är rimligt att acceptera en nivå som sträcker sig över det värde för betalningsvilja som genom TLV:s praxis etablerats till cirka en miljon kronor per QALY för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. En högre betalningsvilja bör ligga på en nivå som möjliggör att även läkemedel för behandling av mycket sällsynta tillstånd kan bedömas uppfylla kriterierna i 15 § förmånslagen.

För ett sällsynt och mycket svårt tillstånd som Gauchers sjukdom bedömer TLV det som rimligt att acceptera en väsentligt högre kostnad än vad TLV i normalfallet gör. För läkemedelsbehandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme eller Vpriv gör TLV bedömningen att en kostnad på upp till två miljoner kronor per QALY kan anses vara rimlig. Detta uppnås genom en prissänkning av Cerezyme och Vpriv på 67 respektive 66 procent.

De patienter som är aktuella för behandling med Cerezyme och Vpriv skulle, om inte omedelbart så på sikt, kraftigt försämrats i sitt hälsotillstånd samt vara i behov av resurskrävande vårdinsatser vilket gör att behovet av läkemedlen är mycket stort. Vid utebliven enzymsättningsbehandling av Gauchers sjukdom kan det således även uppstå höga kostnader. Antalet patienter med Gauchers sjukdom är tämligen begränsat och förväntas inte öka, vilket gör att osäkerheten kring den totala behandlingsekostnaden är liten. Vid en prissänkning på 66-67 procent beräknas totalkostnaden för behandling av samtliga patienter maximalt bli cirka 50-60 miljoner kronor, vilket TLV bedömer inte leder till undanträngning av annan mer angelägen vård. Baserat på försäljningsdata förefaller användningen per patient vara lägre än den som antas i de hälsoekonomiska analyserna. Det kan ha flera förklaringar, exempelvis lägre doser, lägre vikt hos patienterna, eller lägre följsamhet till behandling. Totalkostnaden för behandling skulle därför sannolikt vara lägre än 50-60 miljoner kronor per år.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen bedömer TLV att priserna för Cerezyme och Vpriv bör sänkas med 67 respektive 66 procent så att kostnaden per vunnet QALY blir cirka två miljoner kronor. Om företagen inte själva lämnar in prissänkingsansökningar i nivå med detta kommer TLV med stöd av 13 § förmånslagen besluta om angivna prissänkningar.

Vid prissänkningar till angivna nivåer bedömer TLV att kostnaden för användningen av Cerezyme och Vpriv är rimlig utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter och att läkemedlen därmed uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få kvarstå inom läkemedelsförmånerna.

9 Referenser

- [1] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket;. Beslut om subvention Vpriv dnr 329/2015 [Online].
- [2] Socialstyrelsen, "Gauchers sjukdom," ed, 2012.
- [3] N. J. Weinreb, D. S. Barbouth, and R. E. Lee, "Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy," *Blood Cells Mol Dis*, Oct 24 2016.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] *Produktresumé Cerezyme*.
- [8] *Produktresumé Vpriv*.
- [9] P. Carlsson; Hoffman, M.; Levin, L-Å.; Sandman, L.; Wiss, J. , "Prioritering av läkemedel för behandling av patienter med sällsynta sjukdomar. Bilaga 7 till utredningen Läkemedel för djur, maskinell dos och sällsynta tillstånd (SOU 2014:87)," 2014.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § 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.

13 § En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan eller av ett landsting. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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.

Bilaga 2 Medicinsk och hälsoekonomisk bedömning - Cerezyme

1. Klinisk effekt och säkerhet

För att utvärdera effekten av behandling med ERT används ett antal kliniska effektmått som bygger på riktvärden från Pastores [1]. Det finns inga fastställda behandlingsmål i Sverige utan dessa sätts upp av den behandlande läkaren och beror på vilken symptombild patienten har och hur långt sjukdomen progredierat. Behandlingen syftar generellt till att behålla eller minska lever- och mjältyvolymen, att blodvärdena ska vara normala (hemoglobinkoncentration och trombocyttnivå) samt att skelettsjukligheten minskar (bensmärta, bentäthet).

1.1. Klinisk effekt Cerezyme

Sanofi Genzyme redovisar läkemedlets kliniska effekt genom ett urval kliniska studier och hänvisning till registerstudier (ICGG Gaucherregister⁶).

Tabell A2: 1 Kliniska studier Cerezyme

Studie	Studiedesign	Studiesyfte	Jämförelse	Antal patienter	Patientgrupp
Barton NW et al 1991[2]	Öppen (9-12 mån)	Studera effekten av Ceredase	Icke jämförande	12 st	Typ 1 (vuxna)
Grabowski GA et al 1995[3]	Randomiserad, dubbelblind (9 mån)	Bioekvivalensstudie	Ceredase vs Cerezyme	30 st totalt (15 Ceredase + 15 Cerezyme)	Typ 1 (barn och vuxna)
Wenstrup RJ et al 2007[4]	Retrospektiv (96 mån)	Studera effekten av Cerezyme med avseende på BMD ⁷	Jämförelse med ingen behandling	502 st totalt (342 Cerezyme + 160 ingen behandling)	Typ 1 (vuxna)
Charrow J et al 2008[5]	Retrospektiv (36 mån)	Studera effekten av ERT vid benkris ⁸ och bensmärta	Jämförelse med ingen behandling	463 st totalt (219 med uppgift om benkris och 244 med uppgift om bensmärta)	Typ 1 (vuxna)
Sims KB et al 2008[6]	Öppen studie (48 mån)	Studera effekten av Cerezyme med avseende på skelettsjuklighet	Icke jämförande	33 st	Typ 1 (vuxna)
Andersson H et al 2008[7]	Retrospektiv (96 mån)	Studera effekten av ERT på barn	Icke jämförande	884 st totalt (686 Cerezyme + 198 Ceredase)	Typ 1 (barn)

Studie Barton

I denna studie utvärderades effekten av Ceredase (alglukeras), Genzymes föregångare till Cerezyme. Alglukeras är glukosylceramidas som utvunnits ur human placenta (moderkaka). Det var det första enzympreparatet som användes för behandling av Gauchers sjukdom och syftet med studien var att utvärdera dess effekt. Tolv patienter med Gauchers sjukdom typ 1

⁶ ICGG: International Collaborative Gaucher Group. Observationsdatabas för patienter med Gauchers sjukdom. Registret sponsras av Genzyme Corporation.

⁷ BMD (Bone Mineral Density): bentäthetsmätning som ger ett indirekt mått på hur mycket Gaucherceller infiltrerat benmärgen och därmed också ett indirekt mått på skelettsjukligheten (benskörhet och frakturrisik).

⁸ Benkris: intensiv smärta i skelettet orsakad av strypt blodtillförsel. Smärtan kan vara i upp till tio dagar och patienten får samtidigt ofta hög feber.

ingick i studien och de fick en dos på 60 enheter Ceredase per kilogram kroppsvikt administrerat genom intravenös infusion varannan vecka i 9 till 12 månader. Alla tolv patienter fick en signifikant ökad hemoglobinkoncentration samt minskad mjältvolym. Trombocytantalet ökade hos sju patienter och levervolymen minskade hos fem patienter. Ingen av patienterna utvecklade antikroppar mot alglukeras, biverkningarna var få och generellt sett tolererade patienterna behandlingen väl.

Studie Grabowski

Syftet med denna studie var att utvärdera om den kliniska effekten var likvärdig för alglukeras (human utvunnet) och imiglukeras (rekombinant producerat). 15 patienter randomiserades till behandling under nio månader med alglukeras (fyra barn och elva vuxna) och 15 till behandling med imiglukeras (tre barn och tolv vuxna). De barn som ingick i studien var mellan 12 och 17 år. Dosen i båda grupperna var 60 enheter/kg kroppsvikt varannan vecka. Resultaten visade att det inte fanns några signifikanta skillnader i respons hos patienterna i de olika grupperna för effektmåten hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym. Utvecklingen av antikroppar var större i alglukerasgruppen (40 %) än i imiglukerasgruppen (20 %). Inga allvarliga immunologiska biverkningar inträffade dock i någon av grupperna. Slutsatserna var att de båda substanserna terapeutiskt var mycket likvärdiga men att Cerezyme har fördelen att det är inte finns någon risk för potentiell patogenkontamination.

Studie Wenstrup

Studie Wenstrup var en retrospektiv studie som utvärderade behandling med Cerezyme jämfört med behandling utan ERT med avseende på skelettsjukligheten. Observationsperioden var åtta år och de studerade patienterna ingick i det internationella gaucherregistret (ICGG-registret) med diagnos Gauchers sjukdom typ 1. Totalt omfattade studien 502 vuxna patienter varav 342 behandlades med Cerezyme i doser om 15, 30 eller 60 enheter/kg kroppsvikt varannan vecka medan övriga 160 patienter inte hade någon ERT behandling. Resultatet visade att BMD förbättrades signifikant för de patienterna som fick Cerezyme medan det var oförändrat för gruppen som inte hade ERT behandling. Efter åtta års behandling med Cerezyme var medelvärdet av BMD nästan i nivå med medelvärdet för en frisk referenspopulation. Ökningen av BMD var dosberoende och störst ökning sågs för de patienter som fick 60 enheter/kg kroppsvikt. Effekten av behandling med Cerezyme var långsammare för skelettrelaterade besvär jämfört med inverkan på minskad mjält- och levervolym.

Studie Charrow

I studie analyserades effekten av behandling med ERT med avseende på skelettsmärta (benkris och bensmärta) vid Gauchers sjukdom typ 1. Patientdata togs från ICGG-registret. De patienter som inkluderades i studien hade data registrerad ett år före påbörjad behandling med enzymsättningsterapi för antingen benkris (219 patienter) eller bensmärta (244 patienter). Patienterna fick behandling med antingen Cerezyme eller Ceredase. Av de 219 patienter som hade uppgift registrerad om benkris hade 38 patienter (17 %) haft en benkris före start av behandling. Efter ett, två respektive tre års behandling hade frekvensen av benkris hos patienterna minskat till 5 %, <1 % respektive 3 %. I gruppen där det fanns uppgift om bensmärta hade 120 av 244 patienter (49 %) haft bensmärta före start av behandling. Frekvensen hade efter ett, två respektive tre års behandling minskat till 30 %, 29 % respektive 30 %.

Studie Sims

En öppen, ickejämförande studie som inkluderade 33 patienter som tidigare inte behandlats med Cerezyme (imiglukeras). Syftet var att utvärdera effekten av långtidsbehandling med Cerezyme hos Gaucherpatienter typ 1 med skelettsjuklighet i form av osteopeni (låg bentäthet), benkris och bensmärta. Patienterna fick imiglukeras i dosen 60 enheter/kg kroppsvikt varannan vecka och studien pågick i 48 månader. 23 patienter fullföljde studien och för dessa skedde förbättringar för alla uppmätta parametrar: bensmärta reducerades (39 % rapporte-

rade bensmärta efter 48 månader jämfört med 73 % vid studiestart), likaså reducerades förekomsten av benkriser, och bentäthetsmätningar (BMD) visade att bentätheten ökade under behandlingens gång. Tio patienter avbröt studien och anledningarna var följande: biverkningar (1), förhinder att ta sig till sjukhus (1), önskade själv att avsluta (3), sponsor drog sig ur (3), lungcancer (1) och annat förhinder (1).

Studie Andersson

Studie utvärderade effekten av enzymersättningsbehandling på barn. Den omfattade 884 patienter med Gauchers sjukdom typ 1 i åldrarna 0-18 år (varav mer än hälften var yngre än 6 år vid diagnostillfället) och följde barnen under åtta års behandling med enzymersättning. Inklusionskriterierna var att barnen var registrerade i ICGG registret under åren 1991 – 2006, att de fick behandling med antingen Cerezyme (77,6 % av patienterna, dvs 686 barn) eller Ceredase (22,4 % av patienterna, dvs 198 barn) och att deras mjälte var intakt. Genomsnittsdosen var 78.8 enheter/kg kroppsvikt var fjärde vecka (motsvarar 39.4 enheter/kg varannan vecka). De studerade effektmåtten var längd på patienterna (Z-score⁹), hemoglobinkoncentration, trombocytantal, lever- och mjältvolym, bendensitet (BMD) och incidens av benkris. Efter åtta års behandling med ERT hade de flesta kliniska parametrarna värden i nivå med jämförbara referenspopulationer. Vid studiestart (baseline) var Z-score för medianlängden -1.4 och det förbättrades till -0.3 efter åtta års behandling. Hemoglobinnivåerna förbättrades signifikant under det första behandlingsåret och fortsatte göra det under hela observationstiden. Ingen patient definierades med tillståndet anemi vid studieslut, vilket över hälften hade vid baseline. Medianvärdet för antal trombocyter förbättrades från $98 \times 10^9/L$ till $171 \times 10^9/L$ (normalvärde enligt Pastores är $\geq 150 \times 10^9/L$). Levervolymen reducerades från ett medianvärde på två gånger normal storlek till 1.1 gånger normal storlek efter de åtta årens behandling, där cirka hälften av effekten uppnåddes redan efter ett år. Mjältvolymen reducerades från ett medianvärde på 23 gånger normal storlek till 4.8 gånger normal storlek (vilket är inom de terapeutiska målen på en mjältvolym om cirka 2-8 gånger normal storlek²²). Bendensitetsmätningar utfördes i upp till tolv år och de förbättrades kontinuerligt under behandlingens gång. Efter 6.6 års behandling var medianvärdet för BMD Z-score i nivå med värdet för referenspopulationen. Vid baseline var median BMD Z-score -0.35 och efter tolv års behandling var värdet + 0.29. Data gällande förekomsten av benkriser fanns för 532 av patienterna (60 %). Av dessa hade 440 (83 %) inte haft någon incidens av benkris före enzymersättningsterapi medan 92 patienter (17 %) hade haft minst en benkris. Under den åtta års långa observationstiden rapporterade 11 patienter av de 440 patienter utan tidigare erfarenhet av benkris (2,5 %) en benkris. Av de 92 patienter som hade haft benkris tidigare rapporterade 15 patienter (16,3 %) en upprepad benkris. Samtliga incidenter inträffade under de två första behandlingsåren. Därefter fick ingen av de 92 patienterna någon ytterligare benkris.

Sammanfattning kliniska studier

I de av företaget presenterade studierna framgår att behandling med enzymersättningspreparat förbättrar effektmåtten hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym i hög utsträckning för patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och att effekten syns redan efter en kort tids behandling. ERT påverkar också skelettsjukligheten hos patienterna som vid behandling får ökad bentäthet samt minskad bensmärta och färre benkriser, men dessa effekter tar längre tid att uppnå. Långtidsstudier har visat att effekterna kvarstår under hela behandlingstiden och oftast förbättras värdena på de uppmätta effektparametrarna kontinuerligt. Studier har utförts både på barn och vuxna.

Hur snabbt patienterna svarar på behandlingen är dosberoende. Evidens finns för att stödja en initial dos på 60 enheter/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

⁹ Z-score: ett sätt att uttrycka hur stor avvikelser är från en referenspopulation, uttryckt i standardavvikelse. WHO använder ett cut-off värde på <-2 Z-score för att definiera en individ som "kort för sin ålder".

Effekten av Ceredase (alglukeras) som är utvunnet från human placenta, och Cerezyme (imiglukeras) som är rekombinant framställt, har visats vara likvärdig.

De studier som är utförda på patienter från ICGG-registret har en viss begränsning då data inte med säkerhet är representativt för populationen av Gaucherpatienter. ICGG-registret är frivilligt och bygger på att behandlande läkare registrerar uppgifter om patienterna.

De studier som företaget redogör för är samtliga utförda på patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (se tabell ovan).

Enligt produktresumén har inga kontrollerade kliniska studier utförts vad gäller effekten av Cerezyme på neurologiska sjukdomsmanifestationer. Därför kan man inte dra några slutsatser om effekten av enzymsättningsbehandling på de neurologiska sjukdomsmanifestationerna. Företaget nämner dock en artikel av Erikson 2006 [8] som redovisar 10 års uppföljningsdata för åtta patienter med Gauchers sjukdom typ 3. Det framgår att Cerezyme förbättrar livskvaliteten för patienterna. I studien undersöktes även effekten på de neurologiska symptomen. Slutsatsen var att behandling med Cerezyme hämmar den neurologiska försämringen hos patienter som har en mildare form av typ 3, men att behandlingen inte kan stoppa progressionen helt.

Säkerhet och biverkningar

I de ovan presenterade studierna är frekvensen rapporterade biverkningar låg. Det framgår också i en av företaget nämnd retrospektiv studie, Starzyk et al [9], att biverkningarna generellt sett är sällsynta och av lindriga slag. I studien insamlades säkerhetsdata från över 4 500 patienter som behandlats med Cerezyme mellan åren 1997 och 2004. De vanligaste rapporterade biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner (såsom feber, frossa och obehagskänsla i bröstet), hudreaktioner (klåda, utslag och nässelutslag) och besvär i andningsvägarna (andnöd, hosta och halsirritation). Biverkningsfrekvensen var för samtliga kategorier lägre än 1 % hos patienterna. Även i produktresumén framgår att biverkningar är ovanliga.

En viss andel patienter utvecklar antikroppar mot de aktiva substanserna där andelen är lägre för imiglukeras (20 % enligt studie Grabowski)[3] jämfört med alglukeras (40 % enligt studie Grabowski) [3]. I produktresumén uppges att cirka 15 % av patienter som behandlas med imiglukeras bildar IgG-antikroppar. Patienterna utvecklar ofta antikropparna i början av behandlingen, vanligtvis inom de första 6 månaderna, och det är mindre vanligt att de gör det efter 12 månaders behandling.

Inga studier finns gjorda på gravida kvinnor som behandlats med Cerezyme, men enligt produktresumén finns det en viss erfarenhet som visar att användningen av Cerezyme dock är till fördel för dessa patienter.

Dosering

Enligt produktresumén är den rekommenderade doseringen av Cerezyme initialt 60 enheter (E)/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Beroende på hur den individuella patienten svarar avseende relevanta kliniska effektmått ska dosen justeras, och det framgår att doser ner till 15 E/kg varannan vecka kan räcka. Förutom att hänsyn ska tas till patientens sjukdomstillstånd och de terapeutiska målen, ska man även väga in patientens framtida risk för progression och uppkomst av nya kliniska manifestationer vid dosval och dosjustering. Företaget har presenterat data från ICGG-registret över svenska patienter och den genomsnittliga dosen är 31,8 E/kg kroppsvikt varannan vecka för typ 1-patienter och 48,2 E/kg kroppsvikt varannan vecka för typ 3-patienter.

2. Hälsoekonomi

2.1. Bakgrund

I den omprövning av läkemedel för behandling av Gauchers sjukdom som genomfördes 2011/2012 utvecklade TLV en hälsoekonomisk modell för Cerezyme jämfört med symptomlindrande behandling, baserat på Connock m fl (2006) [10]. Med TLV:s modell beräknades kostnaden per vunnet QALY för Cerezyme till över 10 miljoner kronor. I den nuvarande omprövningen har TLV vidareutvecklat den tidigare modellen. Doseringen av Cerezyme beräknas i den aktuella modellen utifrån patientens åldersspecifika kroppsvikt. I modellen tas också hänsyn till att risken för död förändras med individens ålder. Modellen inkluderar även en risk för splenektomi (borttagning av mjälten) och den medförande ökade risken för förtida död. Överlag har modellen gjorts mer flexibel när det gäller möjligheten att analysera alternativa scenarier och antaganden.

Sanofi Genzyme har utvecklat en egen version av modellen från den tidigare omprövningen. De har bland annat gjort uppdateringar kring antaganden om dosering och mortalitet, och lagt till risk för splenektomi med därtill högre mortalitetsrisk och lägre livskvalitet.

2.2. Klinisk effekt och hälsorelaterad livskvalitet

Patienter med Gauchers sjukdom har varierande symptom och progressionstakt. Eftersom de allra flesta patienter med Gauchers sjukdom idag behandlas med enzymsättningsterapi (ERT) finns det begränsad kunskap om sjukdomsbördan hos obehandlade patienter. Patienter som svarar bra på behandling kan i många fall leva ett liv som i termer av livskvalitet och livslängd i stort sett motsvarar normalpopulationen. I den hälsoekonomiska analysen antas, i likhet med Connock 2006, patienter som behandlas med ERT bli helt fria från symptom och uppnå samma livskvalitet som individer i normalbefolkningen. Osäkerheten i livskvaliteten framför allt hos obehandlade patienter, men även för behandlade gör det svårt att kvantifiera effekten av själva behandlingen.

Generellt kan sägas att obehandlade patienter med Gauchers sjukdom har väsentligt lägre hälsorelaterad livskvalitet än friska. I en systematisk översikt över den kliniska effekten och en kostnadseffektivitetsanalys av enzymsättningsterapi uppskattar Connock m fl (2006) [10] livskvaliteten i tre sjukdomsgrader, mild, måttlig respektive svår sjukdom. Sjukdomsgraderna baseras på Zimran SSI-stadier där SSI-värden upp till 10 utgör mild sjukdom, SSI-värden över 10 upp till 20 utgör måttlig sjukdom och SSI-värden över 20 utgör svår sjukdom. Connock et al beräknar livskvaliteten för varje sjukdomsgrad med hjälp av en multiplikator som appliceras på livskvaliteten för normalpopulationen. Denna multiplikator beräknas dels på ens studie av Clarke m fl (1997) [11] som har skattat livskvalitetseffekter på specifika symptom förknippade med Gauchers sjukdom, dels på data från det internationella gaucherregistret. Skattningarna av livskvalitetsförlusterna för obehandlade patienter baseras på förväntade sjukdomseffekter såsom organförstoring, benkomplikationer och blodsjuklighet. Det resulterar i att den genomsnittliga absoluta livskvaliteten för obehandlade patienter under 25 års ålder beräknas till 0,77 (mild sjukdom), 0,66 (måttlig sjukdom) och 0,54 (svår sjukdom).

Det råder stor osäkerhet kring hur väl de livskvalitetsförluster som antas i den hälsoekonomiska analysen stämmer överens med livskvaliteten för den genomsnittliga individen med Gauchers sjukdom. Det är dock dessa skattningar TLV bedömer vara de bästa tillgängliga och därmed mest rimliga att utgå ifrån.

Connock m fl [10] redovisar endast multiplikatorn för mild sjukdom (0,82). För det övriga har TLV beräknat multiplikatorerna utifrån den data som finns redovisad. TLV använder dessa multiplikatorer och applicerar dem på åldersspecifika livskvalitetsvikter som är framtagna för den svenska normalpopulationen (Burström, 2002) [12]. Sanofi Genzyme

utgår från andra värden på multiplikatorerna (se tabell nedan), vilka också användes i TLV:s tidigare omprövning. Dessa värden för måttlig och svår sjukdomsgrad (dvs 0,66 och 0,54) är dock de absoluta livskvalitetsvärdena och inte multiplikatorer (**Fel! Hittar inte referenskälla.**)

Tabell A2: 2 Multiplikatorer livskvalitet

Sjukdomsgrad	Multiplikator TLV:s analyser	Multiplikator Sanofi Genzymes analyser
Mild sjukdom	0,82	0,82
Måttlig sjukdom	0,70	0,66
Svår sjukdom	0,57	0,54

2.3. Kostnader och resursutnyttjande

2.3.1. Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för Cerezyme varierar stort mellan patienter, eftersom doseringen är individuell. I modellen antas en specifik dosering i enheter per kg kroppsvikt där vikten i sin tur är åldersspecifik. Företaget har presenterat data för svenska patienter från det internationella gaucherregistret och baserat på detta uppskattas underhållsdoseringen per kg kroppsvikt till 31,8 enheter för typ 1-patienter och 48,2 enheter för typ 3-patienter. TLV har ingen exakt uppgift på fördelningen mellan typ 1 och typ 3 för svenska patienter, men Socialstyrelsen uppskattar att 60 procent av patienterna har typ 1 och 40 procent har typ 3. Vid antagande om denna fördelning beräknas den genomsnittliga doseringen vara 38,4 enheter per kg kroppsvikt för hela patientpopulationen.

Kostnaden per enhet är till nuvarande listpris 39,54 kronor för Cerezyme (AUP).

Den genomsnittliga kroppsvikten hos den vuxna befolkningen är cirka 75 kg, vilket innebär en årskostnad på cirka tre miljoner kronor per patient. För barn där den genomsnittliga vikten antas vara 33 kg är behandlingens kostnad drygt 1,3 miljoner kronor per patient och år.

Tabell A2: 3 Behandlingskostnad Cerezyme

	Kroppsvikt (kg)	Pris per enhet (AUP kr)	Årskostnad (kr)
Cerezyme	75	39,54	2 960 244
	67	39,54	2 644 484
	33	39,54	1 302 507

2.3.2. Vårdkostnader och resursutnyttjande

Patienter som inte behandlas med ERT antas ha en ökad risk för benkomplikationer. Vilket vårdbehov och vilka behandlingens kostnader benkomplikationer medför är dock svårt att uppskatta. I den förra omprövningen antogs att patienter som inte behandlas med ERT har en fast kostnad för övrig behandling på cirka 200 000 kronor per år (207 000 kronor i dagens penningvärde). Detta är med stor sannolikhet en överskattning av kostnaden, särskilt med tanke på att benkomplikationer kan antas förvärras över tid snarare än att vara konstanta, och att kostnaderna därför bör vara lägre de första åren. I förhållande till kostnaden för Cerezyme är kostnaden för övrig behandling relativt liten och har därför liten inverkan på resultatet.

Kostnaden för administrering av läkemedlet har inte räknats in i behandlingens kostnad. Relativt läkemedelskostnaden har denna kostnad endast liten inverkan på resultatet.

2.3.3. Indirekta kostnader

TLV:s grundscenario presenteras både med och utan indirekta kostnader. Sanofi Genzyme antar i sina hälsoekonomiska analyser, i likhet med vad som antogs vid den förra omprövningen, att obehandlade patienter inte arbetar över huvud taget, medan patienter som behandlas med ERT arbetar i samma utsträckning som normalpopulationen.

TLV:s bedömning: Eftersom doseringen varierar stort mellan patienter råder det stor osäkerhet kring kostnaderna för behandling. TLV bedömer att den data som företaget har presenterat från det internationella gaucherregistret är den bästa data som finns tillgänglig.

Det råder också stora osäkerheter kring vilken behandling patienter som inte ges ERT skulle få om ERT inte skulle vara ett alternativ. Den antagna kostnaden för behandling av benkomplikationer är schablonmässig och därför behäftad med osäkerhet. Givet den höga behandlingsskostnaden för ERT spelar osäkerheterna i övrig behandling en relativt liten roll i bedömningen av resultatet.

2.4. Resultat

TLV:s uppskattning av kostnaden per QALY för Cerezyme i jämförelse med symptomlindrande behandling till nuvarande priser är cirka 7,1 miljoner kronor. På grund av osäkerheter i dosering finns sannolikt stora variationer i kostnad mellan patienter. Det finns också osäkerheter relaterat till antaganden om sjukdomsbördan för patienter som inte behandlas med ERT. Det medför också en osäkerhet i storleken på effekten.

2.5. Företagets grundscenario

2.5.1. Antaganden i företagets grundscenario

Sanofi Genzyme har presenterat en hälsoekonomisk modell som baseras på den modell som TLV utvecklade vid den tidigare omprövningen av läkemedel för behandling av Gauchers sjukdom. I sitt grundscenario analyserar de patienter med typ 1-sjukdom och gör följande antaganden:

- Alla patienter har den svåraste graden av sjukdom.
- Sjukdomsbördan för obehandlade patienter beräknas med en multiplikator som appliceras på livskvaliteten som motsvaras av en individ i normalbefolkning i åldersspannet 70-75 år. Behandlade patienter har en livskvalitet som motsvarar en individ i åldersspannet 25-35 år.
- Dosering för underhållsbehandling antas vara 31,8 enheter/kg kroppsvikt (enligt registerdata för typ 1-patienter).
- Obehandlade patienter antas ha en ökad risk för splenektomi och därigenom förhöjd mortalitetsrisk och lägre livskvalitet.
- Konstant kostnad för benkomplikationer.
- Obehandlade patienter antas inte arbeta alls.
- Behandlade patienter antas arbeta som normalpopulationen.
- Priset för behandling är 8 procent lägre än rådande listpris.
- Ingen kostnad för administrering av Cerezyme.
- Patienter antas påbörja behandling vid ett års ålder.

- Tidshorisont 70 år.

2.5.2. TLV:s kommentarer till företagets antaganden

Sanofi Genzyme har antagit att alla patienter har den svåraste graden av sjukdomen. TLV bedömer att det antagandet överskattar den livskvalitetsvinst som patienter får vid behandling med ERT. Även om många patienter med typ 1 kan ha den högsta svårighetsgraden, så är det troligt att vissa patienter med typ 1 som behandlas med ERT har en lägre svårighetsgrad (långsammare progrediering och lindrigare symptom). Det är inte heller osannolikt att patienter med den högre svårighetsgraden har en högre dosering än genomsnittet, medan de med en mildare form av sjukdomen har en lägre dosering. Det finns dock inte någon data som stödjer ett sådant antagande.

Livskvaliteten, både för de patienter som behandlas med ERT och de som endast ges symptomlindrande behandling antas i företagets analys vara konstant över tid. Det vore mer rimligt att anta att livskvaliteten generellt sjunker med ålder. Eftersom Gauchers sjukdom progredierande är det också sannolikt att livskvaliteten är högre i början av sjukdomen för att sedan sjunka i takt med sjukdomsprogressionen. En konstant livskvalitet överskattar behandlingseffekten av ERT.

TLV anser att företaget har misstolkat uppskattningen av de absoluta livskvalitetsvikterna och använt dessa som multiplikatorer. Detta innebär att företaget överskattar sjukdomsbördan för obehandlade patienter och därmed att behandlingseffekten överskattas.

Förutom att livskvaliteten för obehandlade patienter räknas ned med en multiplikator antar företaget att obehandlade har en ytterligare sänkning av livskvaliteten på 0,08 enheter. Detta antar TLV grundar sig i den justeringen som TLV gjorde i ett "worst case scenario" i den tidigare omprövningen för att beräkna en *maximal* nytta mellan behandlade och obehandlade patienter. Denna beräkning innebär i praktiken att obehandlade patienter, om de vore friska, som bäst skulle uppnå en livskvalitet motsvarande en 73-åring (0,78) medan behandlade patienter skulle uppnå en livskvalitet som motsvarar en individ ur normalpopulationen i åldern 25-35 år (0,86).

Sanofi Genzyme har i sin analys adderat en risk för splenektomi vilket också leder till en högre mortalitet och lägre livskvalitet. I modellen antas alla patienter som inte behandlas med enzymersättningsterapi att vara splenektomerade inom 37 år. Det är sannolikt att patienter som inte behandlas med ERT har en högre sannolikhet för splenektomi och att det i sin tur leder till högre mortalitet. I Connock et al har organförstoring räknats med som en livskvalitetssänkande faktor i de nyttovärden som har beräknats. Det är lite oklart huruvida detta redan har räknats en gång eller om det är rimligt att lägga till en ytterligare nyttoförlust.

Benkomplikationer antas i företagets modell uppstå omedelbart vid behandlingsstart och kostnader och livskvalitetsförluster är sedan konstanta över tid så länge patienten lever. Vid behandling med ERT antas alla symptom, livskvalitetsförluster och mortalitetsrisker försvinna. Det torde vara mer sannolikt att anta att dessa komplikationer växer fram gradvis. Detta kan vara svårt att modellera, men det innebär också en stor osäkerhet i analysen. Dessa antaganden överskattar framför allt livskvalitetsförlusterna för obehandlade patienter och därmed också värdet av den behandlingseffekt som ERT-behandling ger.

Enligt den data från Gaucherregistret Sanofi Genzyme bifogat är den genomsnittliga startåldern för behandling 15 år för patienter med typ 1-sjukdom och 23 år för patienter med typ 3-sjukdom. I modellen antar företaget att behandling startas vid 1 års ålder. En tidigare behandlingsstart i modellen ger att man till en lägre kostnad under ett antal år då patienten väger mindre får samma livskvalitetsvinst som till den högre kostnaden vid vuxen ålder. Det är därför mer rimligt att i modellen utgå från den ålder då patienter påbörjar behandling.

Vidare antas patienter som inte behandlas med ERT inte kunna arbeta över huvud taget, medan patienter behandlade med ERT kan arbeta i samma utsträckning som fullt friska. Detta är ett antagande som med stor sannolikhet överskattar effekten av behandling.

2.5.3. Resultat i företagets grundscenario

I sitt grundscenario utgår företaget från behandling av patienter med typ 1-sjukdom. Enligt detta scenario är kostnaden per vunnet QALY strax under 2,9 miljoner kronor om indirekta kostnader räknas in. Utan indirekta kostnader är kostnaden per vunnet QALY drygt 3,3 miljoner kronor. Företaget har inte redovisat någon analys för typ 3-patienter, men uppger att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 2 miljoner kronor inklusive indirekta kostnader.

Tabell A2: 4 Resultat i företagets grundscenario (typ 1)

	Cerezyme	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	48 879 631 kr	0	48 879 63 kr
Övriga direkta kostnader	0	6 202 115 kr	- 6 202 115 kr
Indirekta kostnader	0	5 522 503 kr	- 5 522 503 kr
Kostnader, totalt med indirekta kostnader	43 357 128 kr	6 202 115 kr	37 155 012 kr
Kostnader, totalt utan indirekta kostnader	48 879 631 kr	6 202 115 kr	42 677 516 kr
Levnadsår (LY)			
QALYs	24,10	11,21	12,90
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader		3 309 126 kr	
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader		2 880 923 kr	

2.5.4. Företagets känslighetsanalyser

Företagen har också presenterat envägs känslighetsanalyser där värden för ingående variabler har ändrats ett i taget. Känslighetsanalyserna presenteras inklusive indirekta kostnader. Om endast kostnaderna diskonteras blir kostnaden per vunnet QALY cirka 1,3 miljoner kronor. Övriga känslighetsanalyser visar kostnader från cirka 2,5 miljoner kronor till över 3,5 miljoner kronor per vunnet QALY.

Tabell A2: 5 Företagets känslighetsanalyser (inkl indirekta kostnader)

Antaganden	Kostnad per vunnet QALY
Grundscenariot inklusive indirekta kostnader	2 880 923 kr
Medelsvår sjukdom	3 570 257 kr
Diskontering 0 % effekt; 3 % kostnader	1 267 261 kr
Ingen diskontering	3 573 984 kr
Diskontering 5 % kostnader och effekt	2 457 346 kr
Indirekta kostnader ej inräknade	3 309 126 kr
10 % lägre dosering Cerezyme	2 501 920 kr
10 % högre dosering Cerezyme	3 259 925 kr
15 % högre kostnad för benkomplikationer	2 808 788 kr
15 % lägre kostnad för benkomplikationer	2 953 058 kr

2.6. TLV:s grundscenariot

TLV har för sin analys vidareutvecklat den modell som användes vid omprövningen 2012. TLV bedömer att det inte vore rimligt att särskilja subventionen för patienter med typ 1- eller typ 3-sjukdom. I grundscenariot antar TLV därför att 60 procent av patienterna har typ 1-sjukdom och 40 procent har typ 3-sjukdom enligt Socialstyrelsens uppskattning.

2.6.1. Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot

I grundscenariot har TLV utgått från de antaganden som gjordes vid den förra omprövningen och information som har framkommit under den nuvarande. Analysen bygger på följande antaganden.

- 60 procent av patienterna har typ 1 och 40 procent har typ 3. Alla med typ 3 har den svåraste graden av sjukdomen. Bland typ 1-patienter har hälften den svåraste graden och hälften medelsvår sjukdom.
- Sjukdomsbördan beräknas med en multiplikator som appliceras på åldersspecifika livskvalitetsvikter i den svenska normalpopulationen.
- Dosering för underhållsbehandling antas vara 38,4 enheter/kg kroppsvikt (viktat genomsnitt av dosering för typ 1 och typ 3 enligt registerdata).
- Patienter antas påbörja behandling vid 15 års ålder (enligt registerdata för typ 1).
- Obehandlade patienter antas ha en förhöjd risk för splenektomi och därigenom förhöjd mortalitetsrisk och lägre livskvalitet.
- Konstant kostnad för benkomplikationer.
- Ingen kostnad för administrering av Cerezyme.
- Livstids tidshorisont.
- Indirekta kostnader redovisas separat.

2.6.2. Kommentarer till antaganden i TLV:s grundscenariot

TLV bedömer att företagets antagande om att alla typ 1-patienter har den svåraste graden av sjukdomen från behandlingsstart till död innebär en stor överskattning av sjukdomsbördan för obehandlade patienter. Detta gäller särskilt patienter med typ 1-sjukdom. TLV bedömer att det är rimligt att anta att obehandlade typ 3-patienter har en lägre livskvalitet än obehandlade typ 1-patienter. TLV antar i sitt grundscenariot att hälften av typ 1-patienterna har medelsvår sjukdom och hälften svår sjukdom.

För att beräkna sjukdomsördan för obehandlade patienter har de beräkningar av livskvaliteten i olika sjukdomsstadier som skattats av Connock et al justerats för olika åldrar genom att applicera en multiplikator på åldersspecifika livskvalitetsvikter.

Startåldern för behandling är individuell och beror på symptom under utvecklingen av sjukdomen och tidpunkt för diagnos. Det är därför svårt att uppskatta när patienter börjar behandlas. Den bästa information som TLV bedömer finns tillgänglig är den data som företaget har redovisat på svenska patienter från det internationella Gaucherregistret. Enligt denna data är den genomsnittliga åldern för behandlingsstart för typ 1-patienter 15 år.

2.6.3. Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario beräknas kostnaden per vunnet QALY till 7,1 miljoner kronor utan indirekta kostnader och cirka 6,6 miljoner kronor om indirekta kostnader räknas in.

Tabell A2: 6 Resultat i TLV:s grundscenario

	Cerezyme	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	84 894 214 kr	0 kr	84 894 214 kr
Övriga direkta kostnader	0 kr	5 548 095 kr	-5 548 095 kr
Indirekta kostnader	0 kr	7 730 187 kr	-7 730 187 kr
Kostnader, totalt med indirekta kostnader	84 894 214 kr	13 278 282 kr	71 615 932 kr
Kostnader, totalt utan indirekta kostnader	84 894 214 kr	5 548 095 kr	79 346 119 kr
Levnadsår (LY)			
QALYs	24,38	13,16	11,22
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader		7 072 293 kr	
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader		6 383 285 kr	

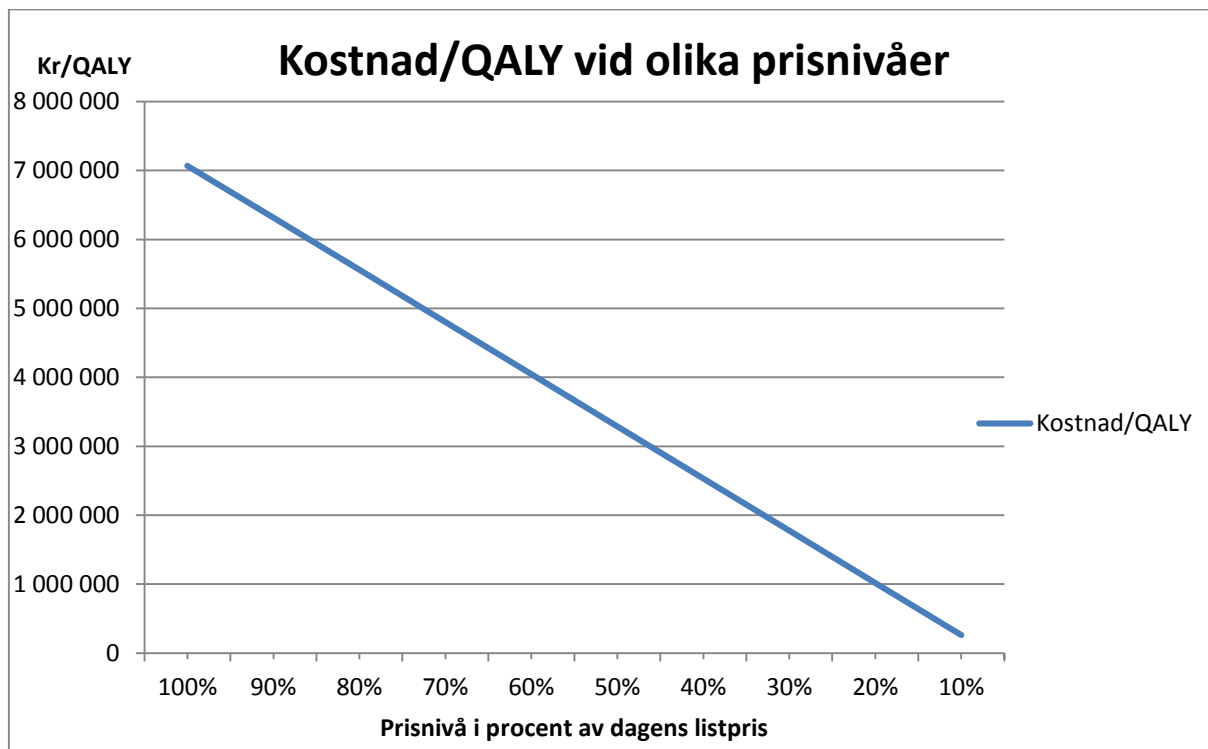
2.6.4. TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är stor. Därför har TLV även gjort känslighetsanalyser och alternativa scenarier för att testa dels hur resultaten påverkas av justeringar i de antaganden som har gjorts, dels hur resultaten skulle förändras vid alternativa egenskaper hos patientpopulationen. Med de känslighetsanalyser och scenarier TLV har gjort hamnar kostnaden per vunnet QALY på mellan 6 och 9 miljoner kronor om indirekta kostnader inte räknas in.

Tabell A2: 7 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnad/QALY (exkl indirekta kostnader)	Kostnad/QALY (inkl indirekta kostnader)
Grundscenario		79 346 119 kr	11,22	7 072 293 kr	6 383 285 kr
Dosering	10 % högre	87 747 109 kr	11,22	7 821 092 kr	7 132 083 kr
	10 % lägre	70 945 129 kr	11,22	6 323 495 kr	5 634 486 kr
Läkemedelspris	10 % högre	87 747 109 kr	11,22	7 821 092 kr	7 132 083 kr
	10 % lägre	70 945 129 kr	11,22	6 323 495 kr	5 634 486 kr
Livskvalitet splenektomi	Ingen ytterligare nyttoförlust	79 346 119 kr	10,62	7 474 005 kr	6 745 860 kr
Kostnad symptomlindrande behandling	20 % lägre	80 455 738 kr	11,22	7 171 196 kr	6 482 188 kr
Ålder vid behandlingsstart	1 år	61 064 873 kr	11,87	5 144 076 kr	4 731 404 kr
	18 år	79 708 873 kr	11,02	7 231 524 kr	6 457 735 kr
Sjukdomens svårighetsgrad	Alla patienter måttligt svår sjukdom	79 346 119 kr	9,22	8 607 156 kr	7 768 616 kr
	Alla patienter svår sjukdom	79 346 119 kr	12,08	6 566 090 kr	5 926 398 kr
Alla patienter har typ 1	Dosering 31,8 E/kg Hälften måttlig sjukdom hälften svår sjukdom	64 754 926 kr	10,66	6 075 648 kr	5 350 361 kr
Alla patienter har typ 3	Dosering 48,2 E/kg Alla svår sjukdom	101 011 830 kr	12,08	8 358 982 kr	7 712 584 kr

2.6.5. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Figur A2: 1 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

2.6.6. Osäkerhet i resultaten

Kostnaden per vunnet QALY är hög. Det råder stora osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget. De faktorer där det råder störst osäkerhet kring och som dessutom har stor betydelse för resultatet rör framför allt doseringen och behandlingens effekt. Antaganden om livskvalitetsförluster för obehandlade patienter och effekten av enzymsättning är sannolikt överskattade.

2.7. Företagets kommentarer på den hälsoekonomiska analysen

Företaget har i ett tidigare skede getts möjlighet att specifikt kommentera de hälsoekonomiska analyserna. Sanofi Genzyme menar att antal patienter inte är jämnt fördelad mellan typ 1 och typ 3, utan att 60 procent av patienterna enligt Socialstyrelsen har typ 1-sjukdom. Detta påverkar dels antagandet om behandlingsvinst och läkemedelskostnaden.

Företaget menar också att patienter med Gauchers sjukdom lever kortare än normalbefolkningen och att analysens tidshorisont därför bör vara 70 år snarare än livstid.

I sitt hälsoekonomiska underlag har Sanofi Genzyme föreslagit en listprissänkning på cirka 8 procent och menar att analysen bör utgå från detta lägre pris. Med dessa justeringar menar företaget att kostnaden per vunnet QALY uppgår till 6,4 miljoner kronor inklusive indirekta kostnader och 5,7 miljoner kronor exklusive indirekta kostnader.

2.7.1. TLV:s svar på företagets kommentarer

TLV har utifrån Sanofi Genzymes kommentar justerat fördelningen av patienter så att 60 procent har typ 1 och 40 procent typ 3. Detta innebär att livskvalitetsvinster och läkemedelskostnader uppdaterats.

TLV menar att en förkortad livslängd bör justeras i antaganden om överlevnad i modellen. Att kompensera för detta genom att förkorta tidshorisonten leder till en underskattning av behandlingskostnaderna och kostnaden per vunnet QALY. Att justera ner överlevnaden för den behandlade populationen leder snarast till att kostnaden per vunnet QALY skulle bli högre.

2.8. TLV:s bedömning

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY på 7,1 miljoner kronor innebär att kostnaden för behandling med Cerezyme inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Med nuvarande listpris bedömer TLV att de kriterier som finns uppställda i 15 § förmänslagen inte är uppfyllda.

TLV bedömer att mot bakgrund av de förutsättningar som råder vad gäller Gauchers sjukdom och enzymsättningsterapi är det rimligt att acceptera en högre betalningsvilja mätt i kostnad per QALY än vad som i normalfallet accepteras. Även om en högre betalningsvilja kan tillämpas för att tillgodose förutsättningar för tillgång till behandling av svåra och sällsynta tillstånd, så kan kostnaden för behandling dock inte tillåtas vara hur hög som helst. I det här ärendet, givet sjukdomen särart och läkemedlets effekt bedömer TLV att en kostnad upp till 2 miljoner kronor per vunnet QALY bedöms vara rimlig.

2.9. TLV föreslår prissänkning

För att uppnå en kostnad per QALY på under 2 miljoner kronor krävs en betydande sänkning av listpriset. Enligt TLV:s beräkning utifrån den hälsoekonomiska analys där Cerezyme har jämförts med symptomlindrande behandling krävs en sänkning av listpriset på 67 procent. Det nya föreslagna priset ger en kostnad på 5 200 kronor (AUP) per förpackning med 400 IE och 2 623,13 (AUP) per förpackning med 200 IE.

Tabell A2: 8 Föreslaget pris

Produkt	Storlek	Nuvarande pris (AIP)	Nuvarande pris (AUP)	Föreslaget Pris (AIP)	Föreslaget pris (AUP)
Cerezyme	400 IE	15 457,86	15 813,27	5 052,70	5 200,00
Cerezyme	200 IE	7 728,93	7 929,76	2 526,35	2 623,13

Den föreslagna prissänkningen leder till en betydligt lägre behandlingskostnad. För en vuxen patient som väger 75 kg, doseras enligt det genomsnitt som presenterats i registerdata (38,4 E/kg varannan vecka) och som har full följsamhet till behandlingen, beräknar TLV läkemedelskostnaden till strax under en miljon kronor per år. För barn, där den genomsnittliga vikten antas vara 33 kg, blir behandlingskostnaden drygt 400 000 kronor per patient och år.

Tabell A2: 9 Behandlingskostnad Cerezyme med nytt föreslaget pris

	Kroppsvikt (kg)	Pris per enhet (AUP kr)	Årskostnad (kr)
Cerezyme	75	13,00	973 440
	67	13,00	869 606
	33	13,00	428 313

2.10. Företagets uppgifter om subvention och 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 bitt 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.

COUNTRY	PACK DESCRIPTION	PRICE (AIP)	CURRENCY	REIMBURSEMENT
AUSTRIA	400 IU	1 651,03	EUR	Yes
BELGIUM	400 IU	1 283,72	EUR	Yes
DENMARK	400 IU	14 472,00	DKK	Yes
FINLAND	400 IU	1 528,95	EUR	Yes
FRANCE	400 IU	1 409,54	EUR	Yes
GERMANY	400 IU	1 950,68	EUR	Yes
NETHERLANDS	400 IU	1 559,03	EUR	100% through out-patient reimbursement system (GVS)
NORWAY	400 IU	13 382,18	NOK	Individual reimbursement - granted one year at a time. Hospitals/In-patient treatment paid by hospital. Out-patient paid by national health plan.
UNITED KINGDOM	400 IU	1 071,29	GBP	Yes

3. Referenser

- [1] G. M. Pastores, N. J. Weinreb, H. Aerts, G. Andria, T. M. Cox, M. Giralt, *et al.*, "Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease," *Semin Hematol*, vol. 41, pp. 4-14, Oct 2004.
- [2] N. W. Barton, R. O. Brady, J. M. Dambrosia, A. M. Di Bisceglie, S. H. Doppelt, S. C. Hill, *et al.*, "Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease," *N Engl J Med*, vol. 324, pp. 1464-70, May 23 1991.
- [3] G. A. Grabowski, N. W. Barton, G. Pastores, J. M. Dambrosia, T. K. Banerjee, M. A. McKee, *et al.*, "Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources," *Ann Intern Med*, vol. 122, pp. 33-9, Jan 1 1995.
- [4] R. J. Wenstrup, K. A. Kacena, P. Kaplan, G. M. Pastores, A. Prakash-Cheng, A. Zimran, *et al.*, "Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease," *J Bone Miner Res*, vol. 22, pp. 119-26, Jan 2007.
- [5] J. Charrow, B. Dulisse, G. A. Grabowski, and N. J. Weinreb, "The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease," *Clin Genet*, vol. 71, pp. 205-11, Mar 2007.
- [6] K. B. Sims, G. M. Pastores, N. J. Weinreb, J. Barranger, B. E. Rosenbloom, S. Packman, *et al.*, "Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study," *Clin Genet*, vol. 73, pp. 430-40, May 2008.
- [7] H. Andersson, P. Kaplan, K. Kacena, and J. Yee, "Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1," *Pediatrics*, vol. 122, pp. 1182-90, Dec 2008.
- [8] A. Erikson, H. Forsberg, M. Nilsson, M. Astrom, and J. E. Mansson, "Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease," *Acta Paediatr*, vol. 95, pp. 312-7, Mar 2006.
- [9] K. Starzyk, S. Richards, J. Yee, S. E. Smith, and W. Kingma, "The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease," *Mol Genet Metab*, vol. 90, pp. 157-63, Feb 2007.
- [10] M. Connock, A. Burls, E. Frew, A. Fry-Smith, A. Juarez-Garcia, C. McCabe, *et al.*, "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. iii-iv, ix-136, Jul 2006.
- [11] A. E. Clarke, M. K. Goldstein, D. Michelson, A. M. Garber, and L. A. Lenert, "The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease," *Qual Life Res*, vol. 6, pp. 169-84, Mar 1997.
- [12] K. Burström, *Hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ-5D - Beskrivning av instrumentet samt resultat från en befolkningsundersökning i Stockholms län: Stockholms läns landsting, Samhällsmedicin, 2002.*

Bilaga 3 Medicinsk och hälsoekonomisk bedömning - Vpriv

1. Klinisk effekt och säkerhet

För att utvärdera effekten av behandling med ERT används ett antal kliniska effektmått som bygger på riktvärden från Pastores [1]. Det finns inga fastställda behandlingsmål i Sverige utan dessa sätts upp av den behandlande läkaren och beror på vilken symptombild patienten har och hur långt sjukdomen progredierat. Behandlingen syftar generellt till att behålla eller minska lever- och mjältyvolymen, att blodvärdena ska vara normala (hemoglobinkoncentration och trombocyttnivå) samt att skelettsjukligheten minskar (bensmärta, bentäthet).

1.1. Kliniska studier Vpriv

Avseende läkemedlets kliniska effekt hänvisar Shire till fem kliniska studier; två fas I/II studier och tre fas III studier samt en uppföljningsstudie och en så kallad EAP (early access program). Ingen av studierna är placebokontrollerad, något som EMA anser vara acceptabelt ur etiskt perspektiv med tanke på den studerade patientpopulationen.

Tabell A3: 1 Kliniska studier Vpriv

Studie	Fas	Studiedesign	Studiesyfte	Jämförelse	Antal patienter
TKT025 Elstein <i>et al.</i> 2011 [2]	I/II	Öppen studie (9 mån)	Studera säkerheten av Vpriv	Icke jämförande	12 st totalt (vuxna)
TKT025EX T Zimran <i>et al.</i> 2010 [3], Zimran <i>et al.</i> 2015 [4]	I/II	Öppen studie Långtidsuppföljning av TKT025 (48, 84 mån)	Studera säkerheten vid långtidsbehandling	Icke jämförande	10 st totalt (vuxna)
TKT032 Gonzalez <i>et al.</i> 2013 [5]	III	Randomiserad, dubbelblind. Test av dos (12 mån)	Studera effekten och säkerheten vid olika doser	45 E/kg vs 60 E/kg	25 st totalt, 13 st 45 E/kg 12 st 60 E/kg (barn och vuxna)
TKT034 Zimran <i>et al.</i> 2013 [6]	III	Öppen studie Byte från Cerezyme till Vpriv (12 mån)	Studera säkerheten vid byte från Cerezyme till Vpriv	Byte	40 st totalt (barn och vuxna)
HGT-GCB-039 Turkia <i>et al.</i> 2013 [7] ¹⁰	III	Randomiserad, dubbelblind Jämförelse mellan Cerezyme och Vpriv (9 mån)	Jämföra effekten mellan Vpriv och Cerezyme	60 E/kg Cerezyme vs 60 E/kg Vpriv	17 st Vpriv 18 st Cerezyme 35 st totalt (barn och vuxna)
HGT-GCB-044	III EXT	Uppföljning av studier	Studera effekt och säkerhet	Icke jämfö-	95 st totalt (barn och

¹⁰ Den pivotala studien (huvudstudien) enligt EMA, Scientific discussion

Hughes <i>et al.</i> 2015 [8]		032, 034 och 039 (60 mån)	vid långtidsbehandling	rande	vuxna)
HGT-GCB-058 Pastores <i>et al.</i> 2014 [9]	EAP	Öppen studie Byte från Cerezyme till Vpriv (12 mån)	Studera säkerhet vid byte	Icke jämförande	211 st totalt (barn och vuxna)

Studie TKTo25

TKTo25 var en öppen fas I/II studie och den första kliniska studien som utfördes med velaglukeras alfa. Den inkluderade tolv vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som var behandlingsnaiva och pågick i 9 månader. Primärt effektmått var att utvärdera säkerheten med behandlingen och de sekundära effektmåtten var förändringar av kliniskt relevanta parametrar såsom hemoglobinkoncentration, trombocytnivå, mjält- och levervolym. De första tre patienterna fick initialt en låg dos på 15 E/kg varannan vecka som successivt ökades till 60 E/kg varannan vecka. Efter att en säkerhetsutvärdering gjorts kunde resterande nio patienter starta direkt på 60 E/kg. Efter de 9 månaderna hade ingen av patienterna drabbats av någon läkemedelsrelaterad allvarlig biverkning och ingen hade heller utvecklat antikroppar mot velaglukeras alfa. Patienterna hade också uppnått statistiskt signifikanta förbättringar för de sekundära effektmåtten.

Studie TKTo25EXT

Studie TKTo25EXT var en förlängningsstudie av TKTo25 och följde upp tio av de tolv patienterna i ytterligare 39 månader vilket gav en total studietid på 48 månader. Efter en kontinuerlig behandling med dosen 60 E/kg i 12 månader fick de patienter som hade uppnått minst två av fyra terapeutiska målvärden¹¹ stegvis reducerad dos till en slutdos på 30 E/kg. Samtliga patienter uppfyllde detta inom ett halvår, det vill säga att samtliga hade påbörjat en dosreducering efter 18 månader. Det skedde kontinuerliga förbättringar av de kliniska parametrarna och vid studiens slut, efter 48 månader, hade alla patienter uppnått samtliga fyra terapeutiska mål. Totalt åtta patienter fullföljde studien och majoriteten kvarstod på dosen 30 E/kg. En patient hade månad 39 behövt öka dosen igen till 60 E/kg på grund av skelettproblem. De åtta patienterna fortsatte att följas upp i ytterligare tre år till en total studietid på 84 månader. Mediandosen för patienterna var 35 E/kg. Förbättringarna som erhållits efter 48 månader kvarstod.

Studie TKTo32

Studie TKTo32 var en dubbelblind fas III-studie som designades för att utvärdera effekt och säkerhet vid behandling med doserna 45 E/kg och 60 E/kg. I studien inkluderades 25 behandlingsnaiva patienter med Gauchers sjukdom typ 1, äldre än 2 år. De randomiserades 1:1 att få antingen dosen 45 E/kg (13 st) eller 60 E/kg (12 st) varannan vecka och alla patienter fullföljde studien som varade i 12 månader. Det primära effektmåttet var förändring i Hb-koncentration jämfört med basvärdet för gruppen med 60 E/kg. Sekundära effektmått var förändring i Hb-koncentration för gruppen med 45 E/kg och för båda grupperna förändringar i trombocytnivå, mjält- och levervolym. Båda grupperna hade vid studiens slut uppfyllt tre av de fyra terapeutiska målen. I båda grupperna sågs en statistiskt signifikant ökning av Hb-koncentrationerna (på 24 % respektive 23 %). I båda dosgrupperna observerades också en statistiskt signifikant ökning av trombocytnivåerna på i genomsnitt 66 % (vilket dock ej var tillräckligt för att nå det terapeutiska målvärdet). Lever- och mjältvolymerna reducerades i större utsträckning för gruppen med den högre dosen.

¹¹ Terapeutiska målvärden: mjältvolym, levervolym, hemoglobinkoncentration och trombocytnivå

Studie TKTo34

Studie TKTo34 var en öppen fas III-studie som designades för att utvärdera säkerhet vid behandling med velaglukeras alfa där patienterna tidigare behandlats med imiglukeras (Cerezyme) under minst 30 månader. Patienterna skulle ha haft konstant dos imiglukeras de senaste 6 månaderna före studien och de erhöll sedan samma dos (15-60 E/kg varannan vecka) med velaglukeras alfa under 12 månader. Totalt ingick 40 patienter i studien, i åldrarna 9-71 år, och fördelningen av antal patienter mellan dosgrupperna var följande: 15 st 15 E/kg, 12 st 30 E/kg, 6 st 45 E/kg och 7 st 60 E/kg. Bytet tolererades väl av patienterna och ingen utvecklade antikroppar mot velaglukeras alfa. För samtliga kliniska parametrar (Hb-koncentration, trombocytnivå, mjält- och levervolym) upprätthölls de värden som noterades vid studiestart.

Studie HGT-GCB-039

Enligt EMA är detta den pivotala studien (huvudstudien) eftersom det är den enda som jämför velaglukeras alfa med en annan behandling. Det är en direkt jämförande studie mot imiglukeras (Cerezyme) och den är designad som en så kallad non-inferioritetsstudie, det vill säga för att påvisa att velaglukeras alfa inte är sämre än imiglukeras.

I studien inkluderades 35 patienter som var äldre än 2 år, hade dokumenterad diagnos av typ 1, och var behandlingsnaiva. Patienterna randomiserades 1:1 till att få behandling med velaglukeras alfa eller imiglukeras i dosen 60 E/kg varannan vecka. Studien pågick i 9 månader. Primärt effektmått var skillnad i hemoglobinkoncentration (Hb) mellan basvärdet och värdet vid 9 månader. Sekundära effektmått var förändringar i trombocytnivå, mjält- och levervolym, samt vissa sjukdomsmarkörer i plasma.

Efter 9 månader hade Hb-koncentration ökat samma storleksordning i båda behandlingsgrupperna. För de sekundära effektmåtten kunde inte någon statistisk signifikant skillnad ses mellan grupperna. Båda behandlingarna ledde till att patienternas trombocytnivåer ökade, mjält- och levervolym minskade samt att de fick förbättrade värden av sjukdomsmarkörerna i plasma. En patient i velaglukeras alfa-gruppen fick en allvarlig biverkning som var relaterad till läkemedlet; en allergisk hudreaktion. Slutsatserna som EMA drar av studien är att effekten av velaglukeras alfa inte är sämre än för imiglukeras baserat på utvärdering av de primära och sekundära effektmåtten.

Studie HGT-GCB-044

Studie HGT-GCB-044 omfattar 95 patienter och är en långtidsuppföljning av studierna TKTo32, TKTo34 och HGT-GCB-039. Patienterna följdes i upp till 5 år. Förbättringar på effektmåtten hemoglobinkoncentration, trombocytnivå, organvolym, benmineraltäthet och kroppslängd kvarstod till slutet av studien (efter 60 månader).

Studie HGT-GCB-058

Studie HGT-GCB-058 är en öppen studie och omfattar 211 patienter varav 205 patienter tidigare behandlats med imiglukeras men som tvingats till dosreduceringar på grund av Genzemes tidigare produktionsproblemen. I studien bytte patienterna till behandling med velaglukeras alfa i motsvarande doser, 15-60 E/kg. Sex patienter var helt behandlingsnaiva. Säkerhetsprofilen hos de patienter som bytte från imiglukeras till velaglukeras alfa var liknande den som observerats i tidigare kliniska studier. Av de 163 som slutförde studien utvecklade en patient antikroppar mot velaglukeras alfa.

1.1.1. Sammanfattning kliniska studier

I de av företaget presenterade studierna framgår att behandling med velaglukeras alfa förbättrar effektmåtten hemoglobinkoncentration, trombocytantal, mjält- och levervolym i hög utsträckning för patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och att effekten syns redan efter en kort tids behandling. Långtidsstudier har visat att effekterna kvarstår under hela behand-

lingstiden och värdena för de uppmätta effektparametrarna oftast förbättras kontinuerligt. Studier har utförts på både barn och vuxna.

Det finns en direkt jämförande studie mellan imiglukeras (Cerezyme) och velaglukeras alfa (Vpriv), en så kallad non-inferioritetsstudie. Resultaten visar att velaglukeras alfa inte har sämre effekt än imiglukeras.

Byte från behandling med imiglukeras (Cerezyme) till velaglukeras alfa (Vpriv) har studerats i två studier och visar att patienterna efter bytet kan kvarstå på samma dos med bibehållen effekt. De analyserade doserna låg mellan 15 och 60 enheter/kg kroppsvikt.

1.1.2. Dosering

Velaglukeras alfa har i studierna främst utvärderats vid användning av dosen 60 enheter/kg kroppsvikt varannan vecka. Det är också den dos som rekommenderas initialt enligt produktresumén. Men även lägre doser har utvärderats och resultaten från studierna visar att dosreducering från initiala 60 enheter/kg till 30 enheter/kg kroppsvikt kan ske med bibehållen effekt. I en studie framgår det att patienter som från start får dosen 45 enheter/kg kroppsvikt klarar av att uppfylla tre av fyra terapeutiska mål (vilket var samma utfall som för dosen 60 enheter/kg i den aktuella studien, men där den högre dosen hade något kraftfullare respons generellt sett). Det framgår även av produktresumén att individuell dosjustering kan göras utifrån hur patienten svarar på behandlingen.

1.1.3. Säkerhet och biverkningar

Det totala antalet patienter som ingått i ovanstående studier är få, men eftersom också prevalensen för Gauchers sjukdom typ 1 är låg så har EMA bedömt att underlaget räcker för att uppskatta säkerheten. Dessutom har en stor andel behandlats under lång tid, över ett år och vissa i upp till 7 år. En integrerad säkerhetsanalys har gjorts av EMA med de 94 patienterna som ingått i de nämnda studierna ovan. Slutsatserna är att det inte finns någon indikation på skillnader i säkerhet mellan velaglukeras alfa och imiglukeras. En av patienterna har utvecklat antikroppar mot velaglukeras alfa medan fyra patienter gjorde det mot imiglukeras (studie HGT-GCB-039). De vanligaste biverkningarna vid behandling med velaglukeras alfa var infusionsrelaterade reaktioner såsom huvudvärk, yrsel, hypotoni, hypertoni, illamående, trötthet och feber. De allvarligaste biverkningarna var överkänslighetsreaktioner men bara en patient har behövt avbryta behandling på grund av detta.

1.1.4. Subgruppsanalyser

Biverkningsprofilerna skiljer sig inte åt mellan kön, ålder (barn/vuxna) eller mellan patienter med eller utan mjälte. Inte heller har det visats att effekten skiljer sig åt mellan de olika subgrupperna. Totalt 20 av de 94 patienterna i ovanstående studier var barn (4 till ≤17 år) och för dessa har man inte kunnat se något avvikande vad gäller säkerhet eller effekt. Således är behandlingsrekommendationerna för barn lika som för vuxna.

2. Hälsoekonomi

2.1. Bakgrund

I den omprövning av läkemedel för behandling av Gauchers sjukdom som genomfördes 2011/2012 utvecklade TLV en hälsoekonomisk modell för Cerezyme¹² jämfört med symptomlindrande behandling, baserat på Connock m fl (2006) [10]. Med TLV:s modell beräknades kostnaden per vunnet QALY för Cerezyme till över 10 miljoner kronor. I den nuvarande omprövningen har TLV vidareutvecklat den tidigare modellen. Doseringen av Vpriv beräknas i den aktuella modellen utifrån patientens åldersspecifika kroppsvikt. I modellen tas också hänsyn till att risken för död förändras med individens ålder. Modellen inkluderar även en risk för splenektomi (borttagning av mjälten) och den medförande ökade risken för förtida död. Överlag har modellen gjorts mer flexibel när det gäller möjligheten att analysera alternativa scenarier och antaganden.

Eftersom Vpriv endast har indikation för behandling av typ 1 patienter, så utför TLV endast analyser för denna patientgrupp.

2.2. Klinisk effekt och hälsorelaterad livskvalitet

Patienter med Gauchers sjukdom har varierande symptom och progressionstakt. Eftersom de allra flesta patienter med Gauchers sjukdom idag behandlas med enzymersättningsterapi (ERT) finns det begränsad kunskap om sjukdomsbördan hos obehandlade patienter. Patienter som svarar bra på behandling kan i många fall leva ett liv som i termer av livskvalitet och livslängd i stort sett motsvarar normalpopulationen. I den hälsoekonomiska analysen antas, i likhet med Connock 2006, patienter som behandlas med ERT bli helt fria från symptom och uppnå samma livskvalitet som individer i normalbefolkningen. Osäkerheten i livskvaliteten framför allt hos obehandlade patienter, men även för behandlade gör det svårt att kvantifiera effekten av själva behandlingen.

Generellt kan sägas att obehandlade patienter med Gauchers sjukdom har väsentligt lägre hälsorelaterad livskvalitet än friska. I en systematisk översikt över den kliniska effekten och en kostnadseffektivitetsanalys av enzymersättningsterapi uppskattar Connock m fl (2006) [10] livskvaliteten i tre sjukdomsgrader, mild, måttlig respektive svår sjukdom. Sjukdomsgraderna baseras på Zimran SSI-stadier där SSI-värden upp till 10 utgör mild sjukdom, SSI-värden över 10 upp till 20 utgör måttlig sjukdom och SSI-värden över 20 utgör svår sjukdom. Connock et al beräknar livskvaliteten för varje sjukdomsgrad med hjälp av en multiplikator som appliceras på livskvaliteten för normalpopulationen. Denna multiplikator beräknas dels på ens studie av Clarke m fl (1997) [11] som har skattat livskvalitetseffekter på specifika symptom förknippade med Gauchers sjukdom, dels på data från det internationella gaucherregistret. Skattningarna av livskvalitetsförlusterna för obehandlade patienter baseras på förväntade sjukdomseffekter såsom organförstoring, benkomplikationer och blodsjuklighet. Det resulterar i att den genomsnittliga absoluta livskvaliteten för obehandlade patienter under 25 års ålder beräknas till 0,77 (mild sjukdom), 0,66 (måttlig sjukdom) och 0,54 (svår sjukdom).

Det råder stor osäkerhet kring hur väl de livskvalitetsförluster som antas i den hälsoekonomiska analysen stämmer överens med livskvaliteten för den genomsnittliga individen med Gauchers sjukdom. Det är dock dessa skattningar TLV bedömer vara de bästa tillgängliga och därmed mest rimliga att utgå ifrån.

Connock et al redovisar endast multiplikatorn för mild sjukdom (0,82). För det övriga har TLV beräknat multiplikatorerna utifrån den data som finns redovisad. TLV använder dessa

¹² Cerezyme var det enda enzymersättningsläkemedlet för behandling av Gauchers sjukdom vid den tidigare omprövningen.

multiplikatorer och applicerar dem på åldersspecifika livskvalitetsvikter som är framtagna för den svenska normalpopulationen (Burström, 2002) [12]. I Shires analys används andra värden på multiplikatorerna (se tabell nedan), vilka också användes i TLV:s tidigare omprövning. Dessa värden för måttlig och svår sjukdomsgrad (dvs 0,66 och 0,54) är dock de absoluta livskvalitetsvärdena och inte multiplikatorer (**Fel! Hittar inte referenskälla.**)

Tabell A2: 10 Multiplikatorer livskvalitet

Sjukdomsgrad	Multiplikator TLV:s analyser	Multiplikator Shires analyser
Mild sjukdom	0,82	0,82
Måttlig sjukdom	0,70	0,66
Svår sjukdom	0,57	0,54

2.3. Kostnader och resursutnyttjande

2.3.1. Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för Vpriv varierar stort mellan patienter, eftersom doseringen är individuell. I modellen antas en specifik dosering i enheter per kg kroppsvikt där vikten i sin tur är åldersspecifik. I den aktuella modellen antas en specifik dosering i enheter per kg där vikten i sin tur är åldersspecifik. Vid den tidigare omprövningen presenterades data på genomsnittlig underhållsdosering för europeiska patienter från det internationella gaucherregistret. Denna data visade en genomsnittlig dos på 34 E/kg för patienter med typ 1-sjukdom.

Kostnaden per enhet är till nuvarande listpris 38,47 kr för Vpriv (AUP)

Den genomsnittliga kroppsvikten hos den vuxna befolkningen är cirka 75 kg, vilket innebär en läkemedelskostnad på cirka 2,5 miljoner kronor per patient och år. För barn där den genomsnittliga vikten antas vara 33 kg är behandlingskostnaden drygt 1,1 miljoner kronor per patient och år.

Tabell A3: 2 Behandlingskostnad Vpriv

	Kroppsvikt (kg)	Pris per enhet (kr)	Årskostnad (kr)
Vpriv	75	38,47	2 550 561
	67	38,47	2 278 501
	33	38,47	1 122 247

2.3.2. Vårdkostnader och resursutnyttjande

Patienter som inte behandlas med ERT antas ha en ökad risk för benkomplikationer. Vilket vårdbehov och vilka behandlingskostnader benkomplikationer medför är dock svårt att uppskatta. I den förra omprövningen antogs att patienter som inte behandlas med ERT har en fast kostnad för övrig behandling på cirka 200 000 kronor per år (207 000 kronor i dagens penningvärde). Detta är med stor sannolikhet en överskattning av kostnaden, särskilt med tanke på att benkomplikationer kan antas förvärras över tid snarare än att vara konstanta, och att kostnaderna därför bör vara lägre de första åren. I förhållande till kostnaden för Vpriv är kostnaden för övrig behandling relativt liten och har därför liten inverkan på resultatet.

Kostnaden för administrering av läkemedlet har inte räknats in i behandlingskostnaden. Relativt läkemedelskostnaden har denna kostnad endast liten inverkan på resultatet.

2.3.3. Indirekta kostnader

TLV:s grundscenario presenteras både med och utan indirekta kostnader. Shire antar i sina hälsoekonomiska analyser, i likhet med vad som antogs vid den förra omprövningen, att obehandlade inte arbetar över huvud taget, medan patienter som behandlas med ERT arbetar som en frisk individ.

TLV:s bedömning: Eftersom doseringen varierar stort mellan patienter råder det stor osäkerhet kring kostnaderna för behandling. TLV bedömer att den data som företaget har presenterat från det internationella gaucherregistret är den bästa data som finns tillgänglig.

Det råder också stora osäkerheter kring vilken behandling patienter som inte ges ERT skulle få om ERT inte skulle vara ett alternativ. Den antagna kostnaden för behandling av benkomplikationer är schablonmässig och därför behäftad med osäkerhet. Givet den höga behandlingsskostnaden för ERT spelar osäkerheterna i övrig behandling en relativt liten roll i bedömningen av resultatet.

3. Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per QALY för Vpriv i jämförelse med ingen behandling bedömer TLV till nuvarande priser till cirka 6,5 miljoner kronor. Givet osäkerheter i dosering kan resultatet skilja sig åt mellan patienter. Resultatet är i hög utsträckning beroende av den antagna kliniska effekten på grund av att osäkerheter i bedömningen av sjukdomsördan för obehandlade patienter.

3.1. Företagets grundscenario

3.1.1. Antaganden i företagets grundscenario

Shire har inkommit med en analys som är baserad på den modell som TLV utvecklade vid den tidigare omprövningen av läkemedel för behandling av Gauchers sjukdom. I sitt grundscenario analyserar de patienter med typ 1-sjukdom. Genom att använda den tidigare modellen gör Shire följande antaganden:

- Alla patienter har den svåraste graden av sjukdom.
- Sjukdomsördan för obehandlade patienter beräknas med en multiplikator som appliceras på livskvaliteten som motsvaras av en individ i normalbefolkning.
- Dosering för underhållsbehandling antas vara 34 enheter/kg kroppsvikt (enligt registerdata).
- Konstant kostnad för benkomplikationer.
- Obehandlade patienter antas inte arbeta alls.
- Behandlade patienter antas arbeta som normalpopulationen.
- Ingen kostnad för administrering av Vpriv.
- Patienter antas påbörja behandling vid 18 års ålder
- Tidshorisont 82 år.

3.1.2. TLV:s kommentarer till företagets antaganden

Shire har antagit att alla patienter har den svåraste graden av sjukdomen. TLV bedömer att det antagandet överskattar den livskvalitetsvinst som patienter får vid behandling med ERT.

Även om många patienter med typ 1 kan ha den högsta svårighetsgraden, så är det troligt att vissa patienter med typ 1 som behandlas med ERT har en lägre svårighetsgrad (långsammare progrediering och lindrigare symptom). Det är inte heller osannolikt att patienter med den högre svårighetsgraden har en högre dosering än genomsnittet, medan de med en mildare form av sjukdomen har en lägre dosering. Det finns dock inte någon data som stödjer ett sådant antagande.

Livskvaliteten, både för de patienter som behandlas med ERT och de som endast ges symptomlindrande behandling antas i företagets analys vara konstant över tid. Det vore mer rimligt att anta att livskvaliteten generellt sjunker med ålder. Eftersom Gauchers sjukdom progredierande är det också sannolikt att livskvaliteten är högre i början av sjukdomen för att sedan sjunka i takt med sjukdomsprogressionen. En konstant livskvalitet överskattar behandlingseffekten av ERT.

Benkomplikationer antas i företagets modell uppstå omedelbart vid behandlingsstart och kostnader och livskvalitetsförluster är sedan konstanta över tid så länge patienten lever. Vid behandling med ERT antas alla symptom, livskvalitetsförluster och mortalitetsrisker försvinna. Det torde vara mer sannolikt att anta att dessa komplikationer växer fram gradvis. Detta kan vara svårt att modellera, men det innebär också en stor osäkerhet i analysen. Dessa antaganden överskattar framför allt livskvalitetsförlusterna för obehandlade patienter och därmed också värdet av den behandlingseffekt som ERT-behandling ger.

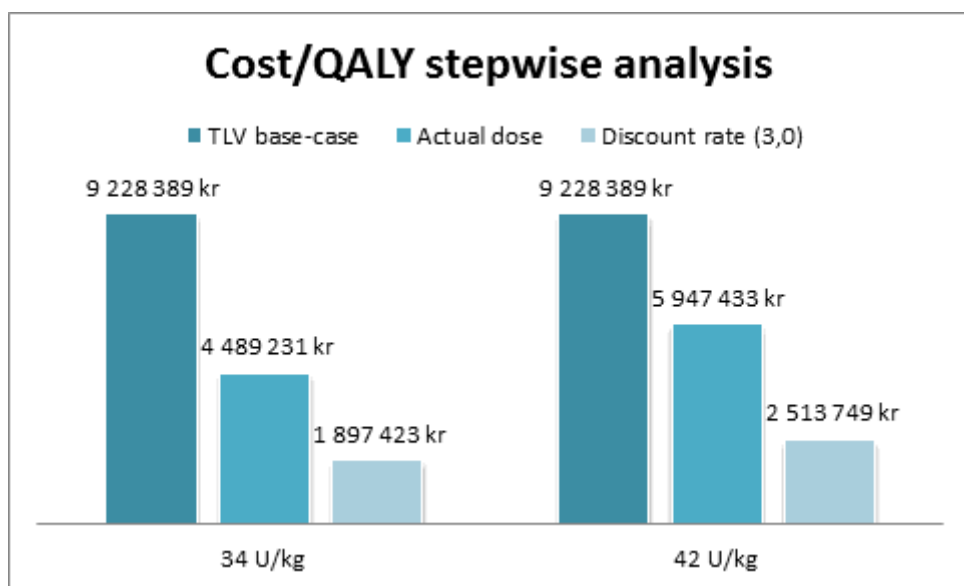
Shires analys bygger på TLV:s tidigare skattning av livskvaliteten. TLV tolkade då de absoluta livskvalitetsvikterna som att de skulle vara multiplikatorer som används för att beräkna livskvaliteten. Som utvecklats tidigare gör TLV inte längre denna bedömning. Detta innebär i företagets analys att sjukdomsördan för obehandlade patienter och därmed behandlingseffekten överskattas.

Vidare antas patienter som inte behandlas med ERT inte kunna arbeta över huvud taget, medan patienter behandlade med ERT kan arbeta i samma utsträckning som fullt friska. Detta är ett antagande som med stor sannolikhet överskattar effekten av behandling.

3.1.3. Resultat i företagets grundscenario

I sitt grundscenario utgår Shire från behandling av patienter med typ 1-sjukdom. Enligt detta scenario är kostnaden per vunnet QALY strax under 4,5 miljoner kronor om indirekta kostnader räknas in. Företaget har också analyserat ett scenario med både typ 1- och typ 3-patienter. Baserat på en dosering på 42 E/kg (genomsnitt av typ 1 och typ 3 patienter från det internationella gaucherregistret) blir kostnaden per vunnet QALY då strax under 6 miljoner kronor. Företaget menar också att det vore rimligt att bara diskontera kostnaderna i analysen och inte hälsoeffekten. Utan diskontering av hälsoeffekten är kostnaden per vunnet QALY i företagets scenario 1,9 respektive 2,5 miljoner kronor. TLV utgår dock alltid från att både kostnader och hälsoeffekten diskonteras med 3 procent, men rekommenderar känslighetsanalyser exempelvis där endast kostnaderna diskonteras.

Företaget har under omprövningen också inkommit med en ansökan om sänkt pris. Priset i denna ansökan är [-----] lägre än det nuvarande listpriset. Företaget har inte presenterat någon egen uppdaterad hälsoekonomisk analys med detta pris.



Figur A3: 1 Kostnad per QALY i företagens scenarier

3.1.4. Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inte redovisat några ytterligare känslighetsanalyser.

3.2. TLV:s grundscenario

TLV har för sin analys vidareutvecklat den modell som användes vid omprövningen 2011/2012. För Vpriv som endast har indikation för behandling av typ 1-patienter, analyseras endast denna population.

3.2.1. Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

I grundscenariot har TLV utgått från de antaganden som gjordes vid den förra omprövningen och information som har framkommit under den nuvarande. Analysen bygger på följande antaganden.

- Bland typ 1-patienter har hälften svåraste graden och hälften medelsvår sjukdom.
- Sjukdomsbördan beräknas med en multiplikator som appliceras på åldersspecifika livskvalitetsvikter i normalpopulationen.
- Dosering för underhållsbehandling antas vara 34 enheter/kg kroppsvikt (typ 1 enligt registerdata).
- Patienter antas påbörja behandling vid 18 års ålder.
- Obehandlade patienter antas ha en risk för splenektomi och därigenom förhöjd mortalitetsrisk och lägre livskvalitet.
- Konstant kostnad för benkomplikationer.
- Ingen kostnad för administrering av Vpriv.
- Livstids tidshorisont
- Indirekta kostnader redovisas separat.

3.3. Kommentarer till antaganden i TLV:s grundscenario

TLV bedömer att företagets antagande om att alla typ 1-patienter har den svåraste graden av sjukdomen från behandlingsstart till död innebär en stor överskattning av sjukdomsbördan för obehandlade patienter. TLV antar i sitt grundscenario att hälften av typ 1-patienterna har medelsvår sjukdom och hälften svår sjukdom.

För att beräkna sjukdomsbördan för obehandlade patienter har de beräkningar av livskvaliteten i olika sjukdomsstadier som skattats av Connock et al justerats för olika åldrar genom att applicera en multiplikator på åldersspecifika livskvalitetsvikter.

Startåldern för behandling är individuell och beror på symptom under utvecklingen av sjukdomen och tidpunkt för diagnos. Det är därför svårt att uppskatta när patienter börjar behandlas. I den tidigare omprövningen antogs åldern vid start av behandling till 18 år. TLV utgår från samma ålder i denna analys.

3.3.1. Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario beräknas kostnaden per vunnet QALY till 6,5 miljoner kronor utan indirekta kostnader och cirka 5,7 miljoner kronor om indirekta kostnader räknas in.

Med den prissänkning som företaget har inkommit med beräknas kostnaden per vunnet QALY till 6,1 miljoner kronor utan indirekta kostnader och cirka 5,3 miljoner kronor om indirekta kostnader räknas in.

Tabell A3: 3 Resultat TLV:s grundscenario

	Vpriv	Ingen behandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	73 373 149 kr	0 kr	73 373 149 kr
Övriga direkta kostnader	0 kr	5 455 075 kr	-5 455 075 kr
Indirekta kostnader	0 kr	8 529 021 kr	-8 529 021 kr
Kostnader, totalt med indirekta kostnader	73 373 149 kr	13 984 096 kr	59 389 053 kr
Kostnader, totalt utan indirekta kostnader	73 373 149 kr	5 455 075 kr	67 918 074 kr
QALYs	23,94	13,47	10,47
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader		6 485 747 kr	
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader		5 671 279 kr	

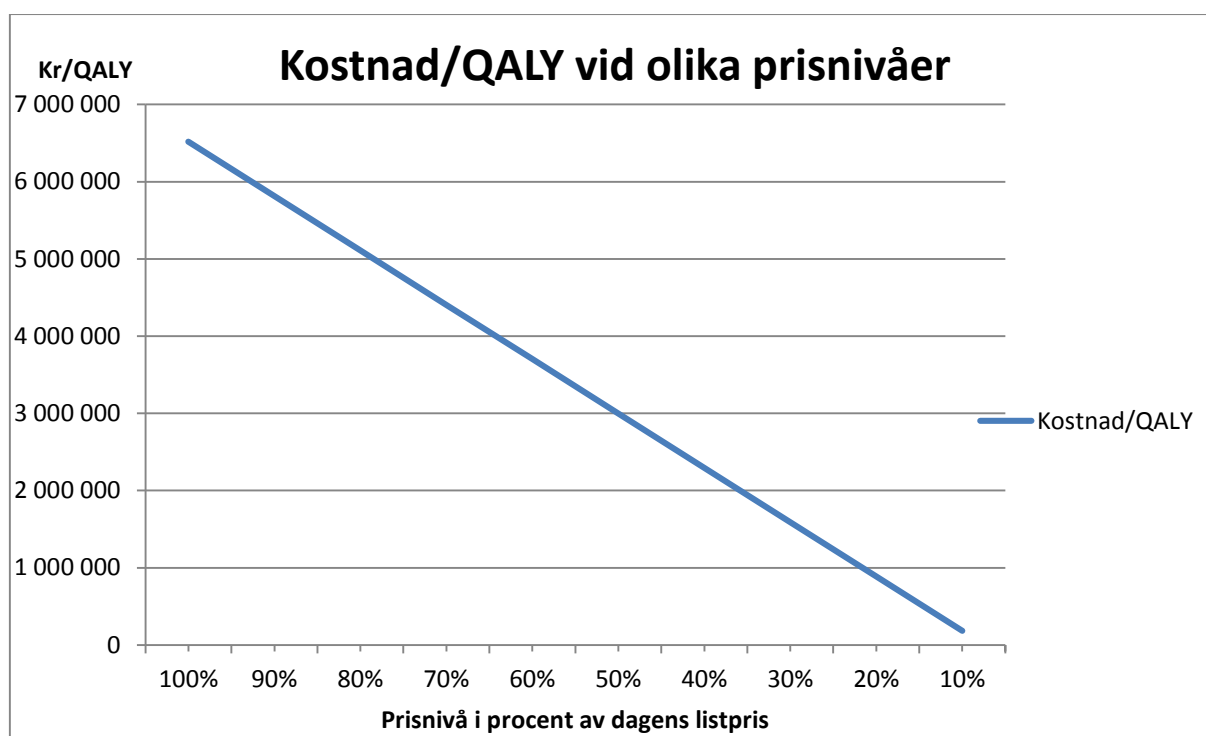
3.3.2. TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är stor. Därför har TLV även gjort känslighetsanalyser och alternativa scenarier för att testa dels hur resultaten påverkas av justeringar i de antaganden som har gjorts, dels hur resultaten skulle förändras vid alternativa egenskaper hos patientpopulationen. Med de känslighetsanalyser och scenarier TLV har gjort hamnar kostnaden per vunnet QALY på mellan 4,5 och 7,5 miljoner kronor utan indirekta kostnader.

Tabell A3: 4 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnad/QALY (exkl indirekta kostnader)	Kostnad/QALY (inkl indirekta kostnader)
Grundscenario		67 918 074 kr	10,47	6 485 747 kr	5 671 279 kr
Dosering	10 % högre	75 255 389 kr	10,47	7 186 414 kr	6 371 946 kr
	10 % lägre	60 580 759 kr	10,47	5 785 080 kr	4 970 612 kr
Läkemedelspris	10 % högre	75 255 389 kr	10,47	7 186 414 kr	6 371 946 kr
	10 % lägre	60 580 759 kr	10,47	5 785 080 kr	4 970 612 kr
Livskvalitet splenektomi	Ingen ytterligare nyttoförlust	67 918 074 kr	9,90	6 863 383 kr	6 001 492 kr
Kostnad symtomlindrande behandling	20 % lägre	69 009 105 kr	10,47	6 589 933 kr	5 775 466 kr
Ålder vid behandlingsstart	1 år	51 788 646 kr	11,27	4 596 828 kr	4 162 005 kr
	25 år	66 225 238 kr	9,95	6 657 269 kr	5 802 989 kr
Sjukdomens svårighetsgrad	Alla patienter måttligt svår sjukdom	67 918 074 kr	9,06	7 494 353 kr	6 553 227 kr
	Alla patienter svår sjukdom	67 918 074 kr	11,88	5 716 419 kr	4 998 562 kr

3.3.3. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Figur A3: 2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

3.3.4. Osäkerhet i resultaten

Kostnaden per vunnet QALY är hög. Det råder stora osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget. De faktorer där det råder störst osäkerhet kring och som dessutom har stor betydelse för resultatet rör framför allt doseringen och behandlingens effekt. Antaganden om livskvalitetsförluster för obehandlade patienter och effekten av enzymsättning är sannolikt överskattade.

3.4. Företagets kommentarer på den hälsoekonomiska analysen

Företaget har i ett tidigare skede också getts möjlighet att kommentera de hälsoekonomiska analyserna. Shire menar att samhällsperspektivet borde vara det mest vägledande i det här fallet när det gäller den här typen av sällsynta sjukdomar, vilket då borde innebära att dels indirekta kostnader borde inkluderas i grundanalysen, men också att bredare livskvalitets- och kostnadskonsekvenser för exempelvis anhöriga borde vägas in. Företaget anser också fortfarande att ett mer dynamiskt synsätt på framtida priser av behandlingen borde vägas in i det här fallet, dvs dels att priset inte ökar över tid med inflation och dels att prisreduktion borde förväntas med tiden.

Shire har i tidigare skede av omprövningen även pekat på osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen och svårigheterna att fånga alla aspekter i en sällsynt och heterogen sjukdom som Gauchers. De håller med om att det finns faktorer som överskattar kostnadseffektiviteten, men att det förmodligen finns fler faktorer och begränsningar som underskattar kostnadseffektiviteten.

Shire menar att de skattningar som finns för livskvaliteten är baserade på typ 1 patienter, men att det i Sverige finns en stor andel typ 3 patienter med större sjukdomsburda. Antagandena om livskvalitetsförluster förknippade med sjukdomen för svenska patienter kan därför

vara underskattade. Företaget menar också att långsiktiga sjukdomskomplikationer såsom benkomplikationer inte fångas i de tillgängliga livskvalitetsskattningarna.

Gauchers sjukdom leder också till livskvalitetsförluster för anhöriga vilket enligt företaget också bör räknas in i analysen. Detsamma gäller indirekta kostnader relaterade till anhörigvård, och omsorg såsom personlig assistans och rehabilitering.

3.4.1. TLV:s svar på företagets kommentarer

TLV menar att det kan finnas konsekvenser i form av indirekta livskvalitetsförluster och kostnader för anhöriga, men att det råder stor osäkerhet kring detta. De direkta effekterna för patienter är i de hälsoekonomiska analyserna sannolikt överskattade. Det finns inte någon tillgänglig information eller värdering av konsekvenser för anhöriga, och att lägga till antaganden för detta skulle öka osäkerheterna i de hälsoekonomiska analyserna. Företaget har heller inte skickat in något underlag som visar i vilken utsträckning anhöriga drabbas och hur denna börda ska kvantifieras.

Företaget hänvisar också till att det diskuteras huruvida hälsoeffekterna ska diskonteras på samma sätt som kostnaderna. De menar att det inte är uppenbart att de bör göra det och att hälsoeffekterna i det här fallet inte ska diskonteras för att frågan om patienters tillgång till behandling inte ska kunna avgöras av just denna fråga.

TLV menar att kostnaden per vunnet QALY sannolikt är underskattad, snarare än överskattad. Framför allt gäller det antagandet om ett konstant tillstånd av den måttliga eller högsta sjukdomsgraden för obehandlade patienter medan behandlade patienter uppnår symptomfrihet och en livskvalitetsnivå som normalpopulationen. De skattningar av livskvaliteten som ligger till grund för antaganden i den hälsoekonomiska analysen inkluderar även skelettkomplikationer.

4. TLV:s bedömning

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY på 6,5 miljoner kronor innebär att kostnaden för behandling med Vpriv inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Med nuvarande listpris bedömer TLV att de kriterier som finns uppställda i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda.

TLV bedömer att mot bakgrund av de förutsättningar som råder vad gäller Gauchers sjukdom och enzymersättningsterapi är det rimligt att acceptera en högre betalningsvilja mätt i kostnad per QALY än vad som i normalfallet accepteras. Även om en högre betalningsvilja kan tillämpas för att tillgodose förutsättningar för tillgång till behandling av svåra och sällsynta tillstånd, så kan kostnaden för behandling dock inte tillåtas vara hur hög som helst. I det här ärendet, givet sjukdomens särart och läkemedlets effekt, bedömer TLV att en kostnad upp till 1,85 miljoner kronor per vunnet QALY är rimlig för typ 1-patienter. Generellt sett har typ 3-patienter en något svårare sjukdom än typ 1-patienter för vilken Vpriv har godkänd indikation. Den accepterade kostnaden per QALY är därför något lägre än om behandlingen hade varit godkänd även för typ 3-patienter.

4.1. TLV föreslår prissänkning

För att uppnå en kostnad per QALY på under 1,85 miljoner kronor krävs en betydande sänkning av listpriset. Enligt TLV:s beräkning utifrån den hälsoekonomiska analys där Vpriv har jämförts med symptomlindrande behandling krävs en sänkning av listpriset på 66 procent. Det nya föreslagna priset ger en kostnad på 5 200 kronor (AUP) per förpackning med 400 IE.

Tabell A3: 5 Föreslaget pris

Produkt	Storlek	Nuvarande pris (AIP)	Nuvarande pris (AUP)	Föreslaget Pris (AIP)	Föreslaget pris (AUP)
Vpriv	400 IE	15 040,00	15387,05	5052,70	5 200,00

Den föreslagna prissänkningen leder till en betydligt lägre behandlingskostnad. För en vuxen patient som väger 75 kg, doseras enligt det genomsnitt som presenterats i registerdata (34 E/kg varannan vecka) och som har full följsamhet till behandlingen beräknar TLV läkemedelskostnaden till under 900 000 kronor per år. För barn där den genomsnittliga vikten antas vara 33 kg blir behandlingskostnaden strax under 400 000 kronor per patient och år.

Tabell A3: 6 Behandlingskostnad Vpriv med nytt föreslaget pris

	Kroppsvikt (kg)	Pris per enhet (AUP kr)	Årskostnad (kr)
Vpriv	75	13,00	861 900
	67	13,00	769 964
	33	13,00	379 236

4.2. Företagets uppgifter om subvention och 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.

[-----]

5. Referenser

- [1] G. M. Pastores, N. J. Weinreb, H. Aerts, G. Andria, T. M. Cox, M. Giral, *et al.*, "Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease," *Semin Hematol*, vol. 41, pp. 4-14, Oct 2004.
- [2] 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.
- [3] A. Zimran, G. Altarescu, M. Philips, D. Attias, M. Jmoudiak, M. Deeb, *et al.*, "Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience," *Blood*, vol. 115, pp. 4651-6, Jun 10 2010.
- [4] A. Zimran, N. Wang, C. Ogg, E. Crombez, G. M. Cohn, and D. Elstein, "Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naive adult patients with type 1 Gaucher disease," *Am J Hematol*, vol. 90, pp. 577-83, Jul 2015.
- [5] D. E. Gonzalez, H. B. Turkia, E. A. Lukina, I. Kisinovsky, M. F. Dridi, D. Elstein, *et al.*, "Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study," *Am J Hematol*, vol. 88, pp. 166-71, Mar 2013.
- [6] A. Zimran, G. M. Pastores, A. Tylki-Szymanska, D. A. Hughes, D. Elstein, R. Mardach, *et al.*, "Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase," *Am J Hematol*, vol. 88, pp. 172-8, Mar 2013.
- [7] H. Ben Turkia, D. E. Gonzalez, N. W. Barton, A. Zimran, M. Kabra, E. A. Lukina, *et al.*, "Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease," *Am J Hematol*, vol. 88, pp. 179-84, Mar 2013.
- [8] D. A. Hughes, D. E. Gonzalez, E. A. Lukina, A. Mehta, M. Kabra, D. Elstein, *et al.*, "Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials," *Am J Hematol*, vol. 90, pp. 584-91, Jul 2015.
- [9] G. M. Pastores, B. Rosenbloom, N. Weinreb, O. Goker-Alpan, G. Grabowski, G. M. Cohn, *et al.*, "A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability," *Genet Med*, vol. 16, pp. 359-66, May 2014.
- [10] M. Connock, A. Burls, E. Frew, A. Fry-Smith, A. Juarez-Garcia, C. McCabe, *et al.*, "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. iii-iv, ix-136, Jul 2006.
- [11] A. E. Clarke, M. K. Goldstein, D. Michelson, A. M. Garber, and L. A. Lenert, "The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease," *Qual Life Res*, vol. 6, pp. 169-84, Mar 1997.
- [12] K. Burström, *Hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ-5D - Beskrivning av instrumentet samt resultat från en befolkningsundersökning i Stockholms län: Stockholms läns landsting, Samhällsmedicin, 2002.*