

Datum
2016-12-19Vår beteckning
1967/2015Sanofi AB
Box 30052
104 25 Stockholm**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånssystemet

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att priset för nedanstående läkemedel från och med 2017-02-01 ska ändras till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cerezyme	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning	200 IE	156687	2 526,35	2 623,13
Cerezyme	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning	400 IE	465609	5 052,70	5 200,00

BAKGRUND

För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs att det uppfyller de kriterier som ställs upp i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m (förmånslagen). Ett av TLV:s uppdrag är att ompröva tidigare fattade subventionsbeslut. I enlighet med uppdraget har TLV utifrån en uppdelning av läkemedelssortimentet i terapigrupper genomfört omprövningar i form av flera omfattande genomgångar av läkemedelssortimentet. Från och med år 2010 gör TLV omprövningar av mer begränsade delar av läkemedelssortimentet för att prioritera områden där användningen inom förmånerna inte framstår som kostnadseffektiv.

I omprövningen av läkemedel vid behandling av Gauchers sjukdom (dnr 1368/2011) beslutade TLV den 8 mars 2012 att Cerezyme inte längre skulle ingå i förmånerna (dnr 1379/2011). TLV bedömde att Cerezyme inte var kostnadseffektivt och kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppskattades till över tio miljoner kronor jämfört med symptomlindrande behandling. Företaget som marknadsför Cerezyme överklagade utslutningsbeslutet. Kammarrätten i Stockholm upphävde genom dom den 8 oktober 2014 (mål nr 4058-2013) TLV:s beslut att utsluta 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 utsluta Cerezyme ur förmånerna. Cerezyme har därför kvarstått i läkemedelsförmånerna.

Cerezyme godkändes för marknadsföring 1997 och omfattas av läkemedelsförmånerna genom övergångsbestämmelserna till förmånslagen. Den 1 januari 2014 trädde en prissänkning på 7,5 procent i kraft efter ansökan från företaget i enlighet med den så kallade 15-årsregeln, TLV:s föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2014:9) om prissättning av vissa äldre läkemedel. 15-årsregeln tillämpas för läkemedel som är äldre än 15 år och som har svag eller ingen generisk konkurrens.

TLV konstaterar att priset på Cerezyme fortfarande är mycket högt. Syftet med den aktuella omprövningen är att säkerställa att kostnaden för användningen av läkemedel vid Gauchers sjukdom är rimlig i enlighet med kriterierna i 15 § förmånslagen.

UTREDNING I ÄRENDET

Gauchers sjukdom är en ovanlig och ärftlig sjukdom som orsakas av brist på enzymet glukosylceramidase. 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.

Gauchers sjukdom delas in i tre huvudtyper; typ 1, typ 2 och typ 3. Typ 2 går inte att behandla och de barn som drabbas dör inom de första levnadsåren. Patienter med typ 3 har förutom ovan nämnda symptom även neurologiska symptom med kognitiv påverkan och epilepsi. I

1967/2015

Sverige finns cirka 60 diagnosticerade patienter med Gauchers sjukdom varav uppskattningsvis 60 procent har typ 1 och 40 procent har typ 3.

Patienter med Gauchers sjukdom får försämrad livskvalitet, vilken till stor del är orsakad av skelettmanifestationer som är förknippade med smärta och funktionsnedsättning. Obehandlad leder sjukdomen också till förkortad livslängd.

Cerezyme är ett så kallat enzymsättningsläkemedel som innehåller den aktiva substansen imiglukeras. Beredningsformen är pulver till koncentrat till infusionsvätska (flaska à 200 eller 400 enheter) och läkemedlet administreras genom intravenös infusion (dropp). Doseringen och administreringsfrekvens ska enligt produktresumén individualiseras. Vanlig startdos är 60 enheter per kg kroppsvikt varannan vecka. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) enligt den centrala proceduren år 1997 och indikationen är långsiktig enzymsättningsbehandling hos patienter med bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 1 eller typ 3.

I de studier som företaget har presenterat framgår att behandling med enzymsättningspreparat förbättrar effektmåten 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. Behandlingen påverkar också skelettsjukligheten hos patienterna som får ökad bentäthet samt minskad bensmärta och färre benkriser. 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.

Enligt produktresumén har inga kontrollerade kliniska studier utförts vad gäller effekten av Cerezyme på neurologiska sjukdomsmanifestationer förknippade med sjukdom av typ 3. Därför kan man inte dra några slutsatser om effekten av enzymsättningsbehandling på de neurologiska sjukdomsmanifestationerna. Företaget hänvisar dock till en studie som redovisar 10 års uppföljningsdata för åtta patienter med Gauchers sjukdom typ 3. Där 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.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys, där de jämför kostnader och effekt för Cerezyme i jämförelse med symptomlindrande behandling. I företagens analyser uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2 miljoner kronor för behandling av typ 3-patienter och 2,9 miljoner kronor för typ 1-patienter med indirekta kostnader medräknade.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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

1967/2015

2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena 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.).

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.

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.

TLV gör följande bedömning

TLV har inlett en omprövning och kan konstatera att priset på Cerezyme, trots prissänkningen på 7,5 procent enligt 15-årsregeln, är mycket högt. Mot bakgrund av att kammarrätten i sin dom funnit att TLV borde ha sänkt priset på Cerezyme istället för att utesluta läkemedlet, finner TLV skäl att pröva förutsättningarna för att sänka priset.

Gauchers sjukdom är en progredierande sjukdom som inte går att bota. Patienter med typ 1 och typ 3 kan behandlas med enzymsättningsläkemedlen Cerezyme eller Vpriv och behandlingen är livslång. Utan behandling föreligger stor risk för att patienter med typ 1 och typ 3 får förvärrade skador på flera organ, vilket leder till förlust av hälsorelaterad livskvalitet och levnadsår. Symptom och sjukdomsförlopp varierar mellan olika patienter. Genom risken för neurologiska skador kan svårighetsgraden vid sjukdom av typ 3 vara något högre än vid typ 1. Sammantaget bedömer dock TLV att obehandlad leder sjukdomen till tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Eftersom det saknas kostnadseffektiva behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna, bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Cerezyme 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.

TLV tillämpar sedan tidigare principen att kostnaden per vunnen hälsoenhet¹ kan tillåtas vara högre vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd. Hittills

¹ Hälsoenhet är en term som beskriver effekt och nytta av ett läkemedel. TLV brukar i sina utredningar vanligen mäta hälsoenheter i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs).

1967/2015

har TLV dock inte beaktat hur vanligt eller ovanligt tillståndet är. Den accepterade kostnaden per vunnen hälsoenhet har alltså inte varit högre för sällsynta tillstånd än för vanligare tillstånd.

TLV konstaterar dock nu, bland annat baserat på Prioriteringscentrums slutsatser i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87), att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillstånd sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av ett läkemedel. Förutsättningarna är, förutom att det ska vara få patienter, att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ. TLV bedömer att Cerezyme uppfyller dessa förutsättningar.

Patienter med Gauchers sjukdom behandlas idag i huvudsak med enzymsättningsläkemedel. Det är angeläget att patienter med Gauchers sjukdom fortsatt får behandling, eftersom de annars riskerar svåra skador på skelett, inre organ och blod. Detta angav även kammarrätten som ett skäl till att Cerezyme inte borde ha uteslutits ur läkemedelsförmånerna i den tidigare omprövningen.

TLV anser att företagets hälsoekonomiska analys bygger på flera orealistiska antaganden. TLV anser att företaget har överskattat framför allt sjukdomsburden för patienter som inte får behandling med Cerezyme, men också den effekt som behandlingen har. En överskattning av sjukdomsburden för obehandlade patienter leder också till en överskattning av storleken i effekt mätt i kvalitetsjusterade levnadsår. TLV delar inte heller företagets antagande om vid vilken ålder behandling påbörjas vilket leder till att behandlingarna underskattas. TLV:s uppskattning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Cerezyme i jämförelse med symptomlindrande behandling till nuvarande pris är cirka 7,1 miljoner kronor utan indirekta kostnader inräknade. Även om övriga kostnader och nyttor skulle beaktas bedömer TLV att kostnaden i förhållande till den effekt som behandlingen ger är orimligt hög. På grund av osäkerheter i dosering finns sannolikt stora variationer i kostnad mellan patienter.

TLV instämmer i det resonemang som förs i Prioriteringscentrums rapport om att människovärdeprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. Detta kan innebära att TLV behöver acceptera en högre kostnad per vunnen hälsoenhet än för andra läkemedel som används för andra större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna.

Kostnadseffektivitetsprincipen ska, enligt TLV:s uppfattning, vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna. Även om en högre kostnad per vunnen hälsoenhet kan accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

Sett till kostnad per vunnen hälsoenhet (mätt som livskvalitetsjusterade levnadsår), bedömer TLV att det är rimligt att acceptera en nivå som sträcker sig över det värde som etablerats i TLV:s praxis vid behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Den högsta kostnad per vunnen hälsoenhet som kan anses rimlig i detta fall måste ligga på en nivå som bedöms vara förenlig med kriterierna i 15 § förmånslagen. Med särskilt beaktande av de omständigheter som råder i ärendet bedömer TLV att det kan anses vara rimligt att, för

1967/2015

behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme, acceptera en kostnad på upp till 2 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. TLV har vid denna bedömning även beaktat att behandlingen ger positiva effekter för anhöriga och samhället som inte fångas i kostnadseffektivitetsberäkningen.

En kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 2 miljoner kronor uppnås genom en sänkning av priset på Cerezyme med 67 procent. Med det lägre priset uppskattar TLV att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för en vuxen patient kommer att uppgå till cirka en miljon kronor per år.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen bedömer TLV att priset för Cerezyme bör sänkas med 67 procent så att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir cirka två miljoner kronor. TLV finner därför att priset på Cerezyme med stöd av 13 § förmånslagen, ska sänkas till det som anges i tabellen på sidan 1.

Vid prissänkning till angivna nivåer bedömer TLV att kostnaden för användningen av Cerezyme 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.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Medicinske rådgivaren Stefan Back, Professorn Per Carlsson, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Docenten Ellen Vinge, Fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Daniel Högberg. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Karin Melén, juristen Lisa Norberg, hälsoekonomen Sofie Gustafsson, chefsekonomen Douglas Lundin och chefsjuristen Leif Lundquist deltagit.

Stefan Lundgren

Daniel Högberg

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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