

Datum
16-12-2021**Vår beteckning**
2443/2021**SÖKANDE**Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935A
1181 LD Amstelveen, Netherlands**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Efmody, hårda kapslar med modifierad frisättning, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Diurnal Europe B.V. (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Efmody	Hårda kapslar med modifierad frisättning	10 mg	50 kapslar	071082	3100,47
Efmody	Hårda kapslar med modifierad frisättning	5 mg	50 kapslar	453609	1550,24

Företaget ansöker om subvention för hela indikationen, det vill säga för behandling av CAH hos ungdomar från 12 år och vuxna.

UTREDNING I ÄRENDET

Efmody är ett läkemedel godkänt för behandling av kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH) hos ungdomar från och med 12 års ålder samt vuxna. CAH är ett samlingsnamn för flera enzymbrister som kan uppstå i binjurebarkens hormonproduktion. Sjukdomen beror oftast på en medfödd brist på enzymet 21-hydroxylas (21-OHD), vilket leder till försämrad produktion av de två livsnödvändiga hormonerna kortisol och aldosteron. Enzymbristen gör att det bildas mer av föregångare till dessa hormoner, som till exempel 17 α -hydroxyprogesteron (17-OHP). Klassisk kortisonkrävande CAH karaktäriseras av förhöjda halter av 17-OHP som utgör en viktig biomarkör för diagnostik av sjukdomen och även för att styra dosering vid behandling.

Kortisol reglerar bland annat blodtryck och blodsocker. Aldosteron upprätthåller rätt saltbalans i kroppen. Vid de svåra formerna av CAH kan nyfödda barn få livshotande saltförlust redan under de första veckorna i livet. Behandling av svår CAH sker med hydrokortison (glukokortikoid), ensamt eller i kombination med, prednisolon (långverkande glukokortikoid) samt aldosteron (mineralokortikoid) i tablettform. Behandlingen är livslång.

Enligt behandlingsrekommendationer från the Endocrine Society 2018 (internationell medicinsk organisation inom endokrinologi och metabolism) är målet med behandlingen att ersätta kortisolbristen och minska risken för akut kortisolsvikt. Det eftersträlvade resultatet med behandlingen är en varierande nivå av kortisol, liknande den hos friska individer.

Det aktiva ämnet i Efmody är hydrokortison och läkemedlet har en fördröjd frisättning med långverkande effekt.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är standard glukokortikoidbehandling som består av hydrokortison tabletter eller Alkindi (hydrokortison i granulat) för barn och ungdomar och för vuxna hydrokortison och/eller prednisolon, samt i vissa fall dexametason ensamt eller i kombination med andra glukokortikoider. Företagets skäl för val av jämförelsealternativ är att dessa behandlingsalternativ är i linje med nuvarande svensk klinisk praxis.

Den randomiserade kliniska studien DIUR-005 har inte kunnat visa skillnader mellan långverkande hydrokortison (Efmody) och standard glukokortikoidbehandling avseende förändring av medelvärdet av 17-OHP nivåer över 24 timmar. Studien har inte heller visat skillnader i de mer betydande kliniska effektmåtten: total kroppsmassa, fettmassa, bentätthet, benmarkörer och livskvalitet. Studien visade däremot att 17-OHP nivåer var lägre under

2443/2021

perioden morgon till tidig eftermiddag, men inte på kvällen eller över natten, hos Efmodygruppen. Företagets post-hoc analyser bekräftar skillnaden i sänkning av 17-OHP nivåer på morgon och tidig eftermiddag med Efmody. I en pågående uppföljningsstudie DIUR-006, där deltagarna är sina egna kontroller, har man observerat en sänkning av mediandosen för långverkande hydrokortison (Efmody).

Företaget anför att sänkning av 17-OHP nivåer på morgon och tidig eftermiddag med Efmody, leder till normaliserade androgen- och kortisolnivåer. Detta i kombination med en sänkning av daglig mediandos innebär, enligt företaget, att Efmody ger en lägre risk för negativa effekter på till exempel benmassa, tillväxt och fertilitet samt metabola senkomplikationer som fetma, diabetes och utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer. Sammantaget leder detta, enligt företaget, till mer klinisk nytta för Efmody jämfört med standard glukokortikoidbehandling.

Med anledning av ovan har företaget kommit in med en hälsoekonomisk kostnadsnyttoanalys där Efmody jämförs mot standardbehandling med glukokortikoider för behandling av CAH hos ungdomar över 12 år samt vuxna. Företaget ansöker om ett högre pris än jämförelsealternativen. Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 320 000 kronor.

Ansökt pris för en förpackning Efmody om 50 kapslar uppgår till 1 627,49 kronor (AUP) i styrkan 5 mg respektive 3 208,73 kronor (AUP) i styrkan 10 mg. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 96,72 kronor till 160,90 kronor beroende på dosering.

För jämförelsealternativen hydrokortison och prednisolon uppgår genomsnittlig läkemedelskostnad per patient och dag till 3,50 kronor till 5,26 kronor respektive 0,80 kronor till 1,59 kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

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

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

2443/2021

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att hydrokortison är relevant jämförelsealternativ för barn och ungdomar. TLV bedömer vidare att hydrokortison, ensamt eller i kombination med prednisolon, är relevant jämförelsealternativ för vuxna. Skälet är att det är i linje med behandlingsrekommendationerna, nuvarande svensk klinisk praxis och ingår i högkostnadsskyddet. TLV anser däremot inte att Alkindi och dexametason utgör relevanta jämförelsealternativ. Detta med anledning av att Alkindi endast subventioneras för patienter för vilka tablettbehandling inte är lämpligt och dexametason oftast undviks som behandlingsalternativ då det ger ökad risk för överdosering med benskörhet och viktökning som följd.

TLV konstaterar att den kliniska studien DIUR-005 inte har visat någon skillnad mellan långverkande hydrokortison (Efmody) och standard glukokortikoidbehandling avseende förändring av medelvärdet för 17-OHP nivåer över 24 timmar. Studien har inte heller visat skillnader i de mer betydande kliniska effektmåten: total kroppsmassa, fettmassa, bentäthet, benmarkörer och livskvalitet. Studietiden för DIUR-005 är sex månader. TLV konstaterar att det krävs långtidsstudier för att kunna mäta klinisk nytta av Efmody med avseende på minskning av risken för negativa effekter och metabola senkomplikationer.

Företaget framhåller att det är en fördel att den dagliga mediantosen av långverkande hydrokortison (Efmody) blir lägre än med kortverkande hydrokortison. TLV noterar att de individuella hydrokortisondoserna i studien DIUR-006 varierar i ett stort dosspann mellan 10 och 55 mg. TLV anser att det är svårt att dra några slutsatser avseende sänkning av dosering i studien eftersom det inte finns någon kontrollgrupp.

TLV anser att resultaten angående lägre nivåer av 17-OHP under perioden morgon till tidig eftermiddag för Efmody och sänkning av daglig mediantos i de kliniska studierna inte är tillräckliga för att kunna utvärdera relativ klinisk nytta av långverkande hydrokortison (Efmody) jämfört med standardbehandling med glukokortikoider.

TLV bedömer därmed att företaget inte har visat att den kliniska nyttan med avseende på minskad risk för senkomplikationer som osteoporos, övervikt, diabetes och utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer, är bättre med långverkande hydrokortison (Efmody) i förhållande till något av jämförelsealternativen.

Mot bakgrund av att företaget inte har visat att den kliniska nyttan är bättre med långverkande hydrokortison (Efmody) och att ansökt pris för Efmody är högre än för de relevanta jämförelsealternativen, bedömer TLV att kostnaden för Efmody inte är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Efmody inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

2443/2021

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anh Thu Nguyen Hoang. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ines Masinovic och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Staffan Bengtsson

Anh Thu Nguyen Hoang

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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