

Datum
2020-01-23Vår beteckning
1552/2019**SÖKANDE**GMP Orphan
1e Dorpsstraat 20
3701 HB Zeist Netherlands**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2020-01-24 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cuprior	Tablett	150 mg	Blister, 72 tabletter	523961	30 950,36	31 615,62

ANSÖKAN M.M.

GMP Orphan har ansökt om att läkemedlet Cuprior, tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

Cuprior, tablett, beviljades den 20 juni 2019 tillfällig subvention enligt 16 a § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (dnr 1554/2019) till dess ansökan enligt 15 § samma lag prövats eller TLV beslutar annat.

UTREDNING I ÄRENDET

Wilson's sjukdom är en ärftlig sjukdom som beror på att koppar ansamlas i kroppen, framför allt i levern och hjärnan. Sjukdomen kan ge svår leverskada och svåra neurologiska eller psykiatriska symtom. Sjukdomen leder, om den förblir obehandlad, till kronisk eller akut leversvikt eller död. Enligt Socialstyrelsen finns det inga uppgifter om det exakta antalet personer med Wilson's sjukdom i Sverige, men man känner till cirka 75 personer. Wilson's sjukdom är med på Socialstyrelsens lista över ovanliga diagnoser.

Första linjens behandling för patienter med Wilson's sjukdom är D-penicillamin, som är ett licensläkemedel. Omkring 30 procent av alla patienter med Wilson's sjukdom är dock intoleranta mot D-penicillamin.

Cuprior (trientin-tetrahydroklorid) är det första godkända läkemedlet (godkänt september 2017) som är avsett för behandling av Wilson's sjukdom hos vuxna, ungdomar och barn från fem års ålder som är intoleranta mot D-penicillaminterapi. Både trientin och D-penicillamin är så kallade kopparkelerare som binder koppar i kroppens vävnader i ett komplex som utsöndras i urinen. Cirka 20 till 25 patienter lider av tillstånd som innefattas av den godkända indikationen för Cuprior.

Sedan juli 2019 finns även ett annat godkänt läkemedel med samma indikation som Cuprior och som innehåller trientin, Cufence (trientin-dihydroklorid). Fram tills att Cuprior blev godkänt har behandling för dessa patienter varit två andra trientin-baserade läkemedel som förskrivits på licens, Univar (trientin-dihydroklorid, samma läkemedel som Cufence) och Syprine (trientin-hydroklorid). Eftersom Cuprior och Cufence nu godkänts kommer Läkemedelsverkets licensförskrivning av Univar och Syprine i huvudsak att upphöra.

Trientin har dokumenterad effekt och leder enligt behandlingsrekommendationer från European Association for the Study of the Liver, EASL, till en kraftigt ökad överlevnad hos patienter med Wilson's sjukdom jämfört med ingen behandling. Överlevnaden är i nivå med normalbefolkningen om behandlingen sätts in tidigt och följsamheten är god. Även Socialstyrelsen styrker att överlevnaden är god om behandling sätts in tidigt. Obehandlad sjukdom leder dock, enligt EASL:s riktlinjer och TLV:s kliniska expert, alltid till för tidig död.

Företaget uppger att Univar är relevant jämförelsealternativ. Cuprior och Univar innehåller samma aktiva substans, trientin. European Medicines Agency, EMA, har bedömt att effekten av Cuprior är jämförbar med referensprodukten Univar.

TLV har analyserat registerdata från Socialstyrelsens läkemedelsregister över antal patienter och vilken dos av Univar som dessa patienter har hämtat ut under åren 2015 till 2019. Resultatet visar att patienter i genomsnitt har doserats med tre kapslar Univar per dag. Enligt den omräkningsfaktor på 0,6 som EMA rekommenderar i Cupriors marknadsgodkännande

1552/2019

motsvarar detta cirka 2,5 tabletter Cuprior per dag. Under dessa år har mellan 40 och 52 patienter per år hämtat ut Univar.

Företaget ansöker om ett pris per förpackning om 72 tabletter på 30 950,36 kronor AIP vilket motsvarar 31 615,62 kronor AUP. Priset per tablett uppgår till 439 kronor (AUP). Behandlingen är kontinuerlig och livslång. Läkemedelskostnaden per år, enligt godkänt doseringsintervall för vuxna, uppgår till mellan 481 000 och 1 040 000 kronor.

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys där Cuprior jämförs mot licensläkemedlet Univar, som också innehåller trientin. Enligt företagets analys är läkemedelskostnaden per patient och dag för Cuprior lägre än den för Univar vilket främst beror på att doseringen mellan läkemedlen skiljer sig åt.

Företaget har även kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför behandling med Cuprior med bästa understödjande behandling, vilket inkluderar levertransplantation i de fall det är lämpligt. Antagandena avseende överlevnad och sannolikheten att genomgå en levertransplantation baseras på en artikel av Dziezyc et al från 2014. Utfallet för de patienter som i företagets hälsoekonomiska analys får bästa understödjande behandling baseras på patienter som inte varit följsamma till behandling i denna artikel. I analysen har patienter som behandlas med Cuprior en lägre sannolikhet att tvingas genomgå en levertransplantation och en lägre sannolikhet att dö på grund av sin sjukdom, jämfört med de patienter som får bästa understödjande behandling.

I företagets grundscenario för barn, med en genomsnittlig behandlingsstart vid fem års ålder, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,3 miljoner kronor. I motsvarande scenario för vuxna, med en genomsnittlig behandlingsstart vid 19 års ålder, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,9 miljoner kronor. Det som skiljer dessa två analyser ifrån varandra är den dos som används vilket påverkar de totala läkemedelskostnaderna.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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.

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.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § (första stycket) 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.

TLV gör följande bedömning

Eftersom det numera finns godkända läkemedel för Wilsons sjukdom kommer Läkemedelsverket som huvudregel inte att bevilja några licenser av trientin (den aktiva substansen i Cuprior). Patienter som är intoleranta mot D-penicillamin har då endast bästa understödjande behandling att tillgå. Detta inkluderar levertransplantation i de fall det är lämpligt. TLV bedömer att svårighetsgraden för dessa patienter är mycket hög. Detta på grund av att Wilsons sjukdom är en livslång sjukdom som utan läkemedelsbehandling progredierar och leder till allvarlig leverskada, allvarliga neurologiska och psykiatriska symtom samt kraftigt förkortad livslängd. Patienterna drabbas i relativt unga år, som barn eller som unga vuxna.

TLV bedömer att Cufence är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ då Cuprior och Cufence innehåller samma aktiva substans. Cuprior har, av EMA, bedömts ha jämförbar effekt med referensprodukten Univar, som är samma läkemedel som Cufence. TLV finner ingen anledning att göra en annan bedömning avseende läkemedlets effekt.

TLV har dock inte utrett huruvida kostnaden för behandling med Cufence är rimlig. Det går därmed inte att bedöma om kostnaden för Cuprior är rimlig genom att göra en jämförelse med kostnaden för Cufence. Eftersom det därmed saknas kostnadseffektiva behandlingsalternativ bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Cuprior är bästa understödjande behandling. Bästa understödjande behandling inkluderar levertransplantation i de fall det är lämpligt.

TLV bedömer att effekten av behandling med trientin (som är den aktiva substansen i Cuprior), jämfört med bästa understödjande behandling, är mycket god, då tillgänglig dokumentation visar att behandling leder till en kraftigt ökad överlevnad.

Den hälsoekonomiska analysen där Cuprior jämförs med bästa understödjande behandling, får ses som ett hypotetiskt scenario som används i syfte att kunna utreda om kostnaden för användning av Cuprior är rimlig. Det finns ingen data som visar hur en patient i dagsläget skulle behandlas om inte läkemedlet fanns tillgängligt eftersom läkemedelsbehandling via licensförskrivning har funnits att tillgå under lika lång tid som levertransplantation har funnits (sedan 1980-talet). TLV bedömer att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet i analyserna på grund av flera antaganden som baseras på bristfälliga data.

TLV bedömer att det är rimligt att patienterna i genomsnitt är runt 20 år när de påbörjar behandling. TLV använder därför företagets analys på vuxna men justerar flera antaganden. TLV bedömer, med stöd av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister, att dosen i klinisk praxis kommer att vara i nivå med, eller lägre än, den undre gränsen av det godkända doseringsintervallet. När TLV använder samma studie som företaget för att uppskatta andelen patienter som behöver levertransplantation i jämförelsearmen, uppgår kostnaden

1552/2019

per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,7 miljoner kronor. TLV ser flera osäkerheter med att använda en studie som baseras på patienter som är följsamma respektive icke-följsamma till behandling. Bland annat betyder det att jämförelsearmen (bästa understödjande behandling) baseras på data över patienter som någon gång har haft tillgång till läkemedelsbehandling. TLV bedömer därför att det är troligt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i denna analys är överskattad.

TLV bedömer, med stöd av europeiska riktlinjer och uttalande av TLV:s kliniska expert, att alla patienter som inte behandlas med Cuprior kommer att dö av sin sjukdom eller genomgå en levertransplantation inom ett visst antal år. Därtill bedömer TLV att överlevnadsvinsten av behandling med Cuprior inte framkommer till fullo i en analys som baseras på en studie över följsamma respektive icke-följsamma patienter. TLV redovisar därför flera analyser där konservativa antaganden, som snarare överskattar än underskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, varierar.

TLV bedömer, baserat på det underlag som tillförts ärendet, att de mest troliga uppskattningarna av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Cuprior i jämförelse med bästa understödjande behandling uppgår till runt 1,3 miljoner kronor. Patienter som behandlas med Cuprior vinner då mellan 6,5 och 8,5 kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med patienter som ges bästa understödjande behandling.

TLV bedömer att det råder en osäkerhet om vilken dos av Cuprior som kommer att användas i klinisk praxis. Dosen är bland annat beroende av hur svårt sjuka patienterna som behandlas är och i hur stor utsträckning omvandlingsfaktorn kommer att användas. Cuprior ska enligt indikation användas av patienter som är intoleranta mot D-penicillamin. TLV finner det osäkert om dessa patienter motsvarar de som har förskrivits trientin på licens. I de mest troliga uppskattningarna av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår gör TLV antagandet att dosen är i nivå med den undre gränsen av det godkända doseringsintervallet. Om patienterna istället behandlas med samma genomsnittliga dos av Cuprior som de tidigare har behandlats med på licens, blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår lägre.

TLV accepterar en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd. Vid mycket svåra och sällsynta tillstånd har TLV i några fall bedömt att en ännu högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är rimlig, än för större patientgrupper med lika svåra tillstånd. Exempel på detta är besluten för Cerezyme (dnr 1967/2015) och Vpriv (dnr 1970/2015) där TLV konstaterade att de aktuella läkemedlen, utöver att de behandlar ett mycket svårt sjukdomstillstånd med få patienter, har en mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ.

Wilson's sjukdom är ett mycket svårt och mycket sällsynt tillstånd. Patienter med Wilson's sjukdom som är intoleranta mot D-penicillamin har inga läkemedelsalternativ att tillgå inom läkemedelsförmånerna. Utan läkemedelsbehandling skulle patienterna försämrats i sin sjukdom över tid och till slut drabbas av akut eller kronisk leversvikt eller irreparabla och potentiellt dödliga neurologiska skador. Med den vård som finns tillgänglig i dag skulle en del patienter kunna erbjudas levertransplantation som en livräddande åtgärd. En levertransplantation skulle dock endast övervägas när leverfunktionen är akut nedsatt. Många patienter skulle därmed utveckla eller förvärras i sina neurologiska och psykiatriska besvär. Det är inte heller säkert att en lämplig leverdonator finns tillgänglig för alla patienter. Även själva levertransplantationen medför biverkningar och risker. Långtidsöverlevnaden mer än 20 år efter levertransplantation är oklar. Behandling med Cuprior leder till en kraftigt

1552/2019

förlängd överlevnad. Beroende på hur tidigt behandlingen sätts in kommer psykiatriska och neurologiska symtom samt leverskador att förhindras, förbättras eller sluta försämrans.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. TLV har tidigare bedömt att människovärdesprincipen 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. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna.

Vid en samlad bedömning av samtliga omständigheter i ärendet anser TLV att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Cuprior än vad TLV vanligtvis gör vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Cuprior är rimlig och att kriterierna i 15 § om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Cuprior ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas. Av 16 a § förmånslagen följer att beslutet om tillfällig subvention samtidigt upphör att gälla.

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, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkaren Maria Strandberg och professorn Eva Swahn. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Linnea Oldsberg. I den slutliga handläggningen har även den medicinska utredaren Sofia Johansson och juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Linnea Oldsberg

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.